

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Documento: lmed-693

Fecha: Mayo 2017

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:Anbax comprimidos recubiertos~~Emtricitabina/Tenofovir 200/245 comprimidos recubiertos~~**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene: Emtricitabina 200 mg,
 Tenofovir 245 mg.

3. ACCIÓN TERAPÉUTICA**3.1. Mecanismo de Acción**

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

Tenofovir. Tenofovir es un análogo diéster de fosfonato nucleosídico acíclico del monofostato de adenosina. El Tenofovir requiere la hidrólisis inicial del diéster para su conversión en Tenofovir y fosforilaciones posteriores por las enzimas celulares para formar el difosfato de Tenofovir. El difosfato de Tenofovir inhibe la actividad de la retrotranscriptasa del VIH-1, al competir con el sustrato natural 5' -trifosfato de desoxiadenosina y, después de su incorporación en el ADN, al finalizar la cadena de ADN. El difosfato de Tenofovir es un inhibidor débil de las polimerasas α y β del ADN de los mamíferos, y de la polimerasa γ del ADN mitocondrial.

3.2. Actividad antivírica

Anbax se observaron efectos antivirales sinérgicos en estudios de combinación que evaluaron la actividad antiviral en cultivos celulares de la emtricitabina y del tenofovir juntos.

Emtricitabina: Se evaluó la actividad antivírica de Emtricitabina en cultivo de células, contra cepas aisladas clínicas y de laboratorio del VIH-1, en líneas celulares linfoblastoides, la línea de células MAGI-CCR5 y leucocitos mononucleares en sangre periférica. Los valores de la concentración eficaz al 50% (CE₅₀) de Emtricitabina estuvieron entre los límites de 0.0013 y 0.64 μ M (0.0003 a 0.158 μ g/ml). En estudios de asociaciones de Emtricitabina con inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (Abacavir, Lamivudina, Estavudina, Zalcitabina y Zidovudina), inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (Delavirdina, Efavirenz y Nevirapina) e inhibidores de la proteasa (Amprenavir, Nelfinavir, Ritonavir y Saquinavir) se

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Documento: Imed-693****Fecha: Mayo 2017**

observaron efectos entre aditivos y sinérgicos. Emtricitabina presentó actividad antivírica en cultivo de células contra los subtipos A, B, C, D, E, F y G del VIH-1 (los valores de CE_{50} estuvieron entre los límites de 0.007 y 0.075 μM) y mostró una actividad específica de las cepas contra el VIH-2 (los valores de CE_{50} estuvieron entre los límites de 0.007 y 1.5 μM).

Tenofovir Se evaluó la actividad antivírica en cultivo de células del Tenofovir contra cepas clínicas y de laboratorio del VIH-1 en las líneas celulares linfoblastoides, células primarias de monocitos/macrófagos y linfocitos en la sangre periférica. Los valores de CE_{50} correspondientes al Tenofovir estuvieron dentro de los límites de 0.04 y 8.5 μM . En estudios de asociaciones farmacológicas del Tenofovir con inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (Abacavir, Didanosina, Lamivudina, Estavudina, Zalcitabina y Zidovudina), inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (Delavirdina, Efavirenz y Nevirapina) e inhibidores de la proteasa (Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir y Saquinavir) se observaron efectos entre aditivos y sinérgicos. Tenofovir presentó actividad antivírica en cultivo de células contra los subtipos A, B, C, D, E, F, G y O del VIH-1 (los valores de CE_{50} variaron entre 0.5 y 2.2 μM), y actividad específica de cepas contra el VIH-2 (los valores de CE_{50} variaron entre 1.6 μM y 5.5 μM).

3.3. Resistencia

Anbax se han seleccionado cepas aisladas del VIH-1 con susceptibilidad reducida a la combinación de emtricitabina y tenofovir en cultivos celulares. El análisis genotípico de estas cepas aisladas identificó las sustituciones de M184 I/V o K65R en la RT vírica. En un estudio clínico de sujetos que no recibieron tratamiento previo [Estudio 934, consulte Estudios clínicos (13.1)], se realizó un análisis de resistencia en cepas aisladas del VIH-1 de todos los sujetos con fracaso virológico confirmado con más de 400 copias/ml de ARN de VIH-1 en la semana 144 o que habían abandonado el estudio en forma temprana. La sustitución del aminoácido M184V, asociada con resistencia a la emtricitabina y la lamivudina, se observó en 2 de 19 cepas aisladas de sujetos analizados en el grupo tratado con emtricitabina + tenofovir y en 10 de 29 cepas aisladas de sujetos analizados en el grupo tratado con zidovudina/lamivudina. Durante las 144 semanas del Estudio 934, ningún sujeto desarrolló una sustitución K65R detectable en su VIH-1 según los análisis genotípicos habituales.

Emtricitabina: Cepas aisladas del VIH-1 resistentes a la emtricitabina se seleccionaron en cultivos celulares e *in vivo*. El análisis genotípico de estas cepas aisladas mostró que la susceptibilidad reducida a la emtricitabina se asoció con una sustitución en el gen de la TR del VIH-1 en el codón 184, lo que produjo una sustitución del aminoácido metionina por valina o isoleucina (M184V/I).

Tenofovir se han seleccionado cepas aisladas del VIH-1 con susceptibilidad reducida al tenofovir en cultivos celulares. Estos virus expresaron una sustitución K65R en la TR y mostraron una reducción de 2 a 4 veces en la susceptibilidad al tenofovir.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Documento: Imed-693

Fecha: Mayo 2017

En sujetos sin tratamiento previo con antirretrovirales, las cepas aisladas de 8 de 47 (17%) sujetos analizados desarrollaron la sustitución K65R en el grupo tratado con VIREAD durante las 144 semanas; 7 casos ocurrieron en las primeras 48 semanas de tratamiento y 1 en la semana 96. En sujetos con tratamiento previo con antirretrovirales, 14 de 304 (5%) cepas aisladas de pacientes que no respondieron al tenofovir hasta la semana 96 mostraron una disminución mayor a 1,4 veces (mediana de 2,7) en la susceptibilidad al tenofovir. El análisis genotípico de las cepas aisladas resistentes mostró una sustitución en el gen de la TR del VIH-1 que dio como resultado la sustitución de aminoácidos K65R.

3.4. Resistencia cruzada

Emtricitabina/tenofovir se ha reconocido la resistencia cruzada entre ciertos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos (INTR). Las sustituciones M184V/I y/o K65R seleccionadas en cultivos celulares por la combinación de emtricitabina y tenofovir también se observan en algunas cepas aisladas del VIH-1 de sujetos que no respondieron al tratamiento con tenofovir en combinación con lamivudina o emtricitabina, y abacavir o didanosina. Por lo tanto, la resistencia cruzada entre estos fármacos puede presentarse en pacientes cuyo virus hospeda alguna de estas sustituciones de aminoácidos o las dos.

Emtricitabina: Las cepas aisladas resistentes a Emtricitabina (M184V/I) presentaron una resistencia cruzada a Lamivudina y Zalcitabina; sin embargo, en el cultivo de células, conservaron la sensibilidad a Didanosina, Estavudina, Tenofovir, Zidovudina y los INNRT (Delavirdina, Efavirenz y Nevirapina). Las cepas aisladas de VIH-1 que contienen la sustitución K65R, seleccionados *in vivo* por Abacavir, Didanosina, Tenofovir y Zalcitabina, presentaron una disminución de la sensibilidad a la inhibición por Emtricitabina. Los virus que hospedan sustituciones que confieren una disminución de la sensibilidad a Estavudina y Zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F y K219Q/E), o a Didanosina (L74V) se mantuvieron sensibles a Emtricitabina.

Tenofovir las cepas aisladas del VIH-1 de sujetos (N= 20) cuyo VIH-1 expresó una media de 3 sustituciones de aminoácidos de la TR asociadas a la zidovudina (M41L, O67N, K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N), mostraron una disminución de 3,1 veces en la susceptibilidad al tenofovir. Los sujetos cuyos virus expresaron una sustitución L7 4V sin sustituciones asociadas a la resistencia a la zidovudina (N = 8) mostraron una respuesta reducida al tenofovir disoproxil fumarato. Se dispone de datos limitados con respecto a los pacientes cuyos virus expresaron una sustitución Y115F (N = 3), una sustitución Q151 M (N = 2) o una inserción T69 (N = 4); todos ellos tuvieron una respuesta reducida.

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Anbax comprimidos recubiertos ~~Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato~~, está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales (como los inhibidores de la transcriptasa

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Documento: Imed-693

Fecha: Mayo 2017

reversa no nucleosídicos o los inhibidores de la proteasa) para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes adultos y pediátricos a partir de 12 años o más.

Indicado en combinación con prácticas de sexo seguro para la profilaxis previa a la exposición (PrEP) para reducir el riesgo de adquirir VIH-1 por vía sexual en adultos de alto riesgo.

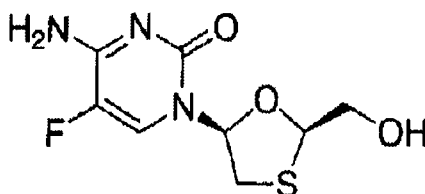
Al iniciar la terapia con **Anbax** para el tratamiento de la infección por VIH-1, se deben tener en cuenta los siguientes puntos:

- No se recomienda el uso de **Anbax** como parte de un régimen triple de nucleósidos.
- **Anbax** no se debe administrar concomitantemente con asociaciones en dosis fijas de emtricitabina, tenofovir y efavirenz, o de emtricitabina, tenofovir y rilpivirina, o de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir. **Anbax** no debe administrarse concomitantemente con emtricitabina, tenofovir ni con productos que contengan lamivudina.
- En pacientes con tratamiento previo con antirretrovirales, el uso de **Anbax** debe estar guiado por los resultados de laboratorio y los tratamientos anteriores.

5. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Los comprimidos de **Anbax** son comprimidos combinados de dosis fijas que contienen emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. La emtricitabina es un nucleósido sintético análogo de la citidina. El tenofovir se convierte *in vivo* en tenofovir, un fosfonato nucleósido acíclico (nucleótido) análogo de 5'-monofosfato de adenosina. Tanto la emtricitabina como el tenofovir muestran actividad inhibitoria contra la transcriptasa reversa del VIH-1.

Emtricitabina: El nombre químico de Emtricitabina es 5-fluoro-1-(2R, 5S)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-citosina. Emtricitabina es el enantiómero (-) de un análogo tiol de la citidina, que difiere de otros análogos de la citidina porque tiene un flúor en la posición 5. Su fórmula molecular es $C_8H_{10}FN_3O_3S$. Su fórmula estructural es:



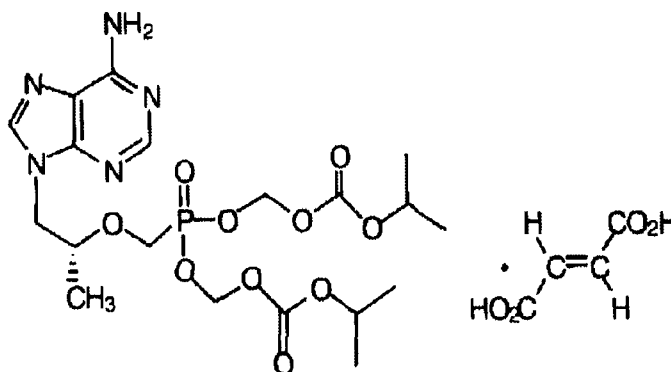
Emtricitabina es un polvo cristalino, de color entre blanco y blanquecino, con una masa molecular de 247.24. Su hidrosolubilidad es de aproximadamente 112 mg/ml, a 25 °C. El coeficiente de partición (log p) para la emtricitabina es -0,43 y el pka es 2,65.

Tenofovir El nombre químico es fumarato de 9-[(R)-2-[[bis[[isopropoxycarbonil]oxi]metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina (1:1). Tenofovir es una sal del ácido fumárico del derivado éster bis-isopropoxycarboniloximetil de Tenofovir. Su fórmula molecular es $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$. Su fórmula estructural es:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Documento: Imed-693

Fecha: Mayo 2017



Tenofovir es un polvo cristalino, de color entre blanco y blanquecino, con una masa molecular de 635.52. Su hidrosolubilidad es de aproximadamente 13.4 mg/ml a 25° C. El coeficiente de partición (log p) para el tenofovir disoproxil es 1,25 y el pka es 3,75. Todas las dosis se expresan en términos de tenofovir disoproxil fumarato, excepto cuando se indique lo contrario.

6. FARMACOLOGÍA CLÍNICA**6.1. FARMACOCINÉTICA**

Emtricitabina: las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina se resumen en la Tabla 1. Después de la administración oral de emtricitabina, esta se absorbe rápidamente con concentraciones plasmáticas pico 1 a 2 horas después de la administración de la dosis. La unión *in vitro* de la emtricitabina a las proteínas plasmáticas en seres humanos es de menos del 4% y es independiente de la concentración en el intervalo de 0,02 a 200 µg/ml. Después de la administración de emtricitabina radiomarcada, aproximadamente el 86% se recupera en la orina y el 13% se recupera como metabolitos. Los metabolitos de emtricitabina incluyen 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 vida media plasmática de la emtricitabina es de aproximadamente 10 horas.

Tenofovir las propiedades farmacocinéticas del tenofovir se resumen en la Tabla 1. Después de la administración oral de tenofovir disoproxil fumarato, las concentraciones séricas máximas de tenofovir se alcanzan en 1,0 ± 0,4 horas. La unión *in vitro* del tenofovir a las proteínas plasmáticas de seres humanos es de menos del 0,7% y es independiente de la concentración en el intervalo de 0,01 a 25 µg/ml. Aproximadamente entre el 70 y el 80% de la dosis intravenosa de tenofovir se recupera como fármaco inalterado en la orina. El tenofovir se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Después de una dosis oral única de tenofovir disoproxil fumarato, la vida media de la eliminación terminal del tenofovir es de aproximadamente 17 horas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Documento: lmed-693

Fecha: Mayo 2017

Tabla 1: *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)
Vida media de eliminación terminal plasmática ^b (hora)	10 (7,4-18,0)	17 (12,0-25,7)
C _{máx} ^c (µg/ml)	1,8 ± 0,72 ^d	0,30 ± 0,09
AUC ^c (µg·h/ml)	10,0 ± 3,12 ^d	2,29 ± 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 (± SD)

^d = Datos presentados como valores en estado estable.

6.2. Efectos de los alimentos en la absorción oral

Anbax se puede administrar con o sin alimentos. La administración de **Anbax** después de una comida con alto contenido de grasas (784 kcal; 49 gramos de grasa) o una comida liviana (373 kcal; 8 gramos de grasa) retrasó el tiempo de la C_{máx} del tenofovir en aproximadamente 0,75 horas. Los aumentos medios del AUC y de la C_{máx} del tenofovir fueron de aproximadamente el 35% y el 15%, respectivamente, cuando se administró con una comida ligera o con alto contenido de grasas, comparado con la administración en ayunas. En estudios de seguridad y eficacia anteriores, el tenofovir se administró con alimentos. Las exposiciones sistémicas de emtricitabina (AUC y C_{máx}) no se vieron afectadas cuando se administró **Anbax** con comidas ligeras o con alto contenido de grasa.

6.3. Poblaciones especiales

6.3.1. Raza

Emtricitabina: No se han identificado diferencias farmacocinéticas debidas a la raza después de la administración de Emtricitabina.

Tenofovir 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.

6.3.2. Sexo

Emtricitabina y Tenofovir Las propiedades farmacocinéticas de Emtricitabina y Tenofovir son parecidas en los pacientes de ambos sexos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Documento: lmed-693

Fecha: Mayo 2017

6.3.3. Pacientes pediátricos

Anbax no se debe administrar a pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 que sean menores de 12 años o que pesen menos de 35 kg.

Emtricitabina: se determinaron las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina en estado estable en 27 pacientes pediátricos de 13 a 17 años de edad infectados con VIH-1 que recibieron una dosis diaria de 6 mg/kg hasta una dosis máxima de 240 mg de solución oral o una cápsula de 200 mg; 26 de los 27 sujetos de este grupo etario recibieron la cápsula de 200 mg de emtricitabina. Los valores medios (\pm DE) de la $C_{m\acute{a}x}$ y el 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 que se alcanzaron en sujetos pediátricos entre 12 y menos de 18 años de edad fueron similares a las alcanzadas en adultos que recibieron una dosis diaria única de 200 mg.

Tenofovir se evaluaron las propiedades farmacocinéticas en estado estable del tenofovir en 8 sujetos pediátricos (de 12 a menos de 18 años) infectados por el VIH-1. Los valores medios (\pm DE) de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{τ} fueron de $0,38 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$ 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 orales diarias de 300 mg de tenofovir fue similar a las exposiciones alcanzadas en adultos que recibieron dosis diarias únicas de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato.

6.3.4. Pacientes geriátricos

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

6.3.5. Pacientes con disfunción renal

Las propiedades farmacocinéticas de Emtricitabina y de Tenofovir están alteradas en los pacientes con disfunción renal. En los pacientes con una depuración de creatinina $< 50 \text{ ml/min}$, la $C_{m\acute{a}x}$ y el $\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$ de Emtricitabina y Tenofovir aumentaron. Se recomienda que el intervalo de dosificación para **Anbax** sea modificado en pacientes adultos infectados por el VIH con aclaramiento de creatinina estimado de 30 a 49 ml/min. No se cuenta con datos que permitan recomendar una dosis para los pacientes pediátricos con disfunción renal. No se debe emplear **Anbax** en pacientes con aclaramiento de creatinina estimado inferior a 30 ml/min ni en pacientes con enfermedad renal terminal que necesiten diálisis.

6.3.6. Pacientes con disfunción hepática

Se han estudiado las propiedades farmacocinéticas del tenofovir después de una dosis de 300 mg de tenofovir en sujetos no infectados por el VIH y con disfunción hepática moderada a grave. No hubo alteraciones importantes en las propiedades farmacocinéticas del tenofovir en sujetos con disfunción hepática en comparación con los sujetos con función hepática normal. No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas de **Anbax** o de la emtricitabina en sujetos con disfunción hepática; sin embargo, las enzimas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Documento: lmed-693

Fecha: Mayo 2017

hepáticas no metabolizan significativamente la emtricitabina, por lo que el impacto de la disfunción hepática debería ser limitado.

6.4. Evaluación de las Interacciones farmacológicas

Las características farmacocinéticas de Emtricitabina y de Tenofovir en el estado de equilibrio no se vieron afectadas cuando se administraron Emtricitabina y Tenofovir juntos, en comparación con la administración de cada fármaco por separado. En los estudios de interacción farmacológica *in vitro* y en las propiedades farmacocinéticas clínicas se ha demostrado que la posibilidad de interacciones mediadas por el CYP que afectan a Emtricitabina y a Tenofovir con otros medicamentos es baja.

No se observaron interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre la emtricitabina y el famciclovir, el indinavir, la estavudina y el tenofovir (consulte las Tablas 2 y 3). De manera similar, no se observaron interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre el tenofovir y el efavirenz, la metadona, el nelfinavir, los anticonceptivos orales o la ribavirina en estudios realizados en voluntarios sanos (consulte las Tablas 4 y 5).

Tabla 2: Interacciones farmacológicas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos de Emtricitabina en presencia del fármaco administrado concomitantemente ^a

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado	Dosis de Emtricitabina	N	Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos de Tenofovir ^b (IC 90%)		
				C _{máx}	AUC	C _{mín}
Tenofovir disoproxil fumarato	300 mg 1 v/día x 7 días	200 mg 1 v/día x 7 días	17	↔	↔	↑20 (↑12 a ↑29)
Zidovudina	300 mg 2 v/día x 7 días	200 mg 1 v/día x 7 días	27	↔	↔	↔
Indinavir	800 mg x 1 día	200 mg x 1 día	12	↔	↔	N/A
Famciclovir	500 mg x 1 día	200 mg x 1 día	12	↔	↔	N/A
Estavudina	40 mg x 1 día	200 mg x 1 día	6	↔	↔	N/A

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

^b = Aumento = ↑; disminución = ↓; ausencia de efecto = ↔; No aplica = N/A

Tabla 3: Interacciones farmacológicas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente en presencia de emtricitabina ^a

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado	Dosis de Emtricitabina	N	Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado ^b (IC 90%)		
				C _{máx}	AUC	C _{mín}
Tenofovir	300 mg 1 v/día x	200 mg 1 v/día x	17	↔	↔	↔

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Documento: Imed-693

Fecha: Mayo 2017

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado	Dosis de Emtricitabina	N	Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado ^b (IC 90%)		
				C _{máx}	AUC	C _{mín}
disoproxil fumarato	7 días	7 días				
Zidovudina	300 mg 2 v/día x 7 días	200 mg 1 v/día x 7 días	27	↑17 (↑0 a ↑38)	↑13 (↑5 a ↑20)	↔
Indinavir	800 mg x 1 día	200 mg x 1 día	12	↔	↔	N/A
Famciclovir	500 mg x 1 día	200 mg x 1 día	12	↔	↔	N/A
Estavudina	40 mg x 1 día	200 mg x 1 día	6	↔	↔	N/A

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

^b = Aumento = ↑; disminución = ↓; ausencia de efecto = ↔; No aplica = N/A

Tabla 4: Interacciones farmacológicas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos de tenofovir^a en presencia del fármaco administrado concomitantemente

Fármaco administrado concomitantemente	Dosis del fármaco coadministrado	N	Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del tenofovir ^b (IC 90%)		
			C _{máx}	AUC	C _{mín}
Abacavir	300 mg x 1 día	8	↔	↔	N.C.
Atazanavir ^c	400 mg 1 v/día x 14 días	33	↑14 (↑8 a ↑20)	↑24 (↑21 a ↑28)	↑22 (↑15 a ↑30)
Atazanavir/ritonavir ^c	300mg/100mg 1 v/día	12	↑34 (↑20 a ↑51)	↑37 (↑30 a ↑45)	↑29 (↑21 a ↑36)
Darunavir/ritonavir ^d	300mg/100mg 2 v/día	12	↑24 (↑8 a ↑42)	↑22 (↑10 a ↑35)	↑37 (↑19 a ↑57)
Didanosina ^e	250 mg o 400 mg 1 v/día x 7 días	14	↔	↔	↔
Emtricitabina	200 mg 1 v/día x 7 días	17	↔	↔	↔
Entecavir	1 mg 1 v/día x 10 días	28	↔	↔	↔
Indinavir	800 mg 3 v/día x 7 días	13	↑14 (↓3 a ↑33)	↔	↔
Lamivudina	150 mg 2 v/día x 7 días	15	↔	↔	↔
Lopinavir/ritonavir	400mg/100mg 2 v/día x 14 días	24	↔	↑32 (↑25 a ↑38)	↑51 (↑37 a ↑66)
Saquinavir/ritonavir	1000mg/100mg 2 v/día x 14 días	35	↔	↔	↑23 (↑16 a ↑30)
Tacrolimus	0,05mg/kg 2 v/día x 7 días	21	↑13 (↑1 a ↑27)	↔	↔
Tipranavir/ritonavir ^f	500mg/100mg 2 v/día	22	↓23 (↓32 a ↓13)	↓2 (↓9 a ↑5)	↑7 (↓2 a ↑17)
	750mg/200mg 2 v/día (23 dosis)	20	↓38 (↓46 a ↓29)	↑2 (↓6 a ↑10)	↑14 (↑1 a ↑27)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Documento: Imed-693

Fecha: Mayo 2017

^a = Los sujetos recibieron 300mg de tenofovir una vez al día.

^b = Aumento = ↑; disminución = ↓; ausencia de efecto= ↔; No calculado = NC

^c = Información de prescripción de atazanavir.

^d = Información de prescripción de darunavir.

^e = Los sujetos recibieron comprimidos amortiguados de didanosina.

^f = Información de prescripción de tipranavir.

Tabla 5: Interacciones farmacológicas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado en presencia de tenofovir

			Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado ^a (IC 90%)		
Fármaco administrado concomitantemente	Dosis del fármaco coadministrado	N	C _{máx}	AUC	C _{mín}
Abacavir	300 mg x 1 día	8	↑12 (↓1 a ↑26)	↔	N/A
Atazanavir ^b	400 mg 1 v/día x 14 días	34	↓21 (↓27 a ↓14)	↓25 (↓30 a ↓19)	↓40 (↓48 a ↓32)
Atazanavir/ritonavir ^b	300mg/100mg 1 v/día x 42 días	10	↓28 (↓50 a ↑5)	↓25 ^c (↓42 a ↓3)	↓23 ^c (↓46 a ↑10)
Darunavir/ritonavir ^d	300mg/100mg 1 v/día	12	↑16 (↓6 a ↑42)	↑21 (↓5 a ↑54)	↑24 (↓10 a ↑69)
Didanosina ^e	250 mg x 1 días, simultáneamente con Tenofovir y una comida ligera ^f	33	↓20 ^e (↓32 a ↓7)	↔ ^e	N/A
Emtricitabina	200 mg 1 v/día x 7 días	17	↔	↔	↑20 (↑12 a ↑29)
Entecavir	1 mg 1 v/día x 10 días	28	↔	↑13 (↑11 a ↑15)	↔
Indinavir	800 mg 3 v/día x 7 días	12	↓11 (↓30 a ↑12)	↔	↔
Lamivudina	150 mg 2 v/día x 7 días	15	↓24 (↓34 a ↓12)	↔	↔
Lopinavir/ritonavir	400mg/100mg 2 v/día x 14 días	24	↔	↔	↔
Saquinavir/ritonavir	1000mg/100mg 2 v/día x 14 días	32	↑22 (↑6 a ↑41) ↔	↑29 ^h (↑12 a ↑48) ↔	↑47 ^h (↑23 a ↑76) ↑23 (↑3 a ↑46)
Tacrolimus	0,05mg/kg 2 v/día x 7 días	21	↔	↔	↔
Tipranavir/ritonavir ⁱ	500mg/100mg 2 v/día	22	↓17 (↓26 a ↓6)	↓18 (↓25 a ↓9)	↓21 (↓30 a ↓10)
	750mg/200mg 2 v/día (23 dosis)	20	↓11 (↓16 a ↓4)	↓9 (↓15 a ↓3)	↓12 (↓22 a 0)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Documento: Imed-693

Fecha: Mayo 2017

^a = Aumento = ↑; disminución = ↓; ausencia de efecto = ↔; No aplica = N/A

^b = Información de prescripción de atazanavir.

^c = En los sujetos infectados por el VIH, el agregado de tenofovir a atazanavir en dosis de 300 mg más 100 mg de ritonavir produjo valores de AUC y C_{\min} de atazanavir que fueron 2,3 y 4 veces más altos que los valores respectivos observados para 400 mg de atazanavir cuando se lo administró solo.

^d = Información de prescripción de darunavir.

^e = Información de prescripción de Didanosina. Los sujetos recibieron didanosina en cápsulas con recubrimiento entérico.

^f = 373 kcal, 8,2 g de grasas.

^g = En comparación con 400 mg de didanosina (con recubrimiento entérico) administrada sola en condiciones de ayuno.

^h = Se prevé 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 tenofovir DF y saquinavir reforzado con ritonavir se administran juntos.

ⁱ = Información de prescripción de tipranavir.

La coadministración de tenofovir con didanosina produce cambios en la farmacocinética de la didanosina que pueden tener importancia clínica. La administración concomitante de tenofovir con cápsulas con recubrimiento entérico de didanosina aumenta significativamente la C_{\max} y el AUC de la didanosina. Cuando se administraron cápsulas de 250 mg de didanosina con recubrimiento entérico con tenofovir disoproxil fumarato, las exposiciones sistémicas a la didanosina fueron similares a las observadas con las cápsulas de 400 mg con recubrimiento entérico solas administradas en ayunas. Se desconoce el mecanismo de esta interacción.

7. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

7.1. Posología:

La dosis recomendada de **Anbax** para pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más con un peso corporal superior o igual a 35 kg, es de un comprimido (contenido 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato) es de una vez al día por vía oral con o sin alimentos.

7.2. 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 a sujetos con insuficiencia renal moderada a grave. Por lo tanto, se debe ajustar el intervalo de dosificación de **Anbax** en pacientes adultos con un valor inicial de aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 6. Estas recomendaciones de ajuste del intervalo de dosificación se basan en modelos con datos farmacocinéticos de dosis única en sujetos no infectados por el VIH. No se evaluaron clínicamente la seguridad y la eficacia de estas recomendaciones de ajustes en el intervalo de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada; por ende, en estos pacientes se deben controlar estrictamente la respuesta clínica al tratamiento y la función renal [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]. No se requiere ajustar la dosis en los pacientes infectados

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Documento: Imed-693

Fecha: Mayo 2017

con VIH-1 con disfunción renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min). No se cuenta con datos que permitan hacer recomendaciones sobre la dosis a utilizar en pacientes pediátricos con disfunción renal.

Tabla 6: Ajuste de dosis en pacientes adultos infectados por el VIH-1 con alteración del aclaramientos de creatinina.

	Aclaramiento de creatinina (mL/min) ^a		
	≥ 50	30-49	< 30 (incluye pacientes que requieren hemodiálisis)
Intervalo de dosis recomendada	Cada 24 horas	Cada 48 horas	No se debe administrar Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato

^a = Calculado con el peso corporal ideal (sin grasa).

Debe realizarse un control periódico del aclaramiento de creatinina estimado, del fósforo sérico, la glucosuria y la proteinuria en todos los pacientes con disfunción renal leve.

8. CONTRAINDICACIONES

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

9. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Se han informado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluidos casos mortales, con el uso de análogos de nucleósidos, incluido tenofovir disoproxil fumarato, en combinación con otros antirretrovirales.

Anbax no está aprobado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) y no se han establecido la seguridad ni la eficacia de **Anbax** en pacientes coinfectados con el VHB y el VIH-1. Se han informado casos graves de exacerbación aguda de la hepatitis B en pacientes coinfectados con el VHB y el VIH-1 que suspendieron el tratamiento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato. En consecuencia, se debe controlar estrictamente la función hepática con seguimiento clínico y de laboratorio durante varios meses como mínimo en los pacientes que están infectados con el VHB y que suspenden la administración de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato. Si fuese adecuado, podría justificarse el inicio de la terapia contra la hepatitis B.

9.1. Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis

Se ha notificado la aparición de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluso casos mortales, con el uso de los análogos nucleosídicos, incluido el Tenofovir disoproxil fumarato, un componente de **Anbax**, en asociación con otros antirretrovíricos. La mayoría de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Documento: Imed-693

Fecha: Mayo 2017

estos casos se registraron en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a los nucleosídicos pueden ser factores de riesgo. Se debe tener especial precaución cuando se administran nucleosídicos a cualquier paciente con factores de riesgo conocidos para las enfermedades hepáticas. Sin embargo, también se han notificado casos en los pacientes que no tenían factores de riesgo conocidos. El tratamiento con **Anbax** se deberá interrumpir en cualquier paciente que presente resultados clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (lo cual puede incluir hepatomegalia y esteatosis aun en ausencia de aumentos marcados de la transaminasa).

9.2. Pacientes con Infección concomitante por el VIH-1 y el VHB

Se recomienda realizar la prueba para detectar la presencia crónica del virus de la hepatitis B (VHB) a todos los pacientes con infección por el VIH-1 antes de iniciar la terapia con **Anbax** no está aprobado para el tratamiento de la infección crónica por el VHB, y no se han establecido la seguridad ni la eficacia de **Anbax** en pacientes infectados concomitantemente por el VHB y el VIH-1. Se han notificado casos graves de exacerbación aguda de la hepatitis B en pacientes coinfectados por el VHB y el VIH-1 que suspendieron el tratamiento con **Anbax**. En algunos pacientes infectados por el VHB y tratados con emtricitabina, las exacerbaciones de la hepatitis B se asociaron con descompensación y disfunción hepática. Debe realizarse un estricto seguimiento clínico y de laboratorio de los pacientes infectados por el VHB durante al menos varios meses después de la interrupción del tratamiento con **Anbax**. Si fuese conveniente, puede estar justificado el inicio del tratamiento contra la hepatitis B. Debe ofrecerse vacunación a los individuos no infectados por el VHB.

9.3. Interacciones farmacológicas

No se debe coadministrar **Anbax** con otros fármacos que contengan emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato. Debido a las similitudes entre la emtricitabina y la lamivudina, no se debe coadministrar **Anbax** con otros fármacos que contengan lamivudina, incluidos lamivudina/zidovudina, lamivudina, abacavir sulfato/lamivudina o abacavir sulfato/lamivudina/zidovudina. No se debe administrar **Anbax** con dipivoxilo de adefovir.

9.4. Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal

La emtricitabina y el tenofovir se eliminan principalmente a través de los riñones. Se han informado casos de disfunción renal, incluidos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), asociados con el uso de tenofovir disoproxil fumarato. Se recomienda evaluar el aclaramiento de creatinina estimado en todos los pacientes antes de iniciar la terapia y según resulte clínicamente adecuado durante la terapia con **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato**. En los pacientes con riesgo de disfunción renal, incluidos los pacientes que han presentado anteriormente alteraciones renales mientras recibían dipivoxilo de adefovir, se recomienda evaluar el aclaramiento de creatinina estimado, el fósforo sérico, la glucosuria y la proteinuria antes de iniciar el tratamiento con **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato**, y de forma periódica durante el tratamiento. Se debe evitar el uso de **Anbax** con el uso reciente o simultáneo de un agente

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Documento: lmed-693

Fecha: Mayo 2017

nefrotóxico (p. ej., dosis altas de antiinflamatorios no esteroideos [AINEJ o múltiples AINE). Se han informado casos de insuficiencia renal aguda después de iniciar un tratamiento con dosis altas de AINE o múltiples AINE en pacientes infectados por el VIH con factores de riesgo de disfunción renal que se encontraban estables durante el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato. Algunos pacientes requirieron hospitalización y tratamiento renal sustitutivo. De ser necesario, deben considerarse alternativas a los AINE en los pacientes con riesgo de disfunción renal. La persistencia o el agravamiento del dolor óseo, el dolor en las extremidades, las fracturas, v/o el dolor o la debilidad musculares pueden ser manifestaciones de tubulopatía renal proximal y requieren una evaluación de la función renal en los pacientes de riesgo.

Tratamiento de la infección por VIH-1

Se recomienda el ajuste del intervalo de dosificación de **Anbax** y el control estricto de la función renal en todos los pacientes con aclaramiento de creatinina estimado de 30 a 49 ml/min. No se dispone de datos sobre la seguridad o la eficacia en pacientes con disfunción renal que recibieron **Anbax** según estas pautas de dosificación, de modo que el beneficio potencial de la terapia con **Anbax** se debe evaluar teniendo en cuenta el riesgo potencial de toxicidad renal. No se debe administrar **Anbax** a pacientes con aclaramiento de creatinina estimado de menos de 30 ml/min ni a pacientes que necesiten hemodiálisis.

9.5. Efectos óseos del tenofovir disoproxil fumaratoDensidad mineral ósea:

En estudios clínicos el tenofovir estuvo asociado con disminuciones ligeramente mayores en la densidad mineral ósea (DMO) y aumentos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, lo que sugiere un mayor recambio óseo con respecto a los comparadores y la información de prescripción de tenofovir disoproxil fumarato. Los niveles séricos de la hormona paratiroidea y de la 1,25-vitamina D también fueron más altos en los sujetos que recibieron tenofovir disoproxil fumarato. Se llevaron a cabo ensayos clínicos en los que se evaluó el tenofovir en sujetos pediátricos y adolescentes. En circunstancias normales, la DMO aumenta rápidamente en los pacientes pediátricos. En los sujetos de entre 2 y menos de 18 años infectados por el VIH-1, los efectos óseos fueron similares a los observados en los sujetos adultos y sugieren un mayor recambio óseo. La ganancia total en la DMO corporal fue menor en los sujetos pediátricos infectados por el VIH-1 que recibieron tratamiento con tenofovir en comparación con los grupos de control. Se observaron tendencias similares en los sujetos adolescentes infectados por la hepatitis B crónica de entre 12 y menos de 18 años de edad. En todos los ensayos pediátricos, el crecimiento esquelético (estatura) no se vio afectado. Se desconocen los efectos de los cambios asociados con el tenofovir en la Densidad mineral ósea y en los marcadores bioquímicos sobre la salud ósea a largo plazo y sobre el riesgo futuro de fracturas. Debe considerarse la evaluación de la densidad mineral ósea en los pacientes adultos y pediátricos que tengan antecedentes de fracturas óseas patológicas u otros factores de riesgo para 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 el asesoramiento adecuado si se sospecha que existen anomalías óseas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Documento: Imed-693

Fecha: Mayo 2017

Defectos en la mineralización:

Se han informado casos de osteomalacia asociada a tubulopatía renal proximal, que se manifiesta como dolor óseo o dolor en las extremidades y que puede contribuir a fracturas en relación con el uso de tenofovir disoproxil fumarato. También se han notificado artralgias y dolor o debilidad musculares en los casos de tubulopatía renal proximal. Deben tenerse en cuenta la hipofosfatemia y la osteomalacia secundarias a la tubulopatía renal proximal en los pacientes con riesgo de disfunción renal que presenten persistencia o agravamiento de los síntomas óseos o musculares mientras reciben productos que contienen tenofovir disoproxil fumarato.

9.6.Redistribución de grasas

Se ha observado la redistribución o la acumulación de la grasa corporal, incluida obesidad central, acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, agrandamiento de los senos y "aspecto cushingoide" en pacientes infectados por el VIH-1 que recibieron terapia antirretroviral. Se desconocen actualmente el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estas reacciones. No se ha establecido una relación causal.

9.7.Síndrome de reconstitución inmunológica

Se han notificado casos de síndrome de reconstitución inmunológica en pacientes infectados con VIH-1 y que recibieron tratamiento antirretroviral combinado, incluido **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato**. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes infectados por VIH-1 cuyo sistema inmunológico responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria ante infecciones oportunistas residuales o indolentes (como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) o tuberculosis), que pueden requerir evaluación y tratamiento adicionales. También se ha informado la ocurrencia de trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmunológica. Sin embargo, el tiempo de aparición es más variable y pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

9.8.Fracaso virológico temprano

Algunos estudios clínicos en sujetos infectados por el VIH-1 han demostrado que ciertos regímenes que contienen solo tres inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INTR) suelen ser menos eficaces que los regímenes de tres fármacos que contienen dos INTR combinados con un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleosídico o un inhibidor de la proteasa del VIH-1. En particular, se han informado fracasos virológicos tempranos e índices elevados de sustituciones de resistencia. Por lo tanto, se recomienda utilizar con precaución los regímenes de tres nucleósidos. Debe realizarse un seguimiento estricto de los pacientes tratados exclusivamente con este régimen y considerarse un cambio en su tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Documento: Imed-693

Fecha: Mayo 2017

10. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con comprimidos de **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato**. Se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, los componentes de **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato**. En esta sección se describen interacciones medicamentosas clínicamente relevantes observadas con emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato.

10.1. Didanosina

La coadministración de **Anbax** y didanosina debe realizarse con precaución, y se debe controlar estrictamente a los pacientes que reciben esta combinación para detectar reacciones adversas asociadas a la didanosina. Se debe interrumpir la administración de didanosina en los pacientes que desarrollen reacciones adversas asociadas a este fármaco. Cuando se administró tenofovir con didanosina, se observó un aumento significativo de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la didanosina. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Las concentraciones mayores de didanosina podrían potenciar las reacciones adversas asociadas a este fármaco, incluidas la pancreatitis y la neuropatía. Se ha observado la supresión de los recuentos de linfocitos CD4⁺ en pacientes que reciben tenofovir con didanosina en una dosis diaria de 400 mg. En los pacientes que pesan más de 60 kg, se debe reducir la dosis de didanosina a 250 mg cuando se coadministra con **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato**. No hay datos disponibles para recomendar un ajuste de la dosis de didanosina para pacientes adultos o pediátricos que pesen menos de 60 kg. Cuando se coadministran, **Anbax** y las cápsulas de liberación retardada de didanosina se pueden tomar en ayunas o con una comida ligera (menos de 400 kcal, 20% de grasa).

10.2. Inhibidores de la proteasa del VIH-1

El tenofovir disminuye el AUC y la $C_{m\acute{i}n}$ del atazanavir. Cuando se coadministra con **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato**, se recomienda administrar atazanavir en dosis de 300 mg con ritonavir en dosis de 100 mg. No se debe coadministrar **Anbax** junto con atazanavir sin ritonavir. Se ha demostrado que la asociación de lopinavir/ritonavir, atazanavir coadministrado con ritonavir, y darunavir administrado concomitantemente con ritonavir aumentan las concentraciones de tenofovir. El tenofovir es un sustrato de los transportadores de la glucoproteína P (gp-P) y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). Al coadministrar tenofovir con un inhibidor de estos transportadores, es posible que se observe un aumento de la absorción. Se debe controlar a los pacientes que reciben **Anbax** de manera concomitante con lopinavir/ritonavir, atazanavir reforzado con ritonavir o darunavir reforzado con ritonavir para detectar reacciones adversas asociadas al tenofovir. Se debe suspender la administración de **Anbax** en los pacientes que desarrollen reacciones adversas asociadas al tenofovir.

10.3. Fármacos que afectan la función renal

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Documento: Imed-693

Fecha: Mayo 2017

La emtricitabina y el tenofovir se excretan principalmente por los riñones mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. No se observaron interacciones medicamentosas debido a la competencia por la excreción renal. Sin embargo, la coadministración de **Anbax** con fármacos que se eliminan por secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina, tenofovir y/o el fármaco coadministrado. Algunos ejemplos incluyen, entre otros, aciclovir, adefovir dipivoxil, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (por ejemplo, gentamicina), y dosis altas de AINE o múltiples AINE. Los fármacos que disminuyen la función renal también pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o tenofovir.

11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**11.1. Embarazo**

Categoría B del embarazo [véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

Resumen de los riesgos

Anbax se ha evaluado en un número limitado de mujeres durante el embarazo y después del parto. Los datos disponibles en seres humanos y en animales sugieren que TRUVADA no aumenta en general el riesgo de anomalías congénitas importantes en comparación con las tasas prevalentes. No existen, sin embargo, estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios en seres humanos no pueden descartar la posibilidad de que se produzcan efectos perjudiciales, **Anbax** solo debe utilizarse durante el embarazo en los casos en que sea estrictamente necesario.

Consideraciones clínicas

Hasta el mes de julio de 2011, el APR ha recibido informes prospectivos de 764 y 1219 exposiciones a regímenes que contienen emtricitabina y tenofovir, respectivamente en el primer trimestre; 321 y 455 exposiciones, respectivamente, en el segundo trimestre; y 140 y 257 exposiciones, respectivamente, en el tercer trimestre. Las anomalías congénitas se presentaron en 18 de 764 (2,4%) nacimientos vivos para los regímenes que contienen emtricitabina y 27 de 1219 (2,2%) nacimientos vivos para los regímenes que contienen tenofovir (exposición durante el primer trimestre) y 10 de 461 (2,2%) nacimientos vivos para los regímenes que contienen emtricitabina y 15 de 714 (2,1%) nacimientos vivos para los regímenes que contienen tenofovir (exposición durante el segundo/tercer trimestre). Entre las mujeres embarazadas en la población de referencia de los EE. UU., la tasa de prevalencia de anomalías congénitas es del 2,7%. No hubo asociación entre la emtricitabina o el tenofovir y las anomalías congénitas en general observadas en el APR.

Datos en animalesEmtricitabina:

No aumentó la incidencia de variaciones y malformaciones fetales en estudios de toxicidad embriofetal realizados con emtricitabina en ratones con exposiciones (AUC) aproximadamente 60 veces superiores y en conejos con exposiciones aproximadamente

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Documento: Imed-693****Fecha: Mayo 2017**

120 veces superiores a las exposiciones en seres humanos con la dosis diaria recomendada.

Tenofovir disoproxil fumarato:

Se han realizado estudios sobre reproducción en ratas y conejos con dosis de hasta 14 y 19 veces la dosis en seres humanos, según comparaciones del área de la superficie corporal, y no revelaron ninguna evidencia de trastornos en la fertilidad o daño al feto causados por el tenofovir.

11.2. Lactancia

Se recomienda que las madres infectadas por el VIH-1 no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión postnatal del VIH-1.

Los estudios en seres humanos han demostrado que tanto el tenofovir como la emtricitabina se excretan en la leche materna. Debido a que se desconocen los riesgos de un nivel de exposición bajo a emtricitabina y tenofovir en los lactantes, se debe dar instrucciones a las madres para que no amamenten si reciben **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato**.

Emtricitabina

Las muestras de leche materna obtenidas de cinco madres infectadas por el VIH-1 muestran que la emtricitabina se excreta en la leche humana. Los lactantes cuyas madres estén siendo tratadas con emtricitabina pueden estar en riesgo de desarrollar resistencia viral a la emtricitabina. Se desconocen otros riesgos asociados a la emtricitabina en bebés amamantados por madres que están siendo tratadas 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 humana. Se desconocen los riesgos asociados al tenofovir, incluido el riesgo de resistencia viral al tenofovir, en bebés amamantados por madres que están siendo tratadas con tenofovir disoproxil fumarato.

11.3. Empleo en pediatría

Anbax solo se debe administrar a pacientes pediátricos de 12 años o más infectados por el VIH-1 con un peso corporal superior o igual a 35 kg. Dado que es un comprimido combinado de dosis fijas, la dosificación de **Anbax** no puede ajustarse para los pacientes de menor edad o con un peso inferior. La seguridad y eficacia no se han establecido en pacientes pediátricos menores de 12 años o que pesen menos de 35 kg.

11.4. Empleo en geriatría

Los estudios clínicos de emtricitabina o tenofovir no incluyeron el número suficiente de pacientes mayores de 65 años como para determinar si su respuesta es diferente de la de los sujetos más jóvenes. En general, la selección de la dosis para los pacientes de edad avanzada debe hacerse con precaución y se debe tener en cuenta la mayor frecuencia de disminución de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Documento: Imed-693

Fecha: Mayo 2017

las funciones cardíaca, renal o hepática, y las enfermedades concomitantes u otras terapias con fármacos.

11.5. Disfunción renal

El intervalo de dosificación para **Anbax** se debe modificar en pacientes adultos infectados por el VIH con aclaramiento de creatinina estimado de 30-49 ml/min. **Anbax** no se debe administrar a pacientes con aclaramiento de creatinina estimado de menos de 30 ml/min y en pacientes con enfermedad renal terminal que necesitan diálisis.

12. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**12.1. Carcinogénesis, mutagénesis, trastorno de la fertilidad**

Emtricitabina: En estudios de carcinogénesis a largo plazo con Emtricitabina, no se observó ningún aumento de la incidencia tumoral relacionado con el fármaco en los ratones que recibieron dosis de hasta 750 mg/kg al día (26 veces la exposición sistémica en los seres humanos a la dosis terapéutica de 200 mg/día) ni en las ratas, con dosis de hasta 600 mg/día (31 veces la exposición sistémica en los seres humanos, a la dosis terapéutica). Emtricitabina no fue genotóxica en la prueba bacteriana de mutación inversa (prueba de Ames), el linfoma de ratón ni los análisis de micronúcleos de rata. Emtricitabina no afectó a la fertilidad en las ratas machos, con exposiciones (AUC) aproximadamente 140 veces superiores, ni en los ratones machos y hembras, con exposiciones aproximadamente 60 veces superiores a las exposiciones en los seres humanos, con la dosis recomendada de 200 mg diarios. La fertilidad fue normal en las crías de los ratones expuestas diariamente desde antes del nacimiento (exposición intrauterina) hasta la maduración sexual, a exposiciones diarias (AUC) aproximadamente 60 veces superiores a las exposiciones en los seres humanos, con la dosis recomendada de 200 mg diarios.

Tenofovir Se realizaron estudios de carcinogénesis oral a largo plazo con Tenofovir en ratones y ratas, a exposiciones de hasta aproximadamente 16 veces (ratones) y cinco veces (ratas) las observadas en los seres humanos con la dosis terapéutica para la infección por el VIH-1. Con la dosis alta en los ratones hembras, aumentaron los adenomas hepáticos con exposiciones de hasta 16 veces superiores a la de los seres humanos. En las ratas, el estudio arrojó resultados negativos en cuanto a la carcinogénesis, con exposiciones de hasta cinco veces las observadas en los seres humanos con la dosis terapéutica. Tenofovir fue mutágeno en el análisis *in vitro* de linfoma de ratón, y negativo en la prueba de mutagénesis bacteriana *in vitro* (prueba de Ames). En un análisis de micronúcleos de ratón *in vivo*, el FD Tenofovir fue negativo cuando se administró a ratones machos. No se produjeron efectos sobre la fertilidad, el rendimiento del apareamiento ni el desarrollo embrionario temprano al administrar Tenofovir a ratas machos, a una dosis equivalente a diez veces la dosis en los seres humanos, a partir de comparaciones de la superficie corporal, durante 28 días antes del apareamiento, y a ratas hembras, durante 15 días antes del apareamiento, hasta el séptimo día de gestación. Sin embargo, en las ratas hembras hubo una alteración del ciclo estral.

13. TOXICOLOGÍA O FARMACOLOGÍA EN ANIMALES

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Documento: Imed-693

Fecha: Mayo 2017

Tenofovir Tenofovir y Tenofovir disoproxil fumarato, administrados a ratas, perros y monos, en estudios toxicológicos con exposiciones (basadas en las AUC) superiores o iguales a 6 veces las observadas en los seres humanos, ocasionaron toxicidad ósea. En los monos, la toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia. La osteomalacia observada en los monos parecía ser reversible al reducir la dosis o suspender el Tenofovir. En las ratas y los perros, la toxicidad ósea se manifestó en forma de disminución de la densidad del mineral óseo. Se desconoce el mecanismo o mecanismos subyacentes de la toxicidad ósea. En cuatro especies de animales a las que se administró Tenofovir y Tenofovir se observaron pruebas de toxicidad renal. En estos animales se observaron aumentos en la creatinina sérica, BUN (nitrógeno ureico en sangre), glucosuria, proteinuria, fosfaturia o calciuria, y disminución del fosfato sérico en diferentes grados. Estas toxicidades se observaron en exposiciones (según las 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.

14. ESTUDIOS CLÍNICOS

~~Los datos del Estudio clínico 934 respaldan el uso de los comprimidos de Emtricitabina/Tenofovir para el tratamiento de la infección por el VIH-1. Se derivan datos adicionales que respaldan el uso de Emtricitabina/Tenofovir del Estudio clínico 903, en el cual se utilizaron lamivudina y tenofovir en combinación en adultos sin tratamiento previo, y del Estudio clínico 303, en el cual emtricitabina y lamivudina demostraron patrones de eficacia, seguridad y resistencia comparables como parte de regímenes con varios fármacos.~~

~~Estudio 934: Se informan los datos obtenidos en 144 semanas en el estudio 934, un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y con testigo activo, en que se comparó Emtricitabina + Tenofovir disoproxil fumarato, administrados en asociación con Efavirenz, frente a la asociación en dosis fijas de Zidovudina y Lamivudina, en asociación con Efavirenz, en 511 pacientes sin tratamiento previo con antirretrovíricos. Desde la semana 96 a la semana 144 del estudio, los pacientes recibieron Emtricitabina/Tenofovir con Efavirenz, en lugar de Emtricitabina + Tenofovir con Efavirenz. Los pacientes tenían una media de edad de 38 años (intervalo de 19 a 80), el 86% eran varones; el 50%, de raza blanca, y el 23% eran de raza negra. El recuento inicial promedio de linfocitos CD4+ fue de 245 linfocitos/mm³ (intervalo 2 a 1191), y la mediana del ARN del VIH-1 plasmático inicial fue de 5.01 log₁₀ copias/ml (intervalo 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. El 51% de los pacientes tenía cargas víricas iniciales > 100,000 copias/ml. Los resultados del tratamiento durante 48 y 144 semanas para los sujetos que no presentaban resistencia al Efavirenz al inicio se incluyen en la tabla 7.~~

~~**Tabla 7:** Resultados del tratamiento asignado aleatoriamente en las semanas 48 y 144 (estudio 934).~~

Resultados	En la semana 48	En la semana 144
-----------------------	----------------------------	-----------------------------

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Documento: Imed-693

Fecha: Mayo 2017

	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%	2%	6%
—Rebote	1%	2%	2%	5%
—Nunca se suprimió	0%	0%	0%	0%
—Cambio en la pauta antirretrovírica	1%	1%	1%	1%
Fallecidos	<1%	1%	1%	1%
Se suspendió debido a una reacción adversa	4%	0%	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.

^b Los pacientes lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 confirmado < 400 copias/ml hasta las semanas 48 y 144.

^c Incluye: rebrote vírico confirmado y fracaso en lograr < 400 copias/ml confirmadas del ARN del VIH-1 hasta las semanas 48 y 144.

^d Incluye los pacientes perdidos en el seguimiento, la retirada o el abandono del paciente, el incumplimiento del protocolo y otros motivos.

Hasta la semana 48, el 84% de los pacientes del grupo tratado con Emtricitabina + Tenofovir y el 73% de los pacientes tratados con la asociación de Zidovudina y Lamivudina lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 < 400 copias/ml (hasta la semana 144: 71% y 58%, respectivamente). En este estudio abierto, la diferencia en la proporción de pacientes que lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 < 400 copias/ml después de 48 semanas de tratamiento es principalmente el resultado del mayor número de interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas y a otros motivos en el grupo tratado con la asociación de Zidovudina y Lamivudina. Además, el 80% de los pacientes del grupo tratado con Emtricitabina + Tenofovir y el 70% de los pacientes tratados con la asociación de Zidovudina y Lamivudina lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 < 50 copias/ml hasta la semana 48 (hasta la semana 144: 64% y 56%, respectivamente). 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 disoproxil fumarato, y de 158 linfocitos/mm³ en el grupo que recibió la asociación de Zidovudina y Lamivudina (en la semana 144: 312 y 271 linfocitos/mm³, respectivamente). A las 48 semanas, siete pacientes del grupo tratado con Emtricitabina + Tenofovir y cinco pacientes del grupo tratado con la asociación de Zidovudina y Lamivudina presentaron una nueva reacción de clase C, según el código de los CDC (diez y seis pacientes, respectivamente, hasta las 144 semanas).

15. REACCIONES ADVERSAS

En otras secciones del prospecto se analizan las siguientes reacciones adversas:

- Acidosis láctica/Hepatomegalia grave con esteatosis.
- Exacerbación aguda grave de la hepatitis B.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Documento: lmed-693

Fecha: Mayo 2017

- Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal.
- Efectos óseos del tenofovir disoproxil fumarato.
- Síndrome de reconstitución inmunológica.

Reacciones adversas de la experiencia de los ensayos clínicos

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

Estudios clínicos en sujetos adultos

Las reacciones adversas más comunes (incidencia del 10% o más, de cualquier gravedad) que ocurrieron en el estudio 934, un estudio clínico con control activo de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, incluyen diarrea, náuseas, cansancio, dolor de cabeza, mareos, depresión, insomnio, sueños anormales y erupción cutánea. Consulte también la Tabla 8 para obtener información sobre la frecuencia de las reacciones adversas derivadas del tratamiento (grados 2 a 4) que ocurrieron en el 5% o más de los sujetos tratados en cualquier grupo de tratamiento en este estudio. La alteración del color de la piel, que se manifestó como hiperpigmentación de las palmas de las manos o las plantas de los pies, generalmente fue leve y asintomática. Se desconocen su mecanismo e importancia clínica.

Estudio 934 – Reacciones adversas derivadas del tratamiento:

Se administró tenofovir + emtricitabina en combinación con efavirenz (N= 257) o bien zidovudina/lamivudina en combinación con efavirenz (N = 254) a 511 sujetos sin tratamiento antirretroviral previo durante 144 semanas. Los sujetos tenían una edad promedio de 40 años (intervalo de 20 a 73 años) y eran predominantemente hombres (88%). En general, el 65% era blanco, el 17% era negro y el 13% era hispano. Las reacciones adversas observadas en este estudio fueron en general coherentes con las observadas en otros estudios en sujetos con o sin tratamiento previo que recibieron tenofovir o emtricitabina (Tabla 8).

Tabla 8: Reacciones adversas derivadas del tratamiento ^a (2° a 4° grado), notificadas en ≥ 5% de cualquier grupo de tratamiento del estudio 934 (0 a 144 semanas).

	FTC + TDF + EFV ^b	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254
Trastorno digestivo		
Diarrea	9%	5%
Náuseas	9%	7%
Vómitos	2%	5%
Trastornos generales y afección en el lugar de la administración		
Fatiga	9%	8%

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Documento: Imed-693

Fecha: Mayo 2017

	FTC + TDF + EFV ^b	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254
Infecciones e infestaciones		
Sinusitis	8%	4%
Infecciones de 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 acontecimientos adversos que aparecen con el tratamiento, con independencia de la relación con el fármaco del estudio.

^b = Desde la semana 96 a la semana 144 del estudio, los pacientes recibieron Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato, administrada en asociación con Efavirenz, en lugar de Emtricitabina + Tenofovir con Efavirenz.

^c = Las erupciones consisten en erupciones cutáneas, erupciones exfoliativas, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica y erupción vesicular.

Anomalías de laboratorio

En general, las anomalías de laboratorio observadas en el estudio 934 fueron coherentes con las observadas en estudios anteriores de tenofovir y emtricitabina.

Tabla 9: 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 $\geq 3^\circ$ grado	30%	26%
Colesterol en ayunas (> 240 mg/dl)	22%	24%
Creatina cinasa (V: > 990 U/l) (M: > 845 U/l)	9%	7%
Amilasa sérica (> 175 U/l)	8%	4%
Fosfatasa alcalina (> 550 U/l)	1%	0%
AST (V: > 180 U/l) 3% 3% (M: > 170 U/l)	3%	3%
ALT (V: > 215 U/l) (M: > 170 U/l)	2%	3%
Hemoglobina (< 8.0 mg/dl)	0%	4%
Hiper glucemia (> 250 mg/dl)	2%	1%
Hematuria (> 75 hematíes/CAR)	3%	2%
Glucosuria ($\geq 3+$)	< 1%	1%

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Documento: lmed-693

Fecha: Mayo 2017

	FTC + TDF + EFV ^a	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254
Neutrófilos (< 750/mm ³)	3%	5%
Triglicéridos en ayunas (> 750 mg/dl)	4%	2%

^a = Desde la semana 96 a la semana 144 del estudio, los pacientes recibieron Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato, administrada en asociación con Efavirenz, en lugar de Emtricitabina + Tenofovir con Efavirenz.

Además de los eventos descritos anteriormente para el estudio 934, hay otras reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 5% de los sujetos que recibieron emtricitabina o tenofovir con otros agentes antirretrovirales en estudios clínicos, e incluyen: ansiedad, artralgia, aumento de la tos, dispepsia, fiebre, mialgia, dolor, dolor abdominal, dolor lumbar, parestesia, neuropatía periférica (incluida neuritis periférica y neuropatía), neumonía y rinitis.

Además de las anomalías de laboratorio descritas anteriormente para el estudio 934, ocurrieron otras anomalías de laboratorio de grados 3 a 4, como aumento de la 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) en hasta el 3% de los sujetos tratados con emtricitabina o tenofovir con otros agentes antirretrovirales en estudios clínicos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Documento: Imed-693

Fecha: Mayo 2017

Estudios clínicos en sujetos pediátricos de 12 años o más

Emtricitabina: además de las reacciones adversas informadas en los adultos, se observaron anemia e hiperpigmentación en el 7% y en el 32%, respectivamente, de los sujetos pediátricos (3 meses a menos de 18 años de edad) que recibieron tratamiento con emtricitabina en el mayor de dos estudios pediátricos abiertos no controlados (N = 116).

Tenofovir 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 fueron coherentes con las observadas en los estudios clínicos de tenofovir en adultos [consulte Advertencias y precauciones (5.5)].

16. EXPERIENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN

Durante el uso de tenofovir posterior a la aprobación, se identificaron las siguientes reacciones adversas. Durante el uso de emtricitabina posterior a la aprobación, no se identificaron otras reacciones adversas. Debido a que las reacciones posteriores a la comercialización son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Trastornos del sistema inmunológico

Reacción alérgica, incluido angioedema.

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Acidosis láctica, hipocalemia, hipofosfatemia.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea.

- Trastornos digestivos

Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal.

- Trastornos hepato biliares

Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas (por lo general, AST, ALT, gamma GT).

- Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo

Erupción cutánea.

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

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

- Trastornos renales y urinarios

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

- Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Astenia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Documento: lmed-693

Fecha: Mayo 2017

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

17. SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis, se debe realizar un seguimiento del paciente para detectar cualquier evidencia de toxicidad y se debe aplicar el tratamiento de apoyo habitual que sea necesario.

Emtricitabina: la experiencia clínica disponible con dosis mayores que la dosis terapéutica de emtricitabina es limitada. En un estudio farmacológico clínico de dosis únicas de emtricitabina, se administraron 1200 mg a 11 sujetos. No se informaron reacciones adversas graves. El tratamiento de hemodiálisis elimina aproximadamente el 30% de la dosis de emtricitabina durante un período de diálisis de 3 horas que comience dentro de 1,5 horas después de la administración de la dosis 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 la experiencia clínica disponible con dosis mayores que la dosis terapéutica de 300 mg de tenofovir es limitada. En un estudio, se administraron 600 mg de tenofovir a 8 sujetos, por vía oral, durante 28 días y no se informaron 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.

18. INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Informe a los pacientes que:

- Se desconocen los efectos a largo plazo de **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato**.
- Los comprimidos de **Anbax** son solo para administración por vía oral.
- **Anbax** no cura la infección por el VIH-1, y los pacientes pueden seguir contrayendo enfermedades asociadas a la infección por el VIH-1, incluidas las infecciones oportunistas.
- Es importante tomar **Anbax** con una terapia combinada según un programa de dosificación regular para evitar omitir dosis.
- Se recomienda realizar la prueba para detectar la presencia del virus de la hepatitis B (VHB) a todos los pacientes con VIH-1 antes de iniciar la terapia y controlarlos después de que suspenden la administración de **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato**.
- Los pacientes no deben interrumpir el uso de **Anbax** sin primero informar a sus médicos.
- Los pacientes deben permanecer bajo el cuidado de un médico cuando utilizan **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato**. Se han informado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluso casos fatales. El tratamiento con **Anbax** se debe suspender en cualquier paciente que desarrolle síntomas clínicos que sugieran

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ANBAX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Documento: Imed-693

Fecha: Mayo 2017

acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (incluidas náuseas, vómitos, molestias estomacales inusuales o inesperadas y debilidad).

- Se han informado casos graves de exacerbación aguda de la hepatitis B en pacientes coinfectados con el VHB y el VIH-1 que suspendieron el tratamiento con **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato**. Antes de iniciar la terapia con **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato**, realice la prueba a todos los pacientes para detectar la presencia del VHB. Todos los pacientes que están infectados por el VHB necesitan un seguimiento médico riguroso durante varios meses después de que dejan de tomar **Anbax** para controlar las exacerbaciones de la hepatitis.
- Se han informado casos de trastornos renales, entre ellos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi asociados al uso de tenofovir disoproxil fumarato). Se debe evitar el uso de **Anbax** con el uso reciente o simultáneo de un agente nefrotóxico (por ejemplo, dosis altas de AINE o múltiples AINE). Es posible que el intervalo de dosificación de **Anbax** deba ajustarse en los pacientes infectados por el VIH-1 con disfunción renal.
- No se debe coadministrar **Anbax** con fármacos que contengan tenofovir o emtricitabina, ni con fármacos que contengan lamivudina.
- No se debe administrar **Anbax** con adefovir dipivoxil.
- Se ha observado una disminución de la densidad mineral ósea con el uso de tenofovir o **Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato**. Se debe considerar la posibilidad de implementar un control de los huesos para los pacientes con antecedentes de fracturas óseas patológicas o con riesgo de osteopenia.
- Los pacientes deben evitar realizar prácticas que puedan propagar la infección por el VIH-1 o el VHB.
 - No comparta agujas ni otro equipo de inyección. No comparta elementos personales que puedan tener sangre o líquidos corporales, como cepillos de dientes u hojas de afeitar.
 - No tenga ningún tipo de relación sexual sin usar protección. Siempre practique sexo seguro utilizando un condón de látex o poliuretano para reducir la posibilidad de contacto sexual con el semen, las secreciones vaginales o la sangre.
 - Los pacientes no deben amamantar porque **Anbax** pueden pasar al bebé en la leche materna, y no se conoce si estos pueden dañar al bebé. Las pacientes tampoco deben amamantar debido al riesgo de pasar el VIH-1 al bebé.

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

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"