

# TRUVADA®

EMTRICITABINA 200 mg  
TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Venta bajo receta archivada  
Industria Canadiense

Comprimidos recubiertos

## ADVERTENCIA

SE HA OBSERVADO ACIDOSIS LÁCTICA Y HEPATOMEGALIA SEVERA CON ESTEATOSIS, INCLUYENDO CASOS FATALES, EN VIRTUD DEL USO DE ANÁLOGOS NUCLEÓSIDOS SOLOS O COMBINADOS CON OTROS ANTIRRETROVIRALES (VER "ADVERTENCIAS").

TRUVADA® NO SE RECOMIENDA PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES CRÓNICAS POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB) Y LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE TRUVADA NO SE HAN DETERMINADO CON RESPECTO A PACIENTES INFECTADOS CONJUNTAMENTE CON VHB Y VIH (VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA). SE HA OBSERVADO UN EMPEORAMIENTO SEVERO Y AGUDO DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES QUE HAN SUSPENDIDO EL USO DE EMTRIVA® O VIREAD®. LA FUNCIÓN HEPÁTICA DEBE SER CONTROLADA RIGUROSAMENTE MEDIANTE UN SEGUIMIENTO CLÍNICO Y DE LABORATORIO AL MENOS DURANTE VARIOS MESES EN PACIENTES QUE SUSPENDEN EL USO DE TRUVADA Y SE ENCUENTRAN INFECTADOS CONJUNTAMENTE CON VIH Y VHB. DE SER NECESARIO, PUEDE GARANTIZARSE EL INICIO DE UNA TERAPIA ANTI-HEPATITIS B (VER "ADVERTENCIAS").

## COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:

Emtricitabina.....	200,000 mg
Tenofovir disoproxil fumarato (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil).....	300,000 mg
Excipientes: Croscarmelosa sódica, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Almidón pregelatinizado, Opadry II Azul Y-30-10701.....	c.s.

## DESCRIPCION

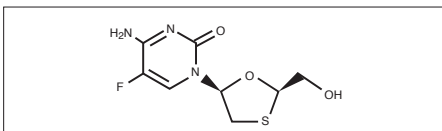
Los comprimidos recubiertos de TRUVADA son comprimidos combinados de dosis fija que contienen emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato.

EMTRIVA es el nombre comercial de la emtricitabina, un análogo nucleósido sintético de la citidina. El tenofovir disoproxil fumarato (VIREAD, también denominado tenofovir DF) se convierte in vivo en tenofovir, un análogo nucleósido fosfonato acíclico (nucleótido) de adenosina 5'-monofosfato. Tanto la emtricitabina como el tenofovir exhiben una actividad inhibitoria con respecto a la transcriptasa inversa del VIH-1.

Los Comprimidos de TRUVADA son de administración oral.

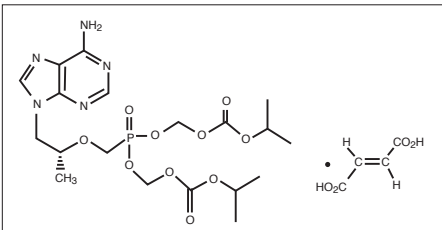
**Emtricitabina:** El nombre químico de la emtricitabina es 5-fluoro-1-(2*R*,5*S*)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolano-5-*il*]citosina. La emtricitabina es el enantiómero (-) de un tío análogo de la citidina, que difiere de otros análogos de la citidina en que posee flúor en la posición 5.

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



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

**Tenofovir disoproxil fumarato:** El tenofovir disoproxil fumarato es una sal de ácido fumárico del bis-isopropoxicarboniloximetil éster derivado del tenofovir. El nombre químico de tenofovir disoproxil fumarato es 9-[(*R*)-2-[[bis[[isopropoxicarbonil]oxi]-metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina fumarato (1:1). Su fórmula molecular es C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub>P · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> y su peso molecular es 635,52. Su fórmula estructural es la siguiente:



El tenofovir disoproxil fumarato es un polvo cristalino color blanco a blancuzco con una solubilidad de 13,4 mg/mL en agua a 25 °C. El coeficiente de partición (logaritmo p) del tenofovir disoproxil fumarato es 1,25 y el valor pKa es 3,75. Todas las dosis se expresan en términos de tenofovir disoproxil fumarato, excepto que se especifique lo contrario.

## **MICROBIOLOGÍA**

### **Mecanismo de Acción**

**Emtricitabina:** La emtricitabina, un análogo nucleósido sintético de la citidina, es fosforilada con enzimas celulares para formar emtricitabina 5'-trifosfato. Emtricitabina 5'-trifosfato inhibe la actividad de la transcriptasa inversa del VIH-1 compitiendo con el sustrato natural de deoxicitidina 5'-trifosfato y al ser incorporada al ADN viral naciente que resulta en la terminación de la cadena. Emtricitabina 5'-trifosfato es un inhibidor débil de las polimerasas del ADN de los mamíferos y de la polimerasa del ADN mitocondrial.

**Tenofovir disoproxil fumarato:** El tenofovir disoproxil fumarato es un análogo nucleósido fosfonato diéster acíclico del monofosfato de adenosina. El tenofovir disoproxil fumarato requiere una hidrólisis inicial del diéster para convertirse en tenofovir y subsiguientes fosforilaciones mediante enzimas celulares para formar el tenofovir difosfato. El tenofovir difosfato inhibe la actividad de la transcriptasa inversa del VIH-1 al competir con el sustrato natural deoxiadenosina 5'-trifosfato y, luego de su incorporación al ADN, mediante la terminación de la cadena de ADN. Tenofovir difosfato es un inhibidor débil de las polimerasas del ADN de los mamíferos y de la polimerasa del ADN mitocondrial.

### **Actividad Antiviral**

**Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato:** En estudios de combinación que evaluaban la actividad antiviral in vitro de la emtricitabina y el tenofovir en conjunto, se observaron efectos antivirales sinérgicos.

**Emtricitabina:** La actividad antiviral in vitro de la emtricitabina con respecto a aislados de laboratorio y aislados clínicos de VIH se evaluó en líneas de células linfoblastoides, en la línea de células MAGI-CCR5 y en células mononucleares sanguíneas periféricas. Los valores IC<sub>50</sub> para la emtricitabina estuvieron dentro del rango de 0,0013-0,64 µM (0,0003-0,158 µg/mL). En estudios de combinación de drogas sobre la emtricitabina con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (abacavir, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (delavirdina, efavirenz, nevirapina), e inhibidores de la proteasa (amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), se observaron aditivos a los efectos sinérgicos. La mayoría de estas combinaciones de drogas no se estudiaron en humanos. Emtricitabina presentó una actividad antiviral in vitro con respecto a los clades A, B, C, D, E, F y G del VIH-1 (los valores IC<sub>50</sub> oscilaron entre 0,007-0,075 µM) y mostraron una actividad específica de las cepas respecto del VIH-2 (los valores IC<sub>50</sub> oscilaron entre 0,007-1,5 µM).

**Tenofovir disoproxil fumarato:** La actividad antiviral in vitro del tenofovir respecto de aislados de laboratorio y aislados clínicos de VIH-1 se evaluó en líneas de células linfoblastoides, en células primarias monocito/macrófago y en linfocitos sanguíneos periféricos. Los valores IC<sub>50</sub> (50% de concentración inhibitoria) para el tenofovir estuvieron dentro del rango de 0,04-8,5 µM. En estudios de combinación de drogas sobre el tenofovir con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (delavirdina, efavirenz, nevirapina), e inhibidores de la proteasa (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), se observaron aditivos a los efectos sinérgicos. Tenofovir presentó una actividad antiviral in vitro respecto de los clades A, B, C, D, E, F, G y O del VIH-1 (los valores IC<sub>50</sub> oscilaron entre 0,5-2,2 µM). Los valores IC<sub>50</sub> de tenofovir respecto del VIH-2 oscilaron entre 1,6 µM y 4,9 µM.

### **Resistencia**

**Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato:** Los aislados de VIH-1 con una susceptibilidad reducida a la combinación de emtricitabina y tenofovir se seleccionaron in vitro. El análisis genotípico de estos aislados identificó las sustituciones de aminoácido M184I/V y/o K65R en la transcriptasa inversa viral.

**Emtricitabina:** Los aislados del VIH resistentes a la emtricitabina se seleccionaron in vitro. El análisis genotípico de estos aislados señaló que la susceptibilidad reducida a la emtricitabina estaba asociada a una mutación del gen de la transcriptasa inversa del VIH en el codón 184 que resultó en una sustitución de aminoácido de metionina por valina o isoleucina (M184V/I).

Los aislados del VIH resistentes a la emtricitabina fueron extraídos de algunos pacientes tratados con emtricitabina sola o en combinación con otros agentes antirretrovirales. En un estudio clínico, los aislados virales de 6/16 (37,5%) de pacientes que no han recibido tratamiento previo con fracaso virológico mostraron una susceptibilidad a la emtricitabina reducida en >20 veces. El análisis genotípico de estos aislados indicó que la resistencia se debía a las mutaciones M184V/I en el gen de la transcriptasa inversa del VIH.

**Tenofovir disoproxil fumarato:** Los aislados de VIH-1 con una susceptibilidad reducida al tenofovir se seleccionaron in vitro. Estos virus manifestaron una mutación K65R en la transcriptasa inversa y señalaron una reducción de 2 a 4 veces en la susceptibilidad al tenofovir.

Los aislados de VIH-1 resistentes al tenofovir también fueron extraídos de algunos pacientes tratados con VIREAD en combinación con ciertos agentes antirretrovirales. En pacientes que no han recibido tratamiento previo, 8/47 (17%) de los aislados de los pacientes con un fracaso de VIREAD + lamivudina + efavirenz en la semana 144 indicaron una susceptibilidad in vitro al tenofovir reducida en >1,4 veces (mediana 3,7). En pacientes que han recibido tratamiento previo, 14/304 (5%, Estudios 902 y 907) de los aislados de los pacientes con fracaso de VIREAD en la semana 96 señalaron una susceptibilidad in vitro al tenofovir reducida en >1,4 veces (mediana 2,7). El análisis genotípico de los aislados resistentes indicó una mutación en el gen de la transcriptasa inversa del VIH-1 que resultó en la sustitución de aminoácido K65R.

### **Resistencia cruzada**

**Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato:** Se ha reconocido la resistencia cruzada entre ciertos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTIs). Las sustituciones M184V/I y/o K65R seleccionadas in vitro por medio de la combinación de emtricitabina y tenofovir también se observaron en algunos aislados de VIH-1 en pacientes que fracasaron en el tratamiento con tenofovir en combinación con lamivudina o emtricitabina, y abacavir o didanosina. Por lo tanto, la resistencia cruzada entre estas drogas puede ocurrir en pacientes cuyo virus contiene una o ambas sustituciones de aminoácidos.

**Emtricitabina:** Los aislados resistentes a la emtricitabina (M184V/I) manifestaron una resistencia cruzada con respecto a lamivudina y zalcitabina, pero conservaron la susceptibilidad in vitro en cuanto a didanosina, estavudina, tenofovir, zidovudina y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (delavirdina, efavirenz y nevirapina). Los aislados de pacientes que han recibido un tratamiento intenso que contienen la sustitución de aminoácido M184V/I en el contexto de otras sustituciones de inhibidores nucleósidos

de la transcriptasa inversa asociadas a la resistencia pueden conservar la susceptibilidad a tenofovir. Los aislados de VIH-1 que contienen la sustitución K65R, seleccionada in vivo por medio de abacavir, didanosina, tenofovir y zalcitabina, demostraron una susceptibilidad reducida con respecto a la inhibición mediante emtricitabina. Los virus con mutaciones que confieren una susceptibilidad reducida a estavudina y zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) o a didanosina (L74V) permanecieron sensibles a la emtricitabina. El VIH-1 que contiene la sustitución K103N asociada a la resistencia a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa se mostró susceptible a la emtricitabina.

**Tenofovir disoproxil fumarato:** Los aislados de VIH-1 de pacientes (N=20) cuyo VIH-1 manifestó una media de 3 sustituciones de aminoácidos de transcriptasa inversa asociadas a zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N) indicaron una disminución de 3,1 veces en la susceptibilidad a tenofovir. El VIH-1 resistente a los nucleósidos múltiples con una mutación de inserción doble T69S en la transcriptasa inversa indicó una reducción en la susceptibilidad a tenofovir.

## FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### Farmacocinética en Adultos

**TRUVADA:** Un Comprimido de TRUVADA resultó bioequivalente a una Cápsula de EMTRIVA (200 mg) más un Comprimido de VIREAD (300 mg) tras la administración de una dosis simple a pacientes sanos en ayunas (N=39).

**Emtricitabina:** Las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina se resumen en la Tabla 1. Luego de la administración oral de EMTRIVA, la emtricitabina se absorbe con rapidez con concentraciones pico de plasma a la hora o a las 2 horas posteriores a la dosis. La ligazón in vitro de emtricitabina con las proteínas del plasma humano es <4% e independiente de la concentración en el rango de 0,02-200 µg/mL. Tras la administración de emtricitabina radiomarcada, un 86% aproximadamente se recupera en la orina y un 13% se recupera en forma de metabolitos. Los metabolitos de la emtricitabina incluyen 3'-sulfóxido diastereómeros y su conjugado de ácido glucurónico. La emtricitabina se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Luego de una dosis oral simple de EMTRIVA, la semivida de la emtricitabina en plasma es de 10 horas aproximadamente.

**Tenofovir disoproxil fumarato:** Las propiedades farmacocinéticas del tenofovir disoproxil fumarato se resumen en la Tabla 1. Tras la administración oral de VIREAD, las concentraciones máximas de tenofovir en suero se lograron después de 1,0 ± 0,4 hora. La ligazón in vitro del tenofovir con las proteínas del plasma humano es de <0,7% e independiente de la concentración en el rango de 0,01-25 µg/mL. Aproximadamente un 70-80% de la dosis intravenosa de tenofovir se recupera en forma de droga no modificada en la orina. El tenofovir se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Luego de una dosis oral simple de VIREAD, la semivida de eliminación terminal del tenofovir es de 17 horas aproximadamente.

Tabla 1. Parámetros Farmacocinéticos de Dosis Simple para Emtricitabina y Tenofovir en Adultos<sup>1</sup>

	Emtricitabina	Tenofovir
Biodisponibilidad Oral en Ayunas <sup>2</sup> (%)	92 (83,1-106,4)	25 (NC-45,0)
Semivida de Eliminación Terminal de Plasma <sup>2</sup> (horas)	10 (7,4-18,0)	17 (12,0-25,7)
Cmax <sup>3</sup> (µg/mL)	1,8 ± 0,72 <sup>4</sup>	0,30 ± 0,09
AUC <sup>3</sup> (µg·hr/mL)	10,0 ± 3,12 <sup>4</sup>	2,29 ± 0,69
CL/F <sup>3</sup> (mL/min)	302 ± 94	1043 ± 115
CLrenal <sup>3</sup> (mL/min)	213 ± 89	243 ± 33

1. NC = No calculado

2. Mediana (rango)

3. Media (± SD)

4. Información presentada como valores de estado estable

### Efectos de la Alimentación en la Absorción Oral

TRUVADA puede administrarse con o sin ingesta de alimentos. La administración de TRUVADA luego de una comida con alto contenido de grasas (784 kcal; 49 gramos de grasa) o de una comida liviana (373 kcal; 8 gramos de grasa) retrasó el tiempo de Cmax de tenofovir en aproximadamente 0,75 hora. Los aumentos medios en AUC y Cmax de tenofovir fueron aproximadamente de 35% y 15%, al ser administrados con una comida con alto contenido de grasas o con una comida liviana, en comparación con la administración en estado de ayuno. En estudios previos de seguridad y eficacia, se administró VIREAD (tenofovir) con ingesta de alimentos. Las exposiciones sistémicas de la emtricitabina (AUC y Cmax) no se vieron afectadas cuando se administró TRUVADA ya sea con una comida con alto contenido de grasas o bien con una comida liviana.

### Poblaciones especiales

#### Raza

**Emtricitabina:** No se han identificado diferencias farmacocinéticas debidas a la raza tras la administración de EMTRIVA.

**Tenofovir disoproxil fumarato:** Se dispuso de un número insuficiente de grupos raciales y étnicos que no fueran el Caucásico para determinar de manera adecuada las potenciales diferencias farmacocinéticas entre estas poblaciones tras la administración de VIREAD.

#### Género

**Emtricitabina y Tenofovir disoproxil fumarato:** La farmacocinética de la emtricitabina y del tenofovir es similar en pacientes de sexo masculino y femenino.

**Pacientes Pediátricos y Geriátricos:** La farmacocinética de la emtricitabina y del tenofovir no se evaluó por completo en niños (menores de 18 años) o personas de la tercera edad (mayores de 65 años) (ver PRECAUCIONES, Uso Pediátrico, Uso Geriátrico).

**Pacientes con Función Renal Insuficiente:** La farmacocinética de emtricitabina y de tenofovir se ve alterada en pacientes con insuficiencia renal (ver ADVERTENCIAS, Insuficiencia Renal). En los pacientes con una

depuración de creatinina menor a 50 mL/min, la C<sub>max</sub> y AUC<sub>0-∞</sub> de emtricitabina y de tenofovir se vieron incrementadas. Se recomienda que el intervalo de dosificación de TRUVADA se modifique en los pacientes con una depuración de creatinina de 30-49 mL/min.

TRUVADA no debería utilizarse en pacientes con una depuración de creatinina menor a 30 mL/min y en pacientes con una enfermedad renal en su fase final que requiera diálisis (ver ADVERTENCIAS, Insuficiencia Renal).

**Pacientes con Insuficiencia Hepática:** La farmacocinética de tenofovir luego de una dosis de 300 mg de VIREAD se ha estudiado en pacientes no infectados con el VIH con una insuficiencia hepática de moderada a grave. No se produjeron alteraciones sustanciales en la farmacocinética del tenofovir en los pacientes con una insuficiencia hepática en comparación con los pacientes sin insuficiencia alguna. La farmacocinética de TRUVADA o de emtricitabina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, la emtricitabina no es metabolizada de manera significativa por las enzimas del hígado, por lo tanto el impacto de la insuficiencia del hígado debería limitarse.

**Embarazo:** (ver PRECAUCIONES, Embarazo).

**Madres Lactantes:** (ver PRECAUCIONES, Madres Lactantes).

**Interacción de Drogas:** (ver PRECAUCIONES, Interacción de Drogas).

**TRUVADA:** No se han realizado estudios de interacción de drogas utilizando comprimidos de TRUVADA.

**Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato:** La farmacocinética en estado estable de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato no se vio afectada cuando se administró emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato juntos al contrario de cuando se administró cada agente por separado.

Los estudios in vitro y clínicos de interacción droga-droga de farmacocinética han demostrado que el potencial para las interacciones mediadas con enzimas citocromo P450 que incluyen a la emtricitabina y al tenofovir y a otros productos medicinales es bajo.

Emtricitabina y tenofovir son excretados primariamente por los riñones mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. No se observaron interacciones droga-droga debido a la competencia por la excreción renal. No obstante, la administración conjunta de TRUVADA y drogas que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina, tenofovir y/o la droga administrada de manera conjunta.

Las drogas que disminuyen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o de tenofovir.

No se observaron interacciones de drogas clínicamente significativas entre emtricitabina y famciclovir, indinavir, estavudina y tenofovir disoproxil fumarato (ver Tablas 2 y 3). Asimismo, no se observaron interacciones de drogas clínicamente significativas entre tenofovir disoproxil fumarato y abacavir, adefovir dipivoxil, ribavirin, efavirenz, emtricitabina, indinavir, lamivudina, lopinavir/ritonavir, metadona y los anticonceptivos orales en estudios llevados a cabo en voluntarios sanos (ver Tablas 4 y 5).

Tabla 2. Interacciones de Drogas: Modificaciones en los Parámetros Farmacocinéticos de Emtricitabina en Presencia de la Droga Administrada en forma Conjunta<sup>1</sup>

Droga administrada en forma conjunta	Dosis de droga administrada en forma conjunta (mg)	Dosis de Emtricitabina (mg)	N	% de modificación de parámetros farmacocinéticos de Emtricitabina <sup>2</sup> (intervalos de confianza del 90 %)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
Tenofovir DF	300 una vez por día x 7 días	200 una vez por día x 7 días	17	↔	↔	↑ 20 (↑12 a ↑29)
Indinavir	800 x 1	200 x 1	12	↔	↔	NA
Famciclovir	500 x 1	200 x 1	12	↔	↔	NA
Estavudina	40 x 1	200 x 1	6	↔	↔	NA

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

2. ↑ = Aumento; ↓ = Disminución; ↔ = Sin efectos; NA = No aplicable.

Tabla 3. Interacciones de Drogas: Modificaciones en los Parámetros Farmacocinéticos de la Droga Administrada en forma Conjunta en Presencia de Emtricitabina<sup>1</sup>

Droga administrada en forma	Dosis de droga administrada en forma conjunta (mg)	Dosis de Emtricitabina (mg)	N	% de modificación de parámetros farmacocinéticos de droga administrada en forma conjunta <sup>2</sup> (intervalos de confianza del 90 %)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
Tenofovir DF	300 una vez por día x 7 días	200 una vez por día x 7 días	17	↔	↔	↔
Indinavir	800 x 1	200 x 1	12	↔	↔	NA
Famciclovir	500 x 1	200 x 1	12	↔	↔	NA
Estavudina	40 x 1	200 x 1	6	↔	↔	NA

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

2. ↑ = Aumento; ↓ = Disminución; ↔ = Sin efectos; NA = No aplicable.

Tabla 4. Interacciones de Drogas: Modificaciones en los Parámetros Farmacocinéticos de Tenofovir<sup>1</sup> en Presencia de la Droga Administrada en forma Conjunta

Droga administrada en forma conjunta	Dosis de droga administrada en forma conjunta	N	% de modificación de parámetros farmacocinéticos		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
Abacavir	300 una vez	8	↔	↔	NC
Adefovir Dipivoxil	10 una vez	22			NC
Atazanavir <sup>3</sup>	400 una vez por día x 14 días	33	↑14 (↑8 a ↑20)	↑24 (↑21 a ↑28)	↑22 (↑15 a ↑30)
Didanosina (con capa entérica)	400 una vez	25	↔	↔	↔
Didanosina (tamponada)	250 ó 400 una vez por día x 7 días	14	↔	↔	↔
Efavirenz	600 una vez por día x 14 días	29	↔	↔	↔
Emtricitabina	200 una vez por día x 7 días	17	↔	↔	↔
Indinavir	800 tres veces por día x 7 días	13	↑14 (↓3 a ↑33)		
Lamivudina	150 dos veces por día x 7 días	15	↔	↔	↔
Lopinavir/Ritonavir	400/100 dos veces por día x 14 días	24	↔	↑32 (↑25 a ↑38)	↑51 (↑37 a ↑66)

1. Los pacientes recibieron VIREAD 300 mg una vez por día.

2. ↑ = Aumento ↓ = Disminución ↔ = Sin efectos NC = No calculado.

3. Información de Prescripción de atazanavir

Tabla 5. Interacciones de Drogas: Modificaciones en los Parámetros Farmacocinéticos de la Droga Administrada en forma Conjunta en Presencia de Tenofovir

Droga administrada en forma conjunta	Dosis de droga administrada en forma conjunta (mg)	N	% de modificación de parámetros farmacocinéticos de droga administrada en forma conjunta <sup>1</sup> (Intervalos de confianza del 90 %)		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
Abacavir	300 una vez	8	↑12 (↓1 a ↑26)	↔	NA
Adefovir Dipivoxil	10 una vez	22	↔	↔	NA
Atazanavir <sup>2</sup>	400 una vez por día x 14 días	34	↓21 (↓27 a ↓14)	↓25 (↓30 a ↓19)	↓40 (↓48 a ↓32)
Atazanavir <sup>2</sup>	Atazanavir/Ritonavir 300/100 una vez por día x 42 días	10	↓28 (↓50 a ↑5)	↓25 <sup>3</sup> (↓42 a ↑3)	↓23 <sup>3</sup> (↓46 a ↑10)
Efavirenz	600 una vez por día x 14 días	30	↔	↔	↔
Emtricitabina	200 una vez por día x 7 días	17	↔	↔	↓20 (↓12 a ↑29)
Indinavir	800 tres veces por día x 7 días	12	↓11 (↓30 a ↑12)	↔	↔
Lamivudina	150 dos veces por día x 7 días	15	↓24 (↓34 a ↓12)	↔	↔
Lopinavir	Lopinavir/Ritonavir 400/100 dos veces por día x 14 días	24	↔	↔	↔
Metadona	4 40-110 una vez por día x 14 días <sup>5</sup>	13	↔	↔	↔
Anticonceptivos orales <sup>6</sup>	Etinil/ Estradiol Norgestimato (Ortho-Tricyclen®) una vez por día x 7 días	20	↔	↔	↔
Ribavirin	600 una vez	22	↔	↔	NA
Ritonavir	Lopinavir/Ritonavir 400/100 dos veces por día x 14 días	24	↔	↔	↔

1. ↑ = Aumento ↓ = Disminución ↔ = Sin efectos NC = No aplicable.

2. Información de Prescripción de atazanavir.

3. En pacientes infectados con VIH, la adición de tenofovir DF a atazanavir 300 mg más ritonavir 100 mg resultó en valores de AUC y C<sub>min</sub> de atazanavir 2,3 y 4 veces superiores a los respectivos valores observados cuando atazanavir 400 mg se administró solo.

4. R-(activa), S- y la totalidad de las exposiciones de la metadona fueron equivalentes cuando ésta se administró sola o junto con VIREAD.

5. Los pacientes se mantuvieron en su dosis estable de metadona. No se informaron alteraciones farmacodinámicas (toxicidad opiácea o signos o síntomas de abstinencia).

6. Las exposiciones del etinil estradiol y el 17-deacetil norgestimato (metabolito farmacológicamente activo) fueron equivalentes cuando se administraron solos o junto con VIREAD.

Luego de dosis múltiples a personas con VIH negativo que reciben una terapia crónica de mantenimiento con metadona o anticonceptivos orales, o dosis simples de ribavirin, la farmacocinética del tenofovir en es-

tado estable fue similar a la observada en estudios previos, lo que indica la falta de interacciones de drogas clínicamente significativas entre estos agentes y VIREAD.

La administración conjunta de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina produce modificaciones en la farmacocinética de didanosina que pueden tener relevancia clínica. La Tabla 6 resume los efectos del tenofovir disoproxil fumarato sobre la farmacocinética de didanosina. La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y comprimidos tamponados o cápsulas con capa entérica de didanosina aumenta de manera significativa la C<sub>max</sub> y AUC de didanosina. Cuando las cápsulas con capa entérica de didanosina de 250 mg se administraron junto con tenofovir disoproxil fumarato, las exposiciones sistémicas de didanosina resultaron similares a las observadas en las cápsulas con capa entérica de 400 mg en forma independiente en ayunas. Se desconoce el mecanismo de esta interacción.

Tabla 6. Interacciones de Drogas: Parámetros Farmacocinéticos de la Didanosina en Presencia de VIREAD®

Dosis (mg)/ Método de Administración <sup>3</sup> de Didanosina <sup>1</sup>	Método de Administración <sup>2</sup> de VIREAD®	N	% de Diferencia (Intervalos de confianza del 90%) contra Didanosina 400 mg sola, en ayunas <sup>3</sup>	
			C <sub>max</sub>	AUC
Comprimidos Tamponados				
400 una vez por día <sup>4</sup> x 7 días	En ayunas 1 hora después de didanosina	14	↑ 28 (↑ 11 a ↑ 48)	↑ 44 (↑ 31 a ↑ 59)
Cápsulas con Capa Entérica				
400 una vez, en ayunas	Con alimentos, 2 horas después de didanosina	26	↑ 48 (↑ 25 a ↑ 76)	↑ 48 (↑ 31 a ↑ 67)
400 una vez, con ingesta de alimentos	Simultáneamente con didanosina	26	↑ 64 (↑ 41 a ↑ 89)	↑ 60 (↑ 44 a ↑ 79)
250 una vez, en ayunas	Con alimentos, 2 horas después de didanosina	28	↓ 10 (↑ 22 a ↑ 3)	↔
250 una vez, en ayunas	Simultáneamente con didanosina	28	↔	↑ 14 (0 a ↑ 31)
250 una vez, con ingesta de alimentos	Simultáneamente con didanosina	28	↓ 29 (↓ 39 a ↓ 18)	↓ 11 (↓ 23 a ↑ 2)

1. Ver PRECAUCIONES con respecto al uso de didanosina con VIREAD.

2. La administración con ingesta de alimentos fue con una comida liviana (~373 kcal, 20% grasa).

3. ↑ = Aumento ↓ = Disminución ↔ = Sin diferencias

4. Incluye a 4 pacientes con un peso inferior a 60 kg que reciben didanosina 250 mg.

## INDICACIONES Y USO

TRUVADA se recomienda en combinación con otros agentes antirretrovirales (tales como inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa o inhibidores de la proteasa) para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos. Los estudios de seguridad y eficacia con respecto al uso de los Comprimidos de TRUVADA o de EMTRIVA y VIREAD en combinación se hallan en curso.

EMTRIVA y VIREAD han sido estudiados como parte de regímenes de drogas múltiples y se ha comprobado que son seguros y eficaces. En el estudio clínico 303, EMTRIVA y la lamivudina (3TC) demostraron patrones de eficacia, seguridad y resistencia comparables como parte de regímenes de drogas múltiples. Esta información, y la obtenida en el estudio 903, en el que la lamivudina y el tenofovir se utilizaron en combinación, respalda el uso de los Comprimidos de TRUVADA para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos que no han recibido tratamiento previo (**ver Descripción de Estudios Clínicos y Eventos Adversos**). En los pacientes que han recibido tratamiento previo, el uso de TRUVADA debe ser guiado mediante las pruebas de laboratorio y el historial de tratamiento (**ver Microbiología**).

Información adicional importante en cuanto al uso de TRUVADA para el tratamiento de la infección por VIH-1:

- No existen resultados de estudios que demuestren el efecto de TRUVADA en el avance clínico del VIH-1.
- No se recomienda el uso de TRUVADA como componente de un régimen de nucleósido triple.

### Descripción de Estudios Clínicos

Con respecto a los estudios de seguridad y eficacia al utilizar EMTRIVA o VIREAD en combinación con otros agentes antirretrovirales, consultar también la Información de Prescripción de estos productos.

Los estudios de seguridad y eficacia al utilizar los Comprimidos de TRUVADA o EMTRIVA y VIREAD en combinación se hallan en curso.

### EMTRIVA:

#### Estudio 303: EMTRIVA QD + Terapia de Antecedentes Estables (SBT) en comparación con Lamivudina BID + SBT

El estudio 303 consistió en un estudio de 48 semanas, abierto, multicéntrico y controlado con activos, que comparó a EMTRIVA (200 mg QD) con la lamivudina, en combinación con la estavudina o la zidovudina y un inhibidor de la proteasa o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa en 440 pacientes que seguían un régimen de drogas triple antirretroviral que contenía lamivudina durante al menos 12 semanas con anterioridad al inicio del estudio y que tenían un ARN del VIH-1 de  $\leq 400$  copias/mL.

Los pacientes se seleccionaron al azar (1:2) para continuar la terapia con lamivudina (150 mg BID) o para cambiar a EMTRIVA (200 mg QD). Todos los pacientes se mantuvieron en su régimen estable de antecedentes. Los pacientes tenían una edad media de 42 años (en un rango de 22-80), 86% era de sexo masculino, 64% caucásicos, 21% afroamericanos y 13% hispanicos. Los pacientes tenían un recuento CD4 medio de línea basal de células de 527 células/mm<sup>3</sup> (en un rango de 37-1909) y un ARN medio de VIH de línea basal de plasma de 1,7 log<sub>10</sub> copias/mL (en un rango de 1,7-4,0). La duración media de la terapia antirretroviral previa fue de 27,6 meses. Los resultados del tratamiento durante 48 semanas se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7. Resultados de Tratamiento Aleatorio en la Semana 48 (Estudio 303)

Resultado en la semana 48	EMTRIVA + ZDV/d4T + inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa/PI (N=294)	Lamivudina + ZDV/d4T + inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa/PI (N=196)
Respuesta <sup>1</sup>	77% (67%)	82% (72%)
Fracaso Viroológico <sup>2</sup>	7%	8%
Muerte	0%	<1%
Suspensión del Estudio debido a Eventos Adversos	4%	0%
Suspensión del Estudio por otras Razones <sup>3</sup>	12%	10%

1. Los pacientes alcanzaron y mantuvieron <400 copias/mL (<50 copias/mL) confirmadas de ARN de VIH en la semana 48.

2. Incluye pacientes que no lograron alcanzar una supresión virológica o que reincidieron luego de alcanzar la supresión virológica.

3. Incluye la pérdida del seguimiento, la suspensión por parte del paciente, la falta de cumplimiento, la violación de protocolos y otras razones.

El aumento medio de la línea basal en el recuento CD4 de células fue de 29 células/mm<sup>3</sup> para el grupo EMTRIVA y de 61 células/mm<sup>3</sup> para el grupo lamivudina. Durante las 48 semanas, en el grupo EMTRIVA 2 pacientes (0,7%) experimentaron un evento CDC Clase C nuevo, en comparación con los 2 pacientes (1,4%) del grupo lamivudina.

### VIREAD:

#### Estudio 903: VIREAD + Lamivudina + Efavirenz en comparación con Estavudina + Lamivudina + Efavirenz

Se informaron los datos correspondientes a las 144 semanas del Estudio 903, un estudio doble-ciego, multicéntrico y controlado con activos, que comparó a VIREAD (300 mg QD), administrado en combinación con lamivudina y efavirenz, con estavudina, lamivudina y efavirenz en 600 pacientes que no habían recibido antirretrovirales previamente. Los pacientes tenían una edad media de 36 años (en un rango de 18-64), 74% era de sexo masculino, 64% caucásicos y 20% de color. El recuento CD4 medio de células de línea de base fue de 279 células/mm<sup>3</sup> (en un rango de 3-956) y el ARN medio de VIH-1 de plasma de línea de base fue de 77.600 copias/mL (en un rango de 417-5.130.000). Los pacientes se estratificaron mediante el ARN de línea de base de VIH-1 y el recuento CD4. El cuarenta y tres por ciento de los pacientes poseía cargas virales de línea basal de >100.000 copias/mL y el 39% poseía recuentos CD4 de células de <200 células/mm<sup>3</sup>. Los resultados del tratamiento durante las 144 semanas se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8. Resultados de Tratamiento Aleatorio (Estudio 903)

Resultados	En la semana 48		En la semana 144	
	VIREAD+3TC+ EFV (N=299) %	Estavudina+3TC+ EFV (N=301) %	VIREAD+3TC+ EFV (N=299) %	Estavudina+3TC+ EFV (N=301) %
Respuesta <sup>1</sup>	79%	82%	68%	62%
Fracaso Viroológico <sup>2</sup>	6%	4%	10%	8%
Reincidencia	5%	3%	8%	7%
No suprimido	0%	1%	0%	0%
Agregado de agente antirretroviral	1%	1%	2%	1%
Muerte	<1%	1%	<1%	2%
Suspensión debido a evento adverso	6%	6%	8%	13%
Suspensión por otras razones <sup>3</sup>	8%	7%	14%	15%

1. Los pacientes alcanzaron y mantuvieron <400 copias/mL confirmadas de ARN de VIH-1 en las semanas 48 y 144.

2. Incluye la reincidencia viral confirmada y el fracaso al intentar alcanzar <400 copias/mL confirmadas en las semanas 48 y 144.

3. Incluye la pérdida del seguimiento, la suspensión por parte del paciente, la falta de cumplimiento, la violación de protocolos y otras razones.

El logro de concentraciones de ARN del VIH-1 en plasma inferiores a 400 copias/mL en la semana 144 fue similar entre los dos grupos de tratamiento para la población estratificada en línea de base sobre la base de la concentración de ARN del VIH-1 (> o ≤ 100.000 copias/mL) y el recuento CD4 de células (< o ≥ 200 células/mm<sup>3</sup>). Durante las 144 semanas de terapia, 62% y 58% de los pacientes en los grupos VIREAD y estavudina respectivamente lograron y mantuvieron <50 copias/mL confirmadas de ARN del VIH-1. El aumento medio de la línea de base en el recuento CD4 de células fue de 263 células/mm<sup>3</sup> para el grupo VIREAD y de 283 células/mm<sup>3</sup> para el grupo estavudina.

Durante las 144 semanas, once pacientes en el grupo VIREAD y nueve pacientes en el grupo estavudina experimentaron un nuevo evento CDC Clase C.

Los análisis genotípicos de pacientes con fracasos virológicos señalaron que el desarrollo de mutaciones asociadas a efavirenz y a lamivudina ocurre con más frecuencia y sin diferencia alguna entre los grupos de tratamiento. La mutación K65R se dio en 8 pacientes en el grupo VIREAD y en 2 pacientes en el grupo estavudina. De los 8 pacientes que desarrollaron K65R en el grupo VIREAD durante las 144 semanas, 7 de es-

tas ocurrieron en las primeras 48 semanas de tratamiento y una en la semana 96. En este estudio no se identificaron otras mutaciones que tuvieran como consecuencia la resistencia a VIREAD.

## **CONTRAINDICACIONES**

TRUVADA no se recomienda a pacientes con una hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto que se haya manifestado previamente.

## **AVERTENCIAS**

### **Acidosis Láctica/ Hepatomegalia Severa con Esteatosis**

Se ha observado acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, en virtud del uso de análogos nucleósidos solos o combinados con otros antirretrovirales. La mayoría de estos casos se dio en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a nucleósidos pueden ser factores de riesgo. Debe ejercerse una especial precaución al administrar análogos nucleósidos a cualquier paciente con factores de riesgo conocidos en cuanto a enfermedades hepáticas. Sin embargo, también se han informado casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos. Debe suspenderse el tratamiento con TRUVADA en todo paciente que presente resultados clínicos o de laboratorio que sugieran una acidosis láctica o una marcada hepatotoxicidad (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis aún en ausencia de marcadas elevaciones de transaminasa).

### **Pacientes con Infección Conjunta de VIH y Virus de Hepatitis B**

Se recomienda que todos los pacientes con VIH sean examinados en cuanto a la presencia del virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar la terapia antirretroviral. TRUVADA no se recomienda para el tratamiento de la infección crónica por VHB y la seguridad y eficacia de TRUVADA no se comprobaron en pacientes infectados conjuntamente con VHB y VIH. Se han observado exacerbaciones severas y agudas de la hepatitis B en algunos pacientes luego de la interrupción del uso de EMTRIVA y VIREAD. La función hepática debe ser controlada rigurosamente mediante un seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses en pacientes que suspenden el uso de TRUVADA y se encuentran infectados conjuntamente con VIH y VHB. De ser necesario, puede garantizarse el inicio de una terapia anti-hepatitis B.

### **Insuficiencia Renal**

Emtricitabina y tenofovir son eliminados principalmente por los riñones. El ajuste del intervalo de las dosis de TRUVADA se recomienda para todos los pacientes con una depuración de creatinina de 30-49 mL/min, (ver "DOSIS Y ADMINISTRACIÓN"). No debe administrarse TRUVADA a pacientes con una depuración de creatinina de <30 mL/min o a pacientes que requieran hemodiálisis.

La insuficiencia renal, incluyendo los casos de falla renal aguda y síndrome de Fanconi (daño tubular renal con hipofosfatemia severa), se ha observado con relación al uso de VIREAD (ver "REACCIONES ADVERSAS - Experiencia Post Comercialización"). La mayoría de estos casos se dio en pacientes con enfermedades sistémicas o renales subyacentes o en pacientes que consumían agentes nefrotóxicos. No obstante, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo identificados.

TRUVADA debe evitarse ante el uso concurrente o reciente de un agente nefrotóxico. Los pacientes con riesgo o con antecedentes de disfunción renal y los pacientes que reciben agentes nefrotóxicos concomitantes deben ser controlados cuidadosamente en cuanto a posibles modificaciones en la creatinina y el fósforo en suero.

## **PRECAUCIONES**

### **Interacciones de Drogas**

**Tenofovir disoproxil fumarato:** Cuando se administró tenofovir disoproxil fumarato con didanosina, la C<sub>max</sub> y AUC de didanosina administrada ya sea como formulación tamponada o con capa entérica aumentaron de manera significativa (ver Tabla 6). Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Las concentraciones de didanosina superiores podrían potenciar los eventos adversos asociados a didanosina, incluyendo pancreatitis y neuropatía. En los adultos con un peso superior a 60 kg, la dosis de didanosina debería reducirse a 250 mg cuando se administra en forma conjunta con TRUVADA. No existe información disponible para recomendar un ajuste de dosis de didanosina para los pacientes que pesan menos de 60 kg. Al administrarse en forma conjunta, TRUVADA y didanosina pueden consumirse en ayunas o con una comida liviana (<400 kcal, 20% grasa). **La administración conjunta de la formulación de un comprimido tamponado de didanosina y TRUVADA debe ocurrir en ayunas. La administración conjunta de TRUVADA y didanosina debe realizarse con precaución y los pacientes que reciben esta combinación deberían ser controlados rigurosamente en cuanto a eventos adversos asociados a la didanosina. El uso de didanosina debería interrumpirse en los pacientes que desarrollan eventos adversos asociados a la didanosina.**

Se ha demostrado que atazanavir y lopinavir/ritonavir aumentan las concentraciones de tenofovir. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. **Los pacientes que reciben atazanavir y lopinavir/ritonavir y TRUVADA deberían ser controlados en cuanto a eventos adversos asociados con TRUVADA. El uso de TRUVADA debería interrumpirse en los pacientes que desarrollan eventos adversos asociados a TRUVADA.**

El tenofovir reduce la AUC y la C<sub>max</sub> de atazanavir. Cuando se administra de manera conjunta con TRUVADA, se recomienda la administración de atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg. **Atazanavir sin ritonavir no debería administrarse conjuntamente con TRUVADA.**

**Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato:** Dado que emtricitabina y tenofovir son eliminados primariamente por los riñones, la administración conjunta de TRUVADA y drogas que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones en suero de emtricitabina, tenofovir y/o otras drogas eliminadas por vía renal. Algunos ejemplos incluyen (pero no se limitan a) adefovir dipivoxil, cidofovir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir y valganciclovir.

TRUVADA es una combinación de dosis fija de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. TRUVADA no debería administrarse en forma conjunta con EMTRIVA o VIREAD. Debido a las similitudes entre emtricitabina y lamivudina, TRUVADA no debería administrarse en forma conjunta con otras drogas que contengan zidovudina, lamivudina y abacavir.

### **Efectos Óseos**

**Tenofovir disoproxil fumarato:** En el estudio 903, que duró 144 semanas, se observaron disminuciones de línea de base en la densidad mineral ósea de la columna lumbar y de la cadera en ambos grupos de estudio. En la semana 144, se obtuvo un porcentaje medio de disminución significativamente superior de línea de base en la densidad mineral ósea de la columna lumbar de pacientes que recibían VIREAD + lamivudina



+ efavirenz (-2,2% ± 3,9) en comparación con pacientes que recibían estavudina + lamivudina + efavirenz (-1,0% ± 4,6). Las modificaciones en la densidad mineral ósea de la cadera fueron similares entre los dos grupos de tratamiento (-2,8% ± 3,5 en el grupo VIREAD contra -2,4% ± 4,5 en el grupo estavudina). En ambos grupos, la mayor parte de la reducción en la densidad mineral ósea ocurrió durante las primeras 24-48 semanas de estudio y ésta reducción se mantuvo durante la semana 144. Un veintiocho por ciento de los pacientes tratados con VIREAD contra un 21% de los pacientes tratados con estavudina perdieron al menos 5% de la densidad mineral ósea de la espina o 7% de la densidad mineral ósea de la cadera. Se informaron fracturas clínicamente relevantes (excluyendo las de dedos) en 4 pacientes del grupo VIREAD y en 6 pacientes del grupo estavudina. Además, se observaron aumentos significativos en los indicadores bioquímicos del metabolismo óseo (fosfatasa alcalina específicamente ósea en suero, osteocalcina en suero, telopeptido-C en suero y telopeptido-N urinario) en el grupo VIREAD en relación con el grupo estavudina, lo que sugiere un mayor recambio óseo. Los niveles de hormona paratiroidea en suero y de vitamina D 1,25 también fueron superiores en el grupo VIREAD con relación al grupo estavudina. Excepto por la fosfatasa alcalina específicamente ósea, estas modificaciones tuvieron como consecuencia valores que permanecieron dentro del rango normal. Se desconocen los efectos de los cambios relacionados con VIREAD en la densidad mineral ósea y en los indicadores bioquímicos en la salud ósea a largo plazo, así como también el riesgo de fracturas futuras.

Debe tenerse en cuenta el control óseo en los pacientes infectados con VIH que cuentan con un historial de fracturas óseas patológicas o corren el riesgo de padecer osteopenia. Si bien el efecto de la complementación con calcio y vitamina D no se ha estudiado, dicha complementación puede resultar beneficiosa para todos los pacientes. Si se sospecha la presencia de anomalías óseas, debería obtenerse el asesoramiento apropiado.

### **Redistribución de Grasa**

Se ha observado una redistribución o acumulación de grasa corporal, incluyendo obesidad central, aumento de grasa dorsocervical ("joroba de búfalo"), pérdida de grasa periférica y facial, aumento del tamaño del busto y aspecto "cushingoide", en pacientes que reciben terapia antirretroviral. Actualmente, se desconoce el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos. Aún no se ha podido establecer una relación causal.

### **Síndrome de Reconstitución Inmunológica**

Se ha observado un síndrome de reconstitución inmunológica en pacientes tratados con una terapia antirretroviral combinada, incluyendo VIREAD. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmunitario responde, pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (tales como la infección *Mycobacterium avium*, el citomegalovirus, la neumonía *Pneumocystis jirovecii* o la tuberculosis), que pueden requerir una evaluación y un tratamiento más exhaustivos.

### **Información para Pacientes**

TRUVADA no es una cura para la infección por VIH y los pacientes pueden continuar experimentando enfermedades asociadas a la infección por VIH, incluyendo infecciones oportunistas. Los pacientes deberían permanecer bajo el cuidado de un médico al utilizar TRUVADA.

- Se debe advertir a los pacientes que:
- No se ha demostrado que la utilización de TRUVADA reduzca el riesgo de transmisión de VIH a otras personas a través del contacto sexual o de la sangre contaminada.
- Se desconocen los efectos a largo plazo de TRUVADA.
- Los Comprimidos de TRUVADA son para administración por vía oral.
- Es importante tomar TRUVADA con una terapia combinada en un esquema de dosis regular para evitar olvidar una dosis.
- La redistribución o la acumulación de grasa corporal puede darse en pacientes que reciben una terapia antirretroviral y se desconoce la causa de los efectos a largo plazo que estas afecciones producen en la salud.
- TRUVADA no debe administrarse en forma conjunta con EMTRIVA o VIREAD, o con drogas que contengan zidovudina, lamivudina y abacavir.

### **Toxicología en Animales**

El tenofovir y el tenofovir disoproxil fumarato, administrados en estudios de toxicología a ratas, perros y monos en exposiciones (sobre la base de AUCs) superiores o equivalentes a 6 veces las observadas en humanos, causaron toxicidad ósea. En los monos, la toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia. La osteomalacia observada en monos parecía ser reversible en virtud de la reducción de dosis o la interrupción del uso de tenofovir. En ratas y perros, la toxicidad ósea se manifestó en forma de densidad mineral ósea reducida. Se desconoce el mecanismo que subyace a la toxicidad ósea.

Se detectaron evidencias de toxicidad renal en cuatro especies animales. Se observaron aumentos en la creatinina en suero, el nitrógeno ureico en sangre, la glucosuria, la proteinuria, la fosfatemia y/o la calciuria y disminuciones en el fosfato en suero en varios grados en estos animales. Dichas toxicidades se detectaron en exposiciones (sobre la base de las AUCs) de 2 a 20 veces superiores a las observadas en humanos. No se conoce la relación entre las anomalías renales, en especial la fosfatemia, y la toxicidad ósea.

### **Carcinogénesis, Mutagénesis y Deficiencia de la Fertilidad**

**Emtricitabina:** Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas y ratones se hallan en curso.

La emtricitabina no resultó genotóxica en los ensayos de prueba bacteriológica de reversión (prueba de Ames), de linfomas de ratones o de micronúcleos de ratones.

La emtricitabina no afectó la fertilidad en exposiciones (AUC) 140 veces superiores aproximadamente en ratas macho o 60 veces superiores aproximadamente en ratones macho y hembra con respecto a las de seres humanos que recibían la dosis diaria recomendada de 200 mg. La fertilidad fue normal en la cría de los ratones expuestos diariamente desde antes del nacimiento (en útero) hasta la madurez sexual a exposiciones diarias (concentraciones tiempo-plasma) aproximadamente 60 veces superiores a las de los seres humanos con la dosis diaria recomendada de 200 mg.

**Tenofovir disoproxil fumarato:** Los estudios de carcinogenicidad oral a largo plazo del tenofovir disoproxil fumarato en ratones y ratas se llevaron a cabo en exposiciones de hasta aproximadamente 16 veces (en ratones) y 5 veces (en ratas) las observadas en seres humanos con respecto a la dosis terapéutica para la infección por VIH. En virtud de la dosis elevada, en los ratones hembra los adenomas hepáticos aumentaron

con exposiciones 16 veces superiores a las de los seres humanos. En las ratas, el estudio resultó negativo en cuanto a los resultados carcinogénicos con exposiciones hasta 5 veces superiores a las observadas en los humanos según la dosis terapéutica.

El tenofovir disoproxil fumarato resultó mutagénico en el ensayo in vitro con linfomas de ratones y negativo en una prueba bacteriológica in vitro de mutagenicidad (prueba de Ames). En un ensayo in vivo con micronúcleos de ratones, el tenofovir disoproxil fumarato resultó negativo al ser administrado a ratones macho. No se observaron efectos en la fertilidad, en la capacidad de reproducción o en el desarrollo embrionario temprano cuando se administró tenofovir disoproxil fumarato a ratas macho en una dosis equivalente a 10 veces la dosis humana sobre la base de comparaciones de la superficie corporal durante 28 días previos al apareamiento y a ratas hembra durante 15 días previos al apareamiento hasta el séptimo día de la gestación. Sin embargo, se observó una alteración del ciclo menstrual de las ratas hembra.

## **Embarazo**

Embarazo Categoría B:

**Emtricitabina:** La incidencia de variaciones y malformaciones fetales no se vio incrementada en los estudios de toxicidad embriofetal llevados a cabo con emtricitabina en exposiciones (AUC) superiores en 60 veces aproximadamente en ratones y en 120 veces aproximadamente en conejos con respecto a las exposiciones de seres humanos según la dosis diaria recomendada.

**Tenofovir disoproxil fumarato:** Los estudios de reproducción se llevaron a cabo en ratas y conejos con dosis hasta 14 y 19 veces las de seres humanos sobre la base de comparaciones de la superficie corporal y no señalaron evidencia alguna de deficiencia en la fertilidad o daño al feto a causa del tenofovir.

No obstante, no existen estudios adecuados y controlados correctamente en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, TRUVADA debería utilizarse durante el embarazo sólo de ser absolutamente necesario.

**Madres Lactantes: Los Centros de Control y Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas con VIH no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión postnatal de VIH.** Los estudios en ratas han demostrado que el tenofovir es segregado en la leche. No se sabe si el tenofovir se excreta en la leche humana, ni si la emtricitabina se excreta en la leche humana. Debido a la posibilidad de transmisión de VIH y de reacciones adversas serias en los niños lactantes, se debe aconsejar a las madres que no amamenten si están recibiendo TRUVADA.

## **Uso Pediátrico**

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

## **Uso Geriátrico**

Los estudios clínicos de EMTRIVA y VIREAD no incluyeron cantidades suficientes de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes jóvenes. En general, la selección de la dosis para los pacientes de la tercera edad debe ser cuidadosa, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de funciones hepáticas, renales o cardíacas disminuidas y de enfermedades concomitantes o terapias con otras drogas.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Ensayos Clínicos**

**TRUVADA:** Los estudios de seguridad y eficacia al utilizar los comprimidos de TRUVADA o al utilizar EMTRIVA y VIREAD en combinación se hallan en curso. Doscientos ochenta y tres pacientes infectados con VIH-1 han recibido una terapia combinada de EMTRIVA y VIREAD con un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa o un inhibidor de la proteasa durante entre 24 y 48 semanas en estudios clínicos en curso. Sobre la base de estos datos limitados, no se identificaron nuevos patrones de eventos adversos y no se observó aumento alguno en la frecuencia de las toxicidades establecidas.

Para obtener información adicional sobre la seguridad en cuanto a EMTRIVA o VIREAD en combinación con otros agentes antirretrovirales, consultar también la Información de Prescripción de estos productos.

**EMTRIVA:** Los eventos adversos que ocurrieron en más del 5% de los pacientes que reciben EMTRIVA junto con otros agentes antirretrovirales en los ensayos clínicos incluyen: dolor abdominal, astenia, cefalea, diarrea, náuseas, vómitos, mareos y erupciones cutáneas (incluyendo sarpullidos, prurito, erupciones maculopapulares, urticaria, erupciones ampollasas, erupciones pustulares y reacciones alérgicas). Aproximadamente 1% de los pacientes interrumpió su participación en los estudios clínicos debido a estos eventos adversos.

Entre otros eventos adversos observados se incluyen: dispepsia, artralgia, mialgia, sueños anormales, depresión, insomnio, neuropatía, neuritis periférica, parestesia, tos crónica y rinitis.

Todos los eventos adversos se observaron con similar frecuencia en los grupos EMTRIVA y de tratamiento de control a excepción de la decoloración cutánea, que se observó con mayor frecuencia en el grupo tratado con EMTRIVA. La decoloración cutánea, manifestada por la hiperpigmentación de las palmas de las manos y/o las plantas de los pies, por lo general fue leve y asintomática. El mecanismo y la relevancia clínica se desconocen.

Se ha informado que, en 1-12% de los pacientes que reciben EMTRIVA, ocurrieron elevaciones de grado 3/4 de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa (5 x ULN), bilirrubina (>2,5 x ULN), quinasa creatina (>4 x ULN), disminución de neutrófilos (<750/mm<sup>3</sup>), amilasa pancreática (>2,0 x ULN), amilasa en suero (>2 x ULN), glucosa en suero (<40 o >250 mg/dL), lipasa en suero (>2,0 x ULN) y triglicéridos (>750 mg/dL).

**VIREAD:** Los eventos adversos que ocurrieron en más del 5% de los pacientes que reciben VIREAD junto con otros agentes antirretrovirales en los ensayos clínicos incluyen: cefalea, náuseas, diarrea, vómitos, erupciones cutáneas (incluyendo sarpullidos, prurito, erupciones maculopapulares, urticaria, erupciones ampollasas y erupciones pustulares) y depresión. Menos de 1% de los pacientes interrumpió su participación en los estudios clínicos debido a eventos adversos gastrointestinales.

Entre otros eventos adversos observados se incluyen: astenia, dolores, dolor abdominal, dolor de espalda, dolor de pecho, fiebre, flatulencias, mareos, dispepsia, anorexia, artralgia, lipodistrofia, insomnio, neuropatía periférica (incluyendo neuritis), ansiedad, neumonía, sudoración, mialgia y pérdida de peso.

Se ha informado que, en 2-12% de los pacientes que reciben VIREAD, ocurrieron elevaciones de grado 3/4 de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa (>5 x ULN), quinasa creatina (>4 x ULN), amilasa en suero (>2 x ULN), glucosa en orina (≥3+), glucosa en suero (>250 mg/dL) y triglicéridos en suero (>750 mg/dL), hematuria (>100 RBC/HPF), colesterol total (>300 mg/dL) y disminución de neutrófilos (<750/mm<sup>3</sup>).

## Experiencia Post Marketing

**EMTRIVA:** No se han identificado eventos adicionales a ser incluidos en esta sección.

**VIREAD:** Además de los eventos adversos informados a partir de los ensayos clínicos, los siguientes eventos se han identificado durante el uso de VIREAD posterior a su aprobación. Debido a que se informaron en forma voluntaria sobre la base de una población de tamaño desconocido, no se pueden realizar estimaciones de frecuencia. Estos eventos han sido seleccionados para ser incluidos debido a una combinación de su severidad, frecuencia o potencial conexión causal con VIREAD.

### DESÓRDENES DEL SISTEMA INMUNITARIO

Reacciones alérgicas

### DESÓRDENES EN EL METABOLISMO Y LA NUTRICIÓN

Hipofosfatemia, acidosis láctica

### DESÓRDENES RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS

Disnea

### DESÓRDENES GASTROINTESTINALES

Dolor abdominal, aumento de amilasa, pancreatitis

### DESÓRDENES HEPATOBILIARES

Aumento de enzimas hepáticas, hepatitis

### DESÓRDENES RENALES Y URINARIOS

Insuficiencia renal, falla renal, falla renal aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía proximal, proteinuria, aumento de creatinina, necrosis tubular aguda, diabetes insípida nefrogénica.

## SOBREDOSIS

Si se produce una sobredosis se debe monitorear al paciente en cuanto a posibles evidencias de toxicidad y se debe aplicar un tratamiento estándar de apoyo en la medida que sea necesario.

**Emtricitabina:** La limitada experiencia clínica se encuentra disponible en dosis superiores a la dosis terapéutica de EMTRIVA. En un estudio de farmacología clínica, se administraron dosis simples de emtricitabina 1200 mg a 11 pacientes. No se informaron reacciones adversas severas.

El tratamiento con hemodiálisis elimina aproximadamente un 30% de la dosis de emtricitabina durante un período de diálisis de 3 horas que empieza dentro de 1,5 hora a partir de la dosis de emtricitabina (caudal de sangre de 400 mL/min y caudal de dializado de 600 mL/min). Se desconoce si la emtricitabina puede ser eliminada mediante diálisis peritoneal.

**Tenofovir disoproxil fumarato:** La limitada experiencia clínica se encuentra disponible en dosis superiores a la dosis terapéutica de VIREAD 300 mg. En un estudio, se administraron 600 mg de tenofovir disoproxil fumarato a 8 pacientes en forma oral durante 28 días y no se informaron reacciones adversas severas. Se desconocen los efectos de dosis superiores.

Tenofovir se elimina de manera eficaz mediante hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente 54%. Tras una dosis simple de 300 mg de VIREAD, una sesión de hemodiálisis de 4 horas eliminó aproximadamente el 10% de la dosis de tenofovir administrada.

## DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis de TRUVADA consiste en un comprimido (que contiene 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato) administrado una vez por día en forma oral con ingesta de alimentos o sin ella.

### Ajuste de Dosis para Insuficiencia Renal

Se produjo un aumento significativo en las exposiciones a drogas cuando se administró EMTRIVA o VIREAD a pacientes con una insuficiencia renal de moderada a severa (ver Prospecto de EMTRIVA o VIREAD). Por lo tanto, el intervalo de dosis de TRUVADA debería ajustarse en pacientes con una línea de base de depuración de creatinina de 30-49 mL/min utilizando las recomendaciones incluidas en la Tabla 9. La seguridad y la eficacia de estas recomendaciones concernientes al ajuste del intervalo de la dosis no se han evaluado a nivel clínico, por consiguiente, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben ser controladas rigurosamente en estos pacientes.

Tabla 9. Ajuste de Dosis para Pacientes con Depuración de Creatinina Alterada

	Depuración de Creatinina (mL/min) <sup>a</sup>		
	≥50	30-49	<30 (Incluyendo a pacientes que requieren hemodiálisis)
Intervalo de Dosis Recomendado	Cada 24 horas	Cada 48 horas	No se debe administrar TRUVADA®

<sup>a</sup> Calculada utilizando el peso corporal ideal (delgado)

## PRESENTACION:

Cada frasco contiene 30 comprimidos recubiertos y un disecante (bolsita o sachet de gel de sílice) con un cierre a prueba de niños.

## CONSERVACION:

Conservar a temperatura ambiente entre 15-30 °C .

- Mantener el envase perfectamente cerrado.
- Administrar sólo desde el envase original
- No utilizar si el sello que recubre la abertura del frasco estuviese roto o no estuviese.

## MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE TRUVADA®

Nombre genérico: Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato

Lea la Información para el Paciente que acompaña a TRUVADA® antes de comenzar a ingerir la droga y cada vez que lo adquiera nuevamente. Es posible que haya información nueva. Esta información no reemplaza las consultas con su médico acerca de su afección médica o tratamiento. Usted debe encontrarse bajo la supervisión de un médico cuando tome TRUVADA®. No cambie ni interrumpa su medicación sin antes consultar a su médico. Si tiene alguna pregunta sobre TRUVADA®, hable con su médico.

### ¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de TRUVADA®?

• **Algunas personas que han ingerido drogas como TRUVADA® (análogos de nucleósidos) han desarrollado una afección grave denominada acidosis láctica** (acumulación de un ácido en la sangre). La acidosis láctica puede considerarse una emergencia médica y puede requerir tratamiento en un hospital. **Comuníquese con su médico inmediatamente si tiene los siguientes signos o síntomas de acidosis láctica.**

- Se siente muy débil o cansado
  - Tiene dolores musculares inusuales (fuera de lo normal)
  - Tiene problemas para respirar
  - Tiene dolores estomacales con náuseas y vómito
  - Siente frío, especialmente en los brazos y piernas
  - Se siente mareado o aturdido
  - El ritmo cardíaco es rápido o irregular
- **Algunas personas que han ingerido drogas como TRUVADA® han desarrollado problemas hepáticos graves denominados hepatotoxicidad**, con agrandamiento del hígado (hepatomegalia) y acumulación de grasa en el hígado (esteatosis). Comuníquese con su médico inmediatamente si tiene los siguientes signos o síntomas de problemas hepáticos.
- La piel o la parte blanca de sus ojos se pone amarillenta (ictericia)
  - La orina se pone oscura
  - Las evacuaciones (heces) se tornan de color claro
  - No siente deseos de ingerir alimentos durante varios días o más
  - Siente malestar estomacal (náuseas)
  - Le duele la parte inferior del estómago (dolor abdominal)
- **Usted es más propenso a tener acidosis láctica o problemas hepáticos** si es mujer, tiene sobrepeso (es obeso/a), o ha estado ingiriendo medicamentos análogos de nucleósidos, como TRUVADA®, durante un período prolongado.

### • **TRUVADA no se utiliza para el tratamiento de la infección por el virus de la Hepatitis B.**

Los pacientes infectados por el VHB y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que ingieren TRUVADA®, necesitan estrictas revisiones médicas durante varios meses luego de interrumpir el tratamiento con TRUVADA®. Las revisiones incluyen exámenes físicos y análisis de sangre para verificar que el VHB no esté empeorando.

**Los pacientes con infección por el virus de la Hepatitis B, que ingieren TRUVADA® y luego interrumpen la administración, pueden experimentar recrudescimientos o "recaidas" respecto de la hepatitis. Los términos recrudescimiento o "caídas" hacen referencia al momento en que la enfermedad regresa repentinamente con mayor fuerza que antes.**

### ¿Qué es TRUVADA®?

TRUVADA® es un tipo de medicamento denominado inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (NRTI) contra el VIH (virus de inmunodeficiencia humana). TRUVADA® contiene 2 drogas, EMTRIVA® (emtricitabina) y VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato, o tenofovir DF) combinadas en un comprimido. Para tratar a las personas que padecen la infección por VIH, TRUVADA® siempre se utiliza conjuntamente con otras drogas anti-VIH. TRUVADA® se utiliza para mayores de 18 años. No se ha estudiado el uso de TRUVADA® en menores de 18 años ni en adultos mayores de 65 años.

La infección por VIH destruye las células CD4 (T), que son de importancia para el sistema inmunológico. El sistema inmunológico ayuda a combatir esta infección. Cuando se destruye un número importante de células T, se desarrolla el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

TRUVADA® ayuda a bloquear la transcriptasa inversa del VIH, un químico del cuerpo (enzima) que es necesario para que el VIH se multiplique. TRUVADA® disminuye la cantidad de VIH en la sangre (carga viral) TRUVADA® también puede ayudar a aumentar el número de células T (células CD4). La disminución de la cantidad de VIH en la sangre disminuye el riesgo de muerte o de infecciones que se presentan cuando el sistema inmunológico está débil (infecciones oportunistas).

**TRUVADA® no cura la infección por VIH o SIDA.** Por el momento se desconocen los efectos a largo plazo de TRUVADA®. Aún con la administración TRUVADA®, las personas pueden contraer infecciones oportunistas u otras afecciones que aparecen con la infección por VIH. Las infecciones oportunistas son infecciones que se desarrollan debido a que el sistema inmunológico está débil. Algunas de estas afecciones son neumonía, infecciones del virus del herpes y la infección causada por el complejo de *Mycobacterium avium* (MAC). Es muy importante que consulte a su médico regularmente mientras esté tomando TRUVADA®.

**TRUVADA® no reduce el riesgo de transmitir el VIH a otras personas a través del contacto sexual, por compartir agujas o por estar expuestos a su sangre.** Por su salud y la de los demás, es importante que siempre practique sexo más seguro utilizando un condón de látex o poliuretano u otra protección, para disminuir el riesgo de contacto sexual con semen, secreciones vaginales o sangre. Nunca utilice ni comparta agujas usadas.

### ¿Quiénes no deben ingerir TRUVADA®?

No ingiera TRUVADA® si es alérgico a TRUVADA® o a alguno de sus componentes. Los principios activos de TRUVADA® son emtricitabina y tenofovir DF.

## ¿Qué debo decirle a mi médico antes de ingerir TRUVADA®?

### Informe a su médico si usted:

- **está embarazada o planea quedar embarazada.** Se desconoce si TRUVADA® puede ocasionar daños a su futuro hijo. Usted y su médico deberán decidir si TRUVADA® es indicado para usted.
- **está amamantando.** No debería amamantar si usted es VIH positivo, ya que existe el riesgo de transmitir el virus de VIH a su bebé. Además, se desconoce si TRUVADA® puede pasar a la leche materna y causar algún daño en su bebé. Si usted tiene o va a tener un bebé, hable con su médico acerca de la mejor forma de alimentar a su bebé.
- **tiene problemas renales o está sometido a un tratamiento de diálisis renal.**
- **tiene problemas óseos.**
- **tiene problemas hepáticos, incluyendo la infección por el virus de la Hepatitis B.**

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que ingiere, incluyendo medicamentos con y sin receta, vitaminas y suplementos herbales. Especialmente, informe a su médico si usted toma:

- Zidovudina, lamivudina y abacavir. **No debe administrarse TRUVADA con estos medicamentos.**
- Fármacos que contienen didanosina. Tenofovir DF (un componente de TRUVADA) puede aumentar el nivel de didanosina en la sangre. **Es posible que necesite ser controlado más cuidadosamente si está tomando TRUVADA® y didanosina conjuntamente.**

- Atazanavir o lopinavir / ritonavir pueden aumentar el nivel de tenofovir DF (un componente de TRUVADA) en la sangre, lo que podría dar como resultado más efectos secundarios.

Es posible que necesite ser controlado más cuidadosamente si está tomando TRUVADA® y didanosina o atazanavir conjuntamente.

Haga una lista completa de todos los medicamentos que toma. Haga una lista nueva cuando agregue o interrumpa algún medicamento. Proporcione copias de esta lista a todos sus médicos y a su farmacéutico cada vez que visite a su médico o al solicitar una receta.

### ¿Cómo debo ingerir TRUVADA®?

- Ingerir TRUVADA® exactamente como lo indicó su médico. Siga las instrucciones de su médico, exactamente como está indicado en la etiqueta.
- La dosis usual de TRUVADA® es 1 comprimido por día. TRUVADA® siempre se administra junto con otras drogas anti-VIH. Si tiene problemas renales, es posible que necesite tomar TRUVADA® con menor frecuencia.
- TRUVADA® puede administrarse con o sin comida. Los alimentos no afectan la acción de TRUVADA®. Ingerir TRUVADA® a la misma hora todos los días.
- Si se olvida de ingerir TRUVADA®, tómelo en el momento que lo recuerde ese mismo día. No ingerir más de una dosis diaria de TRUVADA®. No ingerir 2 dosis al mismo tiempo. Comuníquese con su médico o farmacéutico si no está seguro de lo que debe hacer. **Es importante que no omita ninguna dosis de TRUVADA® ni de sus drogas anti-VIH.**
- Cuando su suministro de TRUVADA® comience a escasear, solicite más a su médico o farmacéutico. Esto es muy importante porque el nivel de virus en la sangre puede aumentar si interrumpe la administración de la droga, aún si es por un período breve. El virus puede desarrollar resistencia a TRUVADA® y tornarse más difícil de tratar.
- No cambie su dosis ni deje de ingerir TRUVADA® sin antes consultar a su médico. Asegúrese de estar bajo la supervisión de un médico cuando tome TRUVADA®.
- En caso de sobredosis de TRUVADA®, comuníquese inmediatamente con el centro de control de intoxicaciones o sala de emergencias locales.

### ¿Qué debo evitar durante la administración de TRUVADA®?

- **No amamante.** Consulte "¿Qué debo decirle a mi médico antes de ingerir TRUVADA®?"
- **Evite acciones que puedan diseminar la infección por VIH** ya que TRUVADA® no impide que usted le transmita la infección por VIH a otras personas.
- **No comparta agujas ni otros materiales de inyecciones.**
- **No comparta los objetos personales que puedan contener sangre o fluidos corporales como cepillos dentales o navajas de afeitar.**
- **No tenga relaciones sexuales de ningún tipo sin protección.** Siempre practique sexo más seguro utilizando un condón de látex o poliuretano u otra protección, para reducir el riesgo de contacto sexual con semen, secreciones vaginales o sangre.
- Zidovudina, lamivudina y abacavir. **TRUVADA® no debe utilizarse con estos medicamentos.**

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

TRUVADA® puede causar los siguientes efectos secundarios graves (consulte "¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de TRUVADA®?"):

- **Acidosis láctica** (acumulación de un ácido en la sangre). La acidosis láctica puede considerarse una emergencia médica y requerir tratamiento en un hospital. **Comuníquese con su médico inmediatamente si se presentan signos de acidosis láctica.** (Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de TRUVADA®?")
- **Problemas hepáticos graves (hepatotoxicidad)**, con agrandamiento del hígado (hepatomegalia) y grasa en el hígado (esteatosis). Comuníquese con su médico inmediatamente si tiene alguno de los signos de problemas hepáticos.

(Consulte "Cuál es la información más importante que debo saber acerca de TRUVADA®?")

- **Puede ocurrir un "recrudescimiento" de la infección por el virus de la Hepatitis B,** en el cual la enfermedad resurge repentinamente con mayor fuerza que antes, si suspende la administración de TRUVADA®. Si usted está afectado por ambos virus, VIH y VHB, su médico controlará el progreso de su afección durante varios meses luego de finalizar el tratamiento con TRUVADA®. TRUVADA® no se utiliza para el tratamiento de la infección por el virus de la Hepatitis B.
- **Problemas renales** Si ha tenido problemas renales en el pasado o toma otros medicamentos que puedan provocar problemas renales, su médico debe someterlo a análisis de sangre regulares para verificar el estado de sus riñones.
- **Cambios en la densidad mineral ósea (huesos más delgados)** Se desconoce si el uso de TRUVADA® a largo plazo ocasiona daños óseos. Si ha tenido problemas óseos en el pasado, es posible que

su médico necesite realizarle estudios para verificar la densidad mineral ósea o que le recete medicamentos para ayudar a mejorar la densidad mineral ósea.

Cuando TRUVADA® se administra conjuntamente con otras drogas anti-VIH, se observan otros efectos secundarios, tales como:

• **Cambios en la grasa corporal** de algunos pacientes que toman TRUVADA® y otras drogas anti-VIH. Estos cambios pueden incluir mayor cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y el cuello ("joroba de búfalo"), el pecho y alrededor de la parte principal del cuerpo (tronco). También se puede presentar una pérdida de grasa en las piernas, los brazos y el rostro. Por el momento se desconocen la causa y los efectos a largo plazo de estos síntomas sobre la salud.

Los efectos secundarios más comunes de EMTRIVA® o VIREAD® cuando se utilizan junto con otras drogas anti-VIH son: mareo, diarrea, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, erupción cutánea y gases. La utilización de TRUVADA® también puede provocar decoloración de la piel (pequeñas manchas o pecas).

Estos no son todos los efectos secundarios de TRUVADA®. Por el momento, esta lista de efectos secundarios de TRUVADA® no está completa ya que TRUVADA® continúa en investigación. Si tiene preguntas acerca de los efectos secundarios, consulte a su médico. Informe inmediatamente a su médico sobre cualquier síntoma nuevo o persistente que presente. Es posible que su médico pueda ayudarle a controlar estos efectos secundarios.

**¿Cómo debo guardar TRUVADA®?**

• **Mantenga TRUVADA® y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.**

- Conserve TRUVADA® a temperatura ambiente 25°C.
- Conserve TRUVADA® en su envase original y mantenga el envase bien cerrado.
- No conserve medicamentos que estén vencidos o que ya no necesite. Si desecha algún medicamento, asegúrese de que no queden al alcance de sus hijos.

**Información General acerca de TRUVADA®:**

Algunas veces, los medicamentos se recetan para enfermedades que no están mencionadas en los folletos de información para el paciente. No utilice TRUVADA® para una condición para la cual no haya sido recetado. No proporcione TRUVADA® a otras personas, aún si presentan los mismos síntomas que tiene usted. Puede ocasionarles algún daño.

Este folleto resume la información más importante acerca de TRUVADA®. En caso de querer obtener más información, consulte a su médico. Puede solicitar información escrita para profesionales acerca de TRUVADA® a su médico o a su farmacéutico. Para mayor información, también puede ingresar al sitio web de TRUVADA en [www.TRUVADA.com](http://www.TRUVADA.com).

No utilice TRUVADA® si el frasco no está sellado o está roto.

EMTRIVA, TRUVADA y VIREAD son marcas registradas de Gilead Sciences, Inc.  
©2004-2005 Gilead Sciences, Inc.



Gador  

---

Al Cuidado de la Vida

Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar)  
o solicítela por correo electrónico: [info@gador.com.ar](mailto:info@gador.com.ar)

---

# Gador

Elaborado en 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canadá para GILEAD® Sciences Inc. EE.UU.  
Representante Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica  
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.  
Certificado N° 52.903

Fecha de última revisión: 4/2006

12431801-0