

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION These highlights do not include all the information needed to use EMTRICITABINE and TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE TABLETS safely and effectively. See full prescribing information for EMTRICITABINE and TENOFOVIR

DISOPROXIL FUMARATE TABLETS. EMTRICITABINE and TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE tablets, for oral use POM Schedule: S2 NS2 PP Initial U.S. Approval: 2004 WARNING: POSTTREATMENT ACUTE EXACERBATION OF HEPATITIS B and RISK OF DRUG RESISTANCE WITH USE OF EMTRICITABINE AND TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE FOR HIV-1 PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS (PrEP) IN UNDIAGNOSED EARLY HIV-1 INFECTION See full prescribing information for complete boxed warning

Severe acute exacerbations of hepatitis B virus (HBV) have been reported in HBV-infected patients who have discontinued emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate. Hepatic function should be monitored closely in HBV-infected patients who discontinue emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted.(5.1)
Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate used for HIV-1 PrEP must only be prescribed to individu confirmed to be HIV-negative immediately prior to initial use and periodically during use. Drug-resistant HIV-1 variants have been identified with the use of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 PrEP following undetected acute HIV-1 infection. Do not initiate emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate fo HIV-1 PrEP if signs or symptoms of acute HIV infection are present unless negative infection status is confirmed

·····RECENT MAJOR CHANGES ···· Indications and Usage Treatment of HIV-1 Infection (1.1) HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) (1.2) Testing Prior to Initiation of Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets for Treatment of HIV-1 Infection or for HIV-1 PrEP (2.1) V-1 Screening for Individuals Receiving Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets for HIV-1 PrEP (2.2) Recommended Dosage for HIV-1 PrEP (2.5) Warnings and Precautions Severe Acute Exacerbation of Hepatitis B in Patients with 05/2018 Comprehensive Management to Reduce the Risk of Acquiring HIV-1 and Devel opment of HIV-1 Resistance 05/2018 When Emtricitabine And Tenofovir Disoproxil Fumaratels Used for HIV-1 PrEP (5.2) New Onset or Worsening Renal Impairment (5.3)
Risk of Adverse Reactions Due to Drug Interactions (5.7) 05/2018 Early Virologic Failure Removed 05/2018

Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet is a two-drug combination of emtricitabine (FTC) and tenofovir disoproxil umarate (TDF), both HIV-1 nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors, and is indicated: · in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in adults and pediatric patients weighing at least 17 kg. (1.1) in combination with safer sex practices for HIV-1 pre-exposure prophylaxis (PrEP) to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 in at-risk adults and adolescents weighing at least 35 kg. (1.2)

······DOSAGE AND ADMINISTRATION ··· Testing: Prior to or when initiating emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets test for hepatitis B virus infection. Prior to initiation and during use of emtricitabine and tenofovir discoroxil fumarate tablets, on a clinically appropriate schedule, assess serum creatinine, estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein in all patients. In patients with chronic kidney disease, also assess serum phosphorus. (2.1) HIV-1 Screening: Screen all patients for HIV-1 infection before initiating emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet: for HIV-1 PrEP and at least once every 3 months while taking emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. (2.2)

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS* WARNING: POSTTREATMENT ACUTE EXACERBATION OF HEPATITIS B and RISK OF DRUG RESISTANCE WITH USE OF EMTRICITABINE AND TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE FOR PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS (Prep) IN 1 INDICATIONS AND USAGE

Treatment of HIV-1 Infection 1.2 HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Testing Prior to Initiation of Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets for Treatment of HIV-1 Infection 2.2 HIV-1 Screening for Individuals Receiving Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets for HIV-1 PrEP 2.3 Recommended Dosage for Treatment of HIV-1 Infection in Adults and Pediatric Patients Weighing at Least 35 kg
2.4 Recommended Dosage for Treatment of HIV-1 Infection in Pediatric Patients Weighing at Least 17 kg and Able to Swallow a Tablet

2.5 Recommended Dosage for HIV-1 PrEP
2.6 Dosage Adjustment in Patients with Renal Impairment DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

FULL PRESCRIBING INFORMATION

5.1 Severe Acute Exacerbation of Henatitis R in Patients with HRV Infection 5.2 Comprehensive Management to Reduce the Risk of Acquiring HIV-1 and Development of HIV-1 Resistance When Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Is Used for HIV-1 PrEF 5.3 New Onset or Worsening Renal Impairm

5.5 Bone Loss and Mineralization Defects 5.6 Lactic Acidosis/Severe Henatomegaly with Steatosis Risk of Adverse Reactions Due to Drug Interactions

6 ADVERSE REACTIONS 6.1 Clinical Trials Experience

WARNING: POSTTREATMENT ACUTE EXACERBATION OF HEPATITIS B and RISK OF DRUG RESISTANCE WITH USE OF EMTRICITABINE AND TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE FOR HIV-1 PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS (PrEP) IN **UNDIAGNOSED EARLY HIV-1 INFECTION** Severe acute exacerbations of hepatitis B virus (HBV) have been reported in HBV-infected patients who have nued emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate. Hepatic function should be monitored closely with both clinical and laboratory follow-up for at least several months in HBV-infected patients who discontinue emtricitabine roxil fumarate. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted *(see Warnings* and Precautions (5.1)]. Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate used for HIV-1 PrEP must only be prescribed to individuals confirmed to $be \ HIV-negative\ immediately\ prior\ to\ initiating\ and\ periodically\ (at\ least\ every\ 3\ months)\ during\ use.\ Drug-resistant\ HIV-negative\ immediately\ prior\ to\ initiating\ and\ periodically\ (at\ least\ every\ 3\ months)\ during\ use.\ Drug-resistant\ HIV-negative\ immediately\ prior\ to\ initiating\ and\ periodically\ (at\ least\ every\ 3\ months)\ during\ use.\ Drug-resistant\ HIV-negative\ immediately\ prior\ to\ initiating\ and\ periodically\ (at\ least\ every\ 3\ months)\ during\ use.\ Drug-resistant\ HIV-negative\ immediately\ prior\ to\ initiating\ and\ periodically\ (at\ least\ every\ 3\ months)\ during\ use.\ Drug-resistant\ HIV-negative\ immediately\ prior\ to\ initiating\ and\ periodically\ (at\ least\ every\ 3\ months)\ during\ use.\ Drug-resistant\ HIV-negative\ immediately\ prior\ to\ initiating\ and\ periodically\ (at\ least\ every\ 3\ months)\ during\ use.\ Drug-resistant\ HIV-negative\ immediately\ prior\ to\ initiating\ and\ periodically\ (at\ least\ every\ 3\ months)\ during\ use.\ Drug-resistant\ hivelines\ prior\ use.\ Drug-resistant\ hivelines\ prior\ use.\ Drug-resistant\ hivelines\ prior\ use.\ Drug-resistant\ hivelines\ prior\ use.\ Drug-resistant\ prior\ use.\ Drug-resistant$

or symptoms of acute HIV-1 infection are present unless negative infection status is confirmed *(see Warnings and* INDICATIONS AND USAGE 1.1 Treatment of HIV-1 Infection

Entricitabiline and tenofovir disoproxil fumarate tablet is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in adults and pediatric patients weighing at least 17 kg/see Clinical Studies (14). 1.2 HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet is indicated in combination with safer sex practices for pre-exposure prophylaxis (PrEP) to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 in at-risk adults and adolescents weighing at least 35 kg. Individuals must have a tive HIV-1 test immediately prior to initiating emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets for HIV-1 PrEP (see Dosage and Administration (2.2)].

1 variants have been identified with use of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 PrEP following

 If clinical symptoms consistent with acute viral infection are present and recent (<1 month) exposures are suspected, delay starting PrEP for at least one month and reconfirm HIV-1 status or use a test cleared by the FDA as an aid in the diagnosis of HIV-1 infection, including acute or primary HIV-1 infection (see Warnings and Precautions (5.2), Use in Specific Populations (8.4) and Clinical Studies (14.3, 14.4)]. $When considering \, emtric itabine \, and \, tenofovir \, disoproxil \, fumarate \, tablets \, for \, HIV-1 \, PrEP, \, factors \, that \, help \, to \, identify \, individuals \, at \, risk$ may include: has partner(s) known to be HIV-1 infected, or

engages in sexual activity within a high prevalence area or social network and has additional risk factors for HIV-1 acquisition, such as: inconsistent or no condomuse diagnosis of sexually transmitted infections exchange of sex for commodities (such as money, food, shelter, or drugs) use of illicit drugs or alcohol dependence incarceration

partner(s) of unknown HIV-1 status with any of the factors listed above DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Testing Prior to Initiation of Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets for Treatment of HIV-1 Prior to or when initiating emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, test patients for hepatitis B virus infection [see

Warnings and Precautions (5.1)1. Prior to initiation and during use of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, on a clinically appropriate schedule, assess serum creatinine, estimated creatinine clearance, urine glucose and urine protein in all patients. In patients with chronic kidney disease, also assess serum phosphorus [see Warnings and Precautions (5.3)]. $2.2 \qquad \text{HIV-1 Screening for Individuals Receiving Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets for HIV-1 PrEP}$ Screen all patients for HIV-1 infection before initiating emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets for HIV-1 PrEP and at least once every 3 months while taking emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets [see Indications and Usage (1.2), 2.3 Recommended Dosage for Treatment of HIV-1 Infection in Adults and Pediatric Patients Weighing at Least 35 kg

Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet is a two-drug fixed dose combination product containing emtricitabine (FTC) and

tenofovir disoproxil fumarate (TDF). The recommended dosage of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets in adults and

in pediatric patients weighing at least 35 kg is one tablet (containing 200 mg of FTC and 300 mg of TDF) once daily taken orally with o without food /see Clinical Pharmacology (12.3)/. 2.4 Recommended Dosage for Treatment of HIV-1 Infection in Pediatric Patients Weighing at Least 17 kg and Able to The recommended oral dosage of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets for pediatric patients weighing at least 17 kg and who can swallow a tablet is presented in Table 1. Tablets should be taken once daily with or without food. Weight should be

Body Weight (kg) Dosing of Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets (FTC/TDF) one 100 mg /150 mg tablet once daily 17 to less than 22 22 to less than 28 one 133 mg /200 mg tablet once daily 28 to less than 35 one 167 mg /250 mg tablet once daily

2.5 Recommended Dosage for HIV-1 PrEP The dosage of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets in HIV-1 uninfected adults and adolescents weighing at least 35 $kg is one \ tablet \ (containing \ 200 \ mg \ of \ FTC \ and \ 300 \ mg \ of \ TDF) \ once \ daily \ taken \ or ally \ with \ or \ without \ food \ \textit{(see Clinical Pharmacology)}.$ 2.6 Dosage Adjustment in Patients with Renal Impairment

Treatment of HIV-1 Infection Table 2 provides dosage interval adjustment for patients with renal impairment. No dosage adjustment is necessary for HIV-1 infected patients with mild renal impairment (creatinine clearance 50 to 80 m./lmin). The safety and effectiveness of the dosing interval adjustment recommendations in patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 30 to 49 m./min) have not been

clinically evaluated; therefore, clinical response to treatment and renal function should be closely monitored in these patients [see No data are available to make dosage recommendations in pediatric patients with renal impairment Table 2 Dosage Interval Adjustment for HIV-1 Infected Adult Patients with Altered Creatinine Clearance Creatinine Clearance (mL/min)^a

≥50 30 to 49 (Including Patients Requiring Hemodialysis) Recommended Dosing Interval Every 24 hours Every 48 hours Emtricitabine and Tenofovir disoproxil fumarate is not recommended. a. Calculated using ideal (lean) body weight Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets for HIV-1 PrEP are not recommended in HIV-1 uninfected individuals with

estimated creatinine clearance below 60 mL/min/see Warnings and Precautions (5.3)/. If a decrease in estimated creatinine clearance is observed in uninfected individuals while using emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets for HIV-1 PrEP, evaluate potential causes and re-assess potential risks and benefits of continued use /see Warnings and Precautions (5.3)1. Emtricitation and Tenofovir dispurps of fundamental is available as tablets. Each tablet contains 200 mg of emtricitation and 300 mg of

tenofovir disoproxil fumarate (which is equivalent to 245 mg of tenofovir disoproxil). The tablets are blue, capsule shaped, film coated tablets, debossed with 'H' on one side and with '124' on the other side. 4 CONTRAINDICATIONS Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets for HIV-1 PrEP are contraindicated in individuals with unknown or positive HIV-1 status (see Warnings and Precautions (5.2))

WARNINGS AND PRECAUTIONS 5.1 Severe Acute Exacerbation of Henatitis B in Patients with HBV Infection All patients should be tested for the presence of chronic hepatitis B virus (HBV) before or when initiating emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate [see Dosage and Administration (2.1)]. Severe acute exacerbations of hepatitis B (e.g., liver deco who have discontinued entricitabline and tenofovir discorroyil furnarate. Patients infected with HRV who discontinue entricitabline and

 $tenofovir\ disoproxil\ fumarate\ should\ be\ closely\ monitored\ with\ both\ clinical\ and\ laboratory\ follow-up\ for\ at\ least\ several\ months\ after$ stopping treatment. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted, especially in patients with advanced liver disease or cirrhosis, since posttreatment exacerbation of hepatitis may lead to hepatic decompensation and liver failure. HBV uninfected individuals should be offered vaccination. 5.2 Comprehensive Management to Reduce the Risk of Acquiring HIV-1 and Development of HIV-1 Resistance When Use emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 PrEP only as part of a compre

other prevention measures, such as safer sex practices, because entricitabine and tenofovir disoproxil fumarate is not always effective in preventing acquisition of HIV-1/see Clinical Studies (14.3 and 14.4)]. Counsel uninfected individuals about safer sex practices that include consistent and correct use of condoms, knowledge of their HIV-1 status and that of their partner(s), the importance of virologic suppression in their partner(s) with HIV-1, and regular testing for other sexually transmitted infections that can facilitate HIV-1 transmission (such as syphilis, chlamydia, and Inform uninfected individuals about and support their efforts in reducing sexual risk behavio Use emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate to reduce the risk of acquiring HIV-1 only in individuals confirmed to be HIV-

negative. HIV-1 resistance substitutions may emerge in individuals with undetected HIV-1 infection who are taking only emtricitabine tenofovir disoproxil fumarate, because emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate alone does not constitute a completo regimen for HIV-1 treatment [see Microbiology (12.4]]; therefore, care should be taken to minimize drug exposure in HIV-infected Many HIV-1 tests, such as rapid tests, detect anti-HIV antibodies and may not identify HIV-1 during the acute stage of infection Prior to initiating emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 PrEP, evaluate seronegative individuals for current occurred within the last month.

or recent signs or symptoms consistent with acute viral infections (e.g., fever, fatigue, myalgia, skin rash) and ask about potential exposure events (e.g., unprotected, or condom broke during, sex with an HIV-1 infected partner) that may have If clinical symptoms consistent with acute viral infection are present and recent (< 1 month) exposures are suspected, delay starting HIV-1 PrEP for at least one month and reconfirm HIV-1 status or use a test approved or cleared by the FDA as an aid in the diagnosis of HIV-1 infection, including acute or primary HIV-1 infection. While using emtricitable and tenofovir disorroxil fumarate for HIV-1 PrFP HIV-1 screening tests should be repeated at least every 3 months, and upon diagnosis of any sexually transmitted infections. Some individuals, such as adolescents, may benefit from n frequent visits and counseling/see Use in Specific Populations (8.4).

 If a screening test indicates possible HIV-1 infection, or if symptoms consistent with acute HIV-1 infection develop following a potential exposure event, convert the HIV-1 PrEP regimen to an HIV treatment regimen until negative infection status is confirmed using a test approved or cleared by the FDA as an aid in the diagnosis of HIV-1, including acute or primary HIV-1 Counsel uninfected individuals to strictly adhere to the recommended emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate dosing schedule. The effectiveness of emtricitabine and tendforir disoproxil fumarate in reducing the risk of acquiring HIV-1 is strongly correlated with adherence, as demonstrated by measurable drug levels in clinical trials /see Use in Specific Populations (8.4), Microbiology (12.4), and Clinical Studies (14.3 and 14.4)].

5.3 New Onset or Worsening Renal Impairment Emtricitabine and tenofovir are principally eliminated by the kidney. Renal impairment, including cases of acute renal failure and Fanconi syndrome (renal tubular injury with severe hypophosphatemia), has been reported with the use of TDF, a component of emtricitabine and tenofovir disoproxil furmarate tablets (see Adverse Reactions (6.2)). Prior to initiation and during use of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, on a clinically appropriate schedule, assess serum inine clearance, urine glucose, and urine protein in all patients. In patients with chronic kidney disease also assess serum phosphorus. Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate should be avoided with concurrent or recent use of a nephrotoxic agent (e.g., high-dose or multiple non-steroidal anti-inflammatory drugs [NSAIDs]) (see Drug Interactions (7.1)). Cases of acute renal failure after initiation of

ose or multiple NSAIDs have been reported in HIV-infected patients with risk factors for renal dysfunction who appeared stable on TDF. Some patients required hospitalization and renal replacement therapy. Alternatives to NSAIDs should be considered, if needed, in patients at risk for renal dysfunction $Per sistent \ or \ worsening \ bone \ pain, \ pain \ in \ extremities, \ fractures, \ and/or \ muscular \ pain \ or \ weakness \ may \ be \ manifest \ and \ and \ be \ manifest \ and \ and \ and \ be \ manifest \ and \ a$ renal tubulopathy and should prompt an evaluation of renal function in patients at risk of renal dysfunction. Treatment of HIV-1 Infection Dosing interval adjustment of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate and close monitoring of renal function are recommended in all patients with estimated creatinine clearance 30 to 49 mL/min [see Dosage and Administration (2.6)]. No safety or efficacy data

are available in patients with renal impairment who received emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate using these dosing idelines, so the potential benefit of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate therapy should be assessed against the potential risk of renal toxicity. Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate is not recommended in patients with estimated creatinine clearance below 30 mL/min or patients requiring hemodialysis HIV-1 PrEP

clearance less than 60 mL/min. If a decrease in estimated creatinine clearance is observed while using emtricitabine and tenofoving disoproxil fumarate for HIV-1 PrEP, evaluate potential causes and re-assess potential risks and benefits of continued use [see Dosague] and Administration (2.6)].

Immune reconstitution syndrome has been reported in HIV-1 infected patients treated with combination antiretroviral therapy, including emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate. During the initial phase of combination antiretroviral treatment, HIV-1 infected patients whose immune system responds may develop an inflammatory response to indolent or residual opportunistic infections (such as Mycobacterium avium infection, cytomegalovirus, Pneumocystis jirovecii pneumonia [PCP], or tuberculosis), which may necessitate further evaluation and treatment. Autoimmune disorders (such as Graves' disease, polymyositis, and Guillain-Barré syndrome) have also been reported to occur in the

5.5 Bone Loss and Mineralization Defects In clinical trials in HIV-1 infected adults and in a clinical trial of HIV-1 uninfected individuals, TDF (a component of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets) was associated with slightly greater decreases in bone mineral density (BMD) and increases in biochemical markers of bone metabolism, suggesting increased bone turnover relative to comparators (see Adverse Reactions (6.1)) Serum parathyroid hormone levels and 1,25 Vitamin D levels were also higher in subjects receiving TDF.

Clinical trials evaluating TDF in pediatric and adolescent subjects were conducted. Under normal circumstances, BMD increases rapidly in pediatric patients. In HIV-1 infected subjects aged 2 years to less than 18 years, bone effects were similar to those observed in adult subjects and suggest increased bone turnover. Total body BMD gain was less in the TDF-treated HIV-1 infected pediatric

Treatment of HIV-1 Infection Recommended dosage in adults and pediatric patients weighing at least 35 kg: One emtricitabine and tenofovir disoproxil The commended to sage in adults and speciality patients weighing at least 30 kg. one entiricitation and reinformation and properties of the following of TDF once daily taken or ally with or without food, 23.3 Recommended dosage in pediatric patients weighing at least 17 kg: One entricitabine and tenofovir disoproxil fumarate lowstrength tablet (100 mg/150 mg, 133 mg/200 mg, or 167 mg/250 mg based on body weight) once daily taken orally with or

Recommended dosage in renally impaired HIV-1 infected adult patients Creatinine clearance (CrCl) 30 to 49 mL/min: 1 tablet every 48 hours. (2.6)
CrCl below 30 mL/min or hemodialysis: Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets are not recommended. HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP)

Recommended dosage in HIV-1 uninfected adults and adolescents weighing at least 35 kg: One emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet (containing 200 mg of FTC and 300 mg of TDF) once daily taken orally with or without food. (2.5) Recommended dosage in renally impaired HIV-uninfected individuals: emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate is not recommended in HIV-uninfected individuals if CrCl is below 60 mL/min. (2.6)

.....DOSAGE FORMS AND STRENGTHS... $Tablets: 200\,mg\,of\,emtric itabine\,and\,300\,mg\,of\,ten of ovir disoproxil\,fumarate, respectively.\,(3)$CONTRAINDICATIONS..... Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets for HIV-1 PrEP are contraindicated in individuals with unknown or positive HIV-

....WARNINGS AND PRECAUTIONS.... Comprehensive management to reduce the risk of acquiring HIV-1: Use as part of a comprehensive prevention strategy including other prevention measures; strictly adhere to dosing schedule. (5.2) Management to reduce the risk of acquiring HIV-1 drug resistance: refer to full prescribing information for additional detail. (5.2)

New onset or worsening renal impairment: Can include acute renal failure and Fanconi syndrome. Avoid administering emtricitabiline and tenofovir disoproxil fumarate with concurrent or recent use of nephrotoxic drugs. (5.3) Immune reconstitution syndrome: May necessitate further evaluation and treatment. (5.4) Decreases in bone mineral density (BMD): Consider assessment of BMD in patients with a history of pathologic fracture or Lactic acidosis/severe hepatomegaly with steatosis: Discontinue treatment in patients who develop symptoms or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity. (5.6)

.....ADVERSE REACTIONS... In HIV-1 infected patients, the most common adverse reactions (incidence greater than or equal to 10%) are diarrhea, nausea, fatigue, headache, dizziness, depression, insomnia, abnormal dreams, and rash. (6.1) In HIV-1 uninfected adults in PrEP trials, adverse reactions that were reported by more than 2% of emtricitabine and tenofovi disoproxil fumarate subjects and more frequently than by placebo subjects were headache, abdominal pain, and weight To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Hetero Labs Limited at 1-866-495-1995DRUG INTERACTIONS...

Tenofovir disoproxil fumarate increases didanosine concentrations. Dose reduction and close monitoring for didanosine toxicity Coadministration decreases atazanavir concentrations. When coadministered with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, use atazanavir given with ritonavir. (7.2)
Coadministration of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate with certain HIV-1 protease inhibitors or certain drugs to treat HCV increases tenofovir concentrations. Monitor for evidence of tenofovir toxicity. (7.2) Consult Full Prescribing Information prior to and during treatment for important drug interactions. (7.2)

.....USE IN SPECIFIC POPULATIONS... Lactation: Women infected with HIV-1 or suspected of having acquired HIV-1 infection should be instructed not to breastfeed.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide. Revised: 12/2018 6.2 Postmarketing Experience DRUG INTERACTIONS 7.1 Drugs Affecting Renal Function 7.2 Established and Other Potentially Significant Interactions USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.2 Lactation 8.4 Pediatric Use 8.6 Renal Impairment 10 OVERDOSAGE

14 CLINICAL STUDIES 14.1 Overview of Clinical Tria 2 Clinical Trial Results for Treatment of HIV-1: Study 93 14.3 Clinical Trial Results for HIV-1 PrEP: iPrEx

14.4 Clinical Trial Results for HIV-1 PrEP: Partners PrEP 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING PATIENT COUNSELING INFORMATION

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

subjects as compared to the control groups. Similar trends were observed in adolescent subjects aged 12 years to less than 18 years treated for chronic hepatitis B. In all pediatric trials, skeletal growth (height) appeared to be unaffecte The effects of TDF-associated changes in BMD and biochemical markers on long-term bone health and future fracture risk are unknown. Assessment of BMD should be considered for adult and pediatric patients who have a history of pathologic bone fracture of other risk factors for osteoporosis or bone loss. Although the effect of supplementation with calcium and vitamin D was not studied, such supplementation may be beneficial. If bone abnormalities are suspected, appropriate consultation should be obtained. Mineralization Defects Cases of osteomalacia associated with proximal renal tubulopathy, manifested as bone pain or pain in extremities and which may

contribute to fractures, have been reported in association with TDF use [see Adverse Reactions (6.1)]. Arthralgia and muscle pain or weakness have also been reported in cases of proximal renal tubulopathy. Hypophosphatemia and osteomalacia secondary to proximal renal tubulopathy should be considered in patients at risk of renal dysfunction who present with persistent or worsening bone of

5.6 Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogs. including FTC and TDF, components of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, alone or in combination with other antiretrovirals. Treatment with emtricitabine and tendovir disoproxil fumarate should be suspended in any patient or uninfected individual who develops clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity (which may include hepatomegaly and steatosis even in the absence of marked transaminase elevations

5.7 Risk of Adverse Reactions Due to Drug Interactions The concomitant use of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate and other drugs may result in known or potentially significant drug interactions, some of which may lead to possible clinically significant adverse r drugs [see Drug Interactions (7.2)]. See Table 7 for steps to prevent or manage these possible and known significant drug interactions, including dosing recommendatio Consider the notential for drug interactions prior to and during therapy with entricitatine and tenofovir dispursal fundamental review concomitant medications during therapy with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate; and monitor for adverse reactions associated with the concomitant drugs.

ADVERSE REACTIONS ollowing adverse reactions are discussed in other sections of the labeling: Severe Acute Exacerbations of Hepatitis B in Patients with HBV Infection (see Warnings and Precautions (5.1)). New Onset or Worsening Renal Impairment [see Warnings and Precautions (5.3)]. Immune Reconstitution Syndrome/see Warnings and Precautions (5.4)]. Bone Loss and Mineralization Defects [see Warnings and Precautions (5.5)]. Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis (see Warnings and Precautions (5.6)).

Recause clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice. Adverse Reactions from Clinical Trials Experience in HIV-1 Infected Subjects Clinical Trials in Adult Subjects In Study 934, 511 antiretroviral-naïve subjects received efavirenz (EFV) administered in combination with either FTC+TDF (N=257) or zidovudine (AZT)/lamivudine (3TC) (N=254) for 144 weeks. The most common adverse reactions (incidence greater than or equal to

 $10\%, all\ grades)\ included\ diarrhea,\ nausea,\ fatigue,\ headache,\ dizziness,\ depression,\ insomnia,\ abnormal\ dreams,\ and\ rash.\ Table\ 3$ treatment group. Skin discoloration, manifested by hyperpigmentation, occurred in 3% of subjects taking FTC+TDF, and was generally mild and Table 3 Selected Adverse-Reactions' (Grades 2 to 4) Reported in ≥ 5% in Any Treatment Group in Study 934 (0 to 144

FTC+TDF+EFV°	AZT/3TC+EFV
N=257	N = 254
9%	8%
9%	7%
9%	7%
9%	5%
8%	7%
8%	5%
8%	4%
7%	9%
6%	5%
5%	7%
5%	3%
2%	5%
	N=257 9% 9% 9% 9% 8% 8% 8% 6% 5%

with efavirenz in place of FTC + TDF with efavirenz Rash event includes rash, exfoliative rash, rash generalized, rash macular, rash maculo-papular, ras pruritic, and rash vesicular. Laboratory Abnormalities: Laboratory abnormalities observed in this trial were generally consistent with those seen in other trials of

Significant Laboratory Abnormalities Reported in ≥ 1% of Subjects in Any Treatment Group in Study 934 (0 Table 4 to 144 Weeks)

	FTC+TDF+EFV°	AZT/3TC+EFV
	N=257	N=254
Any ≥ Grade 3 Laboratory Abnormality	30%	26%
Fasting Cholesterol (> 240 mg/dL)	22%	24%
Creatine Kinase (M: > 990 U/L)		
(F: >845 U/L)	9%	7%
Serum Amylase (> 175 U/L)	8%	4%
Alkaline Phosphatase (> 550 U/L)	1%	0%
AST (M: > 180 U/L) (F: > 170 U/L)	3%	3%
ALT (M: > 215 U/L) (F: > 170 U/L)	2%	3%
Hemoglobin (< 8 mg/dL)	0%	4%
Hyperglycemia (> 250 mg/dL)	2%	1%
Hematuria (> 75 RBC/HPF)	3%	2%
Glycosuria (≥3+)	< 1%	1%
Neutrophils (< 750/mm³)	3%	5%
Fasting Triglycerides (> 750 mg/dL)	4%	2%

Emtricitabine: In addition to the adverse reactions reported in adults, anemia and hyperpigmentation were observed in 7% and 32%, respectively, of pediatric subjects (3 months to less than 18 years of age) who received treatment with FTC in the larger of two open label, uncontrolled pediatric trials (N = 116). Tenofovir Disoproxil Fumarate: In pediatric clinical trials (Studies 352 and 321) conducted in 184 HIV-1 infected subjects 2 to less than 18 years of age, the adverse reactions obse those observed in clinical trials of TDF in adults. In Study 352 (2 to less than 12 years of age), 89 pediatric subjects received TDF for a median exposure of 104 weeks, 0f these, 4 subjects discontinued from the trial due to adverse reactions consistent with proximal renal tubulopathy. Three of these 4 subjects presented with hypophosphatemia and had decreases in total body or spine BMD Z-score (see Warnings and Precautions (5.5)]. Total body BMD gain at Week 48 was less in the TDF group compared to the stavudine (d4T) or zidovudine (AZT) treatment groups. The

mean rate of BMD gain in lumbar spine was similar between treatment groups. One TDF-treated subject and none of the d4T- or AZT treated subjects experienced significant (greater than 4%) lumbar spine BMD loss at Week 48. Changes from baseline in BMD Z-scores were -0.012 for lumbar spine and -0.338 for total body in the 64 subjects who were treated with TDF for 96 weeks. In Study 321 (12 to less than 18 years of age), the mean rate of BMD gain at Week 48 was less in the TDF compared to the placeb treatment group. Six TDF-treated subjects and one placebo-treated subject had significant (greater than 4%) lumbar spine BMD loss at Week 48. Changes from baseline BMD Z-scores were -0.341 for lumbar spine and -0.458 for total body in the 28 subjects who were In both trials, skeletal growth (height) appeared to be unaffected

Adverse Reactions from Clinical Trial Experience in Uninfected Subjects Taking Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate for Clinical Trials in Adult Subjects The safety profile of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 PrEP was comparable to that observed in clinical trials of HIV-infected subjects based on two randomized placeho-controlled clinical trials (iPrEx. Partners PrEP) in which 2.830 HIV-1

uninfected adults received emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate once daily for HIV-1 PrEP. Subjects were followed. median of 71 weeks and 87 weeks, respectively. Table 5 provides a list of selected adverse events that occurred in 2% or more of subjects in any treatment group in the iPrEx trial, with an incidence greater than placebo. Selected Adverse Events (All Grades) Reported in \geq 2% in Any Treatment Group in the iPrEx Trial and

(N = 1251)(N = 1248)In the Partners PrEP trial, the frequency of adverse events in the emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate treatment group was generally either less than or the same as in the placebo group. Laboratory Abnormalities: Table 6 provides a list of Grade 2 to 4 laboratory abnormalities observed in the iPrEx and Partners PrEP trials. Six subjects in the TDF-containing arms of the Partners PrEP trial discontinued from the trial due to an increase in serum creatinine compared with no discontinuations in the placebo group. One subject in the emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate

arm of the PFEx trial discontinued from the trial due to an increase in serum creatinine and another subject discontinued due to low serum phosphorus. Grade 2 to 3 proteinuria (2 to 4+) and/or glycosuria (3+) occurred in less than 1% of subjects treated with roxil fumarate in the iPrEx trial and Partners PrEP trial.

thortabilio and tonorovii alcoproxii ia		marana raitmoro rizi	ara.		
ble 6 Laboratory Abnormaliti PrEP Trial	es (Highest Toxici	ty Grade Reported fo	or Each Subject) in the if	PrEx Trial and Partner	
0 1 0 4 4	iPrEx	Trial	Partners PrEP Trial		
Grade 2 to 4 ^a	FTC/TDF (N = 1251)	Placebo (N = 1248)	FTC/TDF (N=1579)	Placebo (N = 1584)	
Creatinine (> 1.4 x ULN)	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%	
Phosphorus (< 2 mg/dL)	10%	8%	9%	9%	
AST (>2.6 x ULN)	5%	5%	< 1%	< 1%	
ALT (> 2.6 x ULN)	7%	7%	< 1%	< 1%	
Hemoglobin (< 9.4 mg/dL)	1%	2%	2%	2%	
Neutrophils (< 750/mm³)	< 1%	< 1%	5%	3%	

Changes in Bone Mineral Density: In clinical trials of HIV-1 uninfected individuals, decreases in BMD were observed. In the iPrEx trial, a changes in tomerament behavy. Inclined intals of intermediate intermediate. So the discourse intermediate intermediate in the emtricitabine and tenofovir disoproxil furmarate group compared with the placebo group, which returned toward baseline after discontinuation of treatment. Thirteen percent of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate-treated subjects versus 6% of placebo-treated subjects lost at least 5% of BMD at the spine during treatment. Bone fractures were reported in 1.7% of the emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate group compared with 1.4% in the placebo group. No correlation between BMD and fractures was noted (see Clinical Studies (14.3)). The Partners PrEP trial found similar fracture rates between the treatment an placebo groups (0.8% and 0.6%, respectively); no BMD evaluations were performed in this trial (see Clinical Studies (14.4)).

In a single-arm, open-label clinical trial (ATN113), in which 67 HIV-1 uninfected adolescent (15 to 18 years of age) men who have sex with men received emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate once daily for HIV-1 PrEP, the safety profile of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate was similar to that observed in adults. Median duration to exposure of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate was 47 weeks (see Use in Specific Populations (8.4)). In the ATN113 trial, median BMD increased from baseline to Week 48, $\pm 2.58\%$ for lumbar spine and $\pm 0.72\%$ for total body. One subject had significant (greater than or equal to 4%) total body BMD loss at Week 24. Median changes from baseline BMD Z-scores were 0.0 for lumbar spine and -0.2 for total body at Week 48. Three subjects showed a worsening (change from > -2 to ≤ -2) from baseline in their lumbar spine or total body BMD Z-scores at Week 24 or 48. Interpretation of these data, however, may be limited by the low rate of

icitabine and tenofovir disoproxil fumarate by Week 48. 6.2 Postmarketing Experience
The following adverse reactions have been identified during postapproval use of TDF. No additional adverse reactions have been identified during postapproval use of FTC. Because postmarketing reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure

allergic reaction, including angioedema Metabolism and Nutrition Disorders lactic acidosis, hypokalemia, hypophosphatemia Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders

pancreatitis, increased amylase, abdominal pain Henatobiliary Disorders hepatic steatosis, hepatitis, increased liver enzymes (most commonly AST, ALT gamma GT)

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders

rhabdomyolysis, osteomalacia (manifested as bone pain and which may contribute to fractures), muscular weakness, myopathy acute renal failure, renal failure, acute tubular necrosis, Fanconi syndrome, proximal renal tubulopathy, interstitial nephritis (including acute cases), nephrogenic diabetes insipidus, renal insufficiency, increased creatinine, proteinuria, polyuria

The following adverse reactions, listed under the body system headings above, may occur as a consequence of proximal renal DRUG INTERACTIONS

Drugs Affecting Renal Function FTC and tenofovir are primarily excreted by the kidneys by a combination of glomerular filtration and active tubular secretion [see Clinical Pharmacology (12.3)]. No drug-drug interactions due to competition for renal excretion have been observed; however, coadministration of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate with drugs that are eliminated by active tubular secretion may increase concentrations of FTC, tenofovir, and/or the coadministered drug. Some examples include, but are not limited to, acyclovir, adefovir dipivoxil, cidofovir, ganciclovir, valacyclovir, valganciclovir, aminoglycosides (e.g., gentamicin), and high-dose or multiple NSAIDs (see Warnings and Precautions (5.3)). Drugs that decrease renal function may increase concentrations of FTC and/or

Table 7 provides a listing of established or clinically significant drug interactions. The drug interactions described are based on studies conducted with either emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, the components of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets (FTC and TDF) as individual agents and/or in combination, or are predicted drug interactions that may occur with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate (see Clinical Pharmacology (12.3)).

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration	Clinical Comment
NRTI: didanosine [°]	↑ didanosine	Patients receiving emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate and didanosine should be monitored closely for didanosine associated adverse reactions. Discontinue didanosine in patients who develop didanosine-associated adverse reactions. Highe didanosine concentrations could potentiate didanosine-associate adverse reactions, including pancreatitis, and neuropathy Suppression of CD4 + cell counts has been observed in patients receiving TDF with didanosine 400 mg daily.
		In patients weighing greater than 60 kg, reduce the didanosine dose to 250 mg when it is coadministered with emitricitabine and tenofovir disoproxil fumarate. Data are not available to recomment a dose adjustment of didanosine for adult or pediatric patients weighing less than 60 kg. When coadministered, emitricitabine and tenofovir disoproxil fumarate and Videx EC may be taken under fasted conditions or with a light meal (less than 400 kcal, 20% fat).
HIV-1 Protease Inhibitors: atazanavir ^c	↓ atazanavir	When coadministered with emtricitabine and tenofovir disoproxi fumarate, atazanavir 300 mg should be given with ritonavii 100 mg.
lopinavir/ritonavir [*] atazanavir/ritonavir [*] darunavir/ritonavir [*]	↑ tenofovir	Monitor patients receiving emtricitabine and tenofovir disoproxi fumarate concomitantly with lopinavir/irtonavir, ritonavir-boosted atazanavir, or ritonavir-boosted darunavir for TDF-associated adverse reactions. Discontinue emtricitabine and tenofovi disoproxil fumarate in patients who develop TDF-associated adverse reactions.
Hepatitis C Antiviral Agents: sofosbuvir/velpatasvir ^c sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir ^c	↑ tenofovir	Monitor patients receiving emtricitabine and tenofovir disoproxi furnarate concomitantly with EPCLUSA sofosbuvir/velpatasvir/ VOSEVI sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) for adverse reactions associated with TDF.
ledipasvir/sofosbuvir°		Monitor patients receiving emtricitabine and tenofovir disoproxi fumarate concomitantly with HARVONI" (ledipasvir/sofosbuvir without an HIV-1 protease inhibitor/ritonavir or an HIV-1 protease inhibitor/cobicistat combination for adverse reactions associated with TDF. In patients receiving emtricitabine and tenofovir disoproxi fumarate concomitantly with HARVONI and an HIV-1 protease inhibitor/ritonavir or an HIV-1 protease inhibitor/cobicistat combination, consider an alternative HCV or antiretroviral therapy, as the safety of increased tenofovir concentrations in this setting liab.

↑ = Increase, ⊥ = Decrease.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS Pregnancy Exposure Registry

here is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the Antiretroviral Pregnancy Registry

verse reactions associated with TD

Data on the use of emtricitabine and tenofovir discoroxil fumarate during pregnancy from observational studies have shown no Data of the use of entrictability and entrovity dispoproxi indirect during pregnancy from the verall risk of major birth defects. Available data from the APR show no increase in the overall risk of major birth defects with first trimester exposure for entricitabine (FTC) (2.3%) or tenofovir disoproxil fumarate (TDF) (2.1%) compared with the background rate or major birth defects of 2.7% in a U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) *(see* Data). The rate of miscarriage for individual drugs is not reported in the APR. In the U.S. general population, the estimated background risk of miscarriage in clinically recognized pregnancies is 15 to 20%. In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed when the components of emtricitabine and tenofovir disproxif furmarate tablets were administered separately at doses/exposures \geq 60 (FTC), \geq 14 (TDF) and 2.7 (tenofovir) times those of the recommended daily dose of emtricitabine and tenofovir disproxif furmarate ($see\ Data$). Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk HIV-1 PrEP: Published studies indicate an increased risk of HIV-1 infection during pregnancy and an increased risk of mother to child transmission during acute HIV-1 infection. In women at risk of acquiring HIV-1, consideration should be given to methods to prevent sition of HIV, including continuing or initiating emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 PrEP, during pregnancy.

Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 PrEP: In an observational study based on prospective reports to the APR, 78 HIV-seronegative women exposed to emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate during pregnancy delivered live-born infants with no major malformations. All except for one were first trimester exposures, and the median duration of exposure was 10.5 weeks. There were no new safety findings in the women receiving emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 PrEP cor with HIV-1 infected women treated with other antiretroviral medications. ricitabine: Based on prospective reports to the APR of 3,749 exposures to FTC-containing regimens during pregnancy resulting in live births (including 2.614 exposed in the first trimester and 1.135 exposed in the second/third trimester), there was no increase in overall major birth defects with FTC compared with the background birth defect rate of 2.7% in a U.S. reference population of the MACDP. The prevalence of major birth defects in live births was 2.3% (95% Cl: 1.8% to 2.9%) with first trimester exposure to FTCining regimens and 2.1% (95% CI: 1.4% to 3.1%) with the second/third trimester exposure to FTC-containing regimens. Tenofovir Disaproxil Fumarate: Based on prospective reports from the APR of 4,817 exposures to TDF-containing regimens during pregnancy resulting in live births (including 3,342 exposed in the first trimester and 1,475 exposed in the second/third trimester), there was no increase in overall major birth defects with TDF compared with the background birth defect rate of 2.7% in a U.S. reference population of the MACDP. The prevalence of major birth defects in live births was 2.3% (95% Ct. 1.8% to 2.8%) with first trimester exposure to TDF-containing regimens, and 2.1% (95% Ct: 1.4% to 3.0%) with the second/third trimester exposure to TDF-containing Methodologic limitations of the APR include the use of MACDP as the external comparator group. The MACDP population is not

disease-specific, evaluates women and infants from a limited geographic area, and does not include outcomes for births that occurred at < 20 weeks gestation. Additionally, published observational studies on emtricitabine and tenofovir exposure in pregnancy have not shown an increased risk Emtricitabine: FTC was administered orally to pregnant mice (at 0, 250, 500, or 1,000 mg/kg/day), and rabbits (at 0, 100, 300, or 1,000 mg/kg/day) through organogenesis (on gestation days 6 through 15, and 7 through 19, respectively). No significant toxicological effects were observed in embryo-fetal toxicity studies performed with FTC in mice at exposures (AUC) approximately 60 times higher

and in rabbits at approximately 120 times higher than human exposures at the recommended daily dose. In a pre/postnatal pment study in mice, FTC was administered orally at doses up to 1,000 mg/kg/day; no significant adverse effects directly related to drug were observed in the offspring exposed daily from before birth (in utero) through sexual maturity at daily exposures (AUC) of approximately 60 times higher than human exposures at the recommended daily dose. Tenofovir Discoroxil Fumarate: TDF was administered orally to pregnant rats (at 0, 50, 150, or 450 mg/kg/day) and rabbits (at 0, 30, 100, or 300 mg/kg/day) through organogenesis (on gestation days 7 through 17, and 6 through 18, respectively). No significant oxicological effects were observed in embryo-fetal toxicity studies performed with TDF in rats at doses up to 14 times the human dose based on body surface area comparisons and in rabbits at doses up to 19 times the human dose based on body surface area comparisons. In a pre/postnatal development study in rats, TDF was administered orally through lactation at doses up to 600 mg/kg/day; no adverse effects were observed in the offspring at tenofovir exposures of approximately 2.7 times higher than human xposures at the recommended daily dose of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate. 8.2 Lactation

Based on published data, FTC and tenofovir have been shown to be present in human breast milk (see Data). It is not known if the components of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets affect milk production or have effects on the breastfed child. The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-1 infected mothers not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1. Because of the potential for: (1) HIV transmission (in HIV-negative infants); (2) developing viral resistance (in HIV-positive infants); and (3) adverse reactions in a breastfed infant similar to those seen in adults, instruct mothers not to breastfeed if they are taking HIV-1 PrEP: In HIV-uninfected women, the developmental and health benefits of breastfeeding and the mother's clinical need for emtricitabine and

tenfovir disproxil furnarate for HIV-1 PrEP should be considered along with any potential adverse effects on the breastfed child from emtricitabine and tenofovir disproxil furnarate and the risk of HIV-1 acquisition due to nonadherence and subsequent mother to child Women should not breastfeed if acute HIV-1 infection is suspected because of the risk of HIV-1 transmission to the infant HIV-1 PrEP: In a study of 50 breastfeeding women who received emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 PrEP between 1 and 24 weeks postpartum (median 13 weeks), after 7 days of treatment, tenofovir was undetectable but FTC was detectable in the plasma of most infants. In these infants, the average FTC plasma concentration was less than 1% of the FTC $C_{\rm max}$ observed in HIV-infected infants (up to 3 months of age) receiving the therapeutic dose of FTC (3 mg/kg/day). There were no serious

dverse events. Two infants (4%) had an adverse event of mild diarrhea which resolve reatment of HIV-1 Infection lo pediatric clinical trial was conducted to evaluate the safety and efficacy of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate table in patients with HIV-1 infection. Data from previously conducted trials with the individual drug products, FTC and TDF, were relied upon to support dosage recommendations for emtri prescribing information for EMTRIVA and VIREAD. endations for emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate. For additional infor Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate should only be administered to HIV-1 infected pediatric patients with body weight

greater than or equal to 17 kg and who are able to swallow a tablet. Because it is a fixed-dose combination tablet, emtricitabline and

tenofovir disoproxil furnarate cannot be adjusted for patients of lower weight /see Warnings and Precautions (5.5), Adverse Reactions (6.1) and Clinical Pharmacology (12.3). Emtricitabine and tenofovir disoproxil furnarate is not approved for use in pediatric patients HIV-1 PrEP he safety and effectiveness of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 PrEP in at-risk adolescents weighing at least 35 kg is supported by data from adequate and well-controlled studies of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 PrEP 30 kg is supported by data in an adequate and wear-continuous studies or instructioning and endown in support in an additional data from safety and pharmacokinetic studies in previously conducted trials with the individual drug products, FTC and TDF, in HIV-1 infected adults and pediatric subjects (see Dosage and Administration (2.5), Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3 and 12.4), and Clinical Studies (14.3 and 14.4). Safety, adherence, and resistance were evaluated in a single-arm, open-label clinical trial (ATN113) in which 67 HIV-1 uninfected atrisk adolescent men who have sex with men received emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate once daily for HIV-1 PrEP. The mean age of subjects was 17 years (range 15 to 18 years); 46% were Hispanic, 52% Black, and 37% White. The safety profile of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in ATN113 was similar to that observed in the adult HIV-1 PrEP trials (see Adverse Reactions (6.11)). In the ATN113 trial, HIV-1 seroconversion occurred in 3 subjects. Tenofovir diphosphate levels in dried blood spot assays indicate that these subjects had poor adherence. No tenofovir- or FTC-associated HIV-1 resistance substitutions were detected in virus isolated from the 3 subjects who seroconverted [see Microbiology (12.4)].

Adherence to study drug, as demonstrated by tenofovir diphosphate levels in dried blood spot assays, declined markedly after Week 12

once subjects switched from monthly to quarterly visits, suggesting that adolescents may benefit from more frequent visits and

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of FTC, TDF, or emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. The dosing interval for emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate should be modified in HIV-infected adult patients with

Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 PrEP is not recommended in HIV-1 uninfected individuals with estimated creatinine clearance below 60 mL/min. If a decrease in estimated creatinine clearance is observed in uninfected individuals while using emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 PrEP, evaluate potential causes and re-assess potential risks and benefits of continued use [see Dosage and Administration (2.6]].

overdose occurs, the patient must be monitored for evidence of toxicity, and standard supportive treatment applied as necessary. Emtricitabine: Hemodialysis treatment removes approximately 30% of the FTC dose over a 3-hour dialysis period starting within 1.5 hours of FTC dosing (blood flow rate of 400 mL/min and a dialysate flow rate of 600 mL/min). It is not known whether FTC can be removed by peritoneal dialysis. Tenofovir Disoproxil Fumarate: Tenofovir is efficiently removed by hemodialysis with an extraction coefficient of approximately 54%. Following a single 300 mg dose of TDF, a four-hour hemodialysis session removed approximately 10% of the administered tenofovi

11 DESCRIPTION ricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets are fixed-dose combination tablets containing emtricitabine (FTC) and tenofovir disoproxil fumarate (TDF). FTC is a synthetic nucleoside analog of cytidine. TDF is converted in vivo to tenofovir, an acyclic nucleoside phosphonate (nucleotide) analog of adenosine 5'-monophosphate. Both FTC and tenofovir exhibit inhibitory activity against $\textit{Emtricitabine:} \ \ \text{The chemical name of FTC is 5-fluoro-1-} (2R,5S)-[2-(\text{hydroxymethyl})-1,3-\text{oxathiolan-5-yl}] \ \ \text{cytosine.} \ \ \text{FTC is the (-)}$ enantiomer of a thin analog of cytidine, which differs from other cytidine analogs in that it has a fluorine in the 5-nos It has a molecular formula of C₈H₁₀FN₃O₃S and a molecular weight of 247.24. It has the following structural formula:

FTC is a white to off-white crystalline powder with a solubility of approximately 112 mg/mL in water at 25 °C. The partition coefficient (log p) for emtricitabine is -0.43 and the pKa is 2.65. enofovir Disoproxil Fumarate: TDF is a fumaric acid salt of the bis-isopropoxycarbonyloxymethyl ester derivative of tenofovir. The chemical name of tenofovir disoproxil fumarate is 9-[(R)-2 [[bis[((isopropoxycarbonyl)oxy]- methoxy]phosphinyl]methoxy]propyl]adenin umarate (1:1). It has a molecular formula of $C_{10}H_{30}N_5O_{10}P \bullet C_4H_4O_4$ and a molecular weight of 635.52. It has the following structural

Tenofovir disoproxil fumarate is a white to off-white crystalline powder with a solubility of 13.4 mg/mL in water at 25 °C. The partition coefficient (log p) for tenofovir disoproxil is 1.25 and the pKa is 3.75. All dosages are expressed in terms of TDF except where Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets are for oral administration. Each film-coated tablet containing 200 mg of emtricitabine and 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate (which is equivalent to 245 mg of tenofovir disoproxil) as active ingredients. The tablets also include the following inactive ingredients: pregelatinized starch (maize), lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium and magnesium stearate. The tablets are coated with Opadry II Blue which contains lactose monohydrate, titanium dioxide, triacetin, hypromellose and FD&C Blue # 2 Aluminum Lake.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY 2.1 Mechanism of Action citabine and tenofovir disoproxil fumarate is a fixed-dose combination of antiviral drugs FTC and TDF /see Microbiology (12.4)/. Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate: One emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablet was comparable to one FTC capsule (200 mg) plus one TDF tablet (300 mg) following single-dose administration to fasting healthy subjects (N = 39) vitro, and the binding is independent of concentration over the range of 0.02 to 200 mcg/mL. Following administration of radiolabelled FTC, approximately 86% is recovered in the urine and 13% is recovered as metabolites. The metabolites of FTC include 3'-sulfoxide diastereomers and their glucuronic acid conjugate. Emtricitabine is eliminated by a combination of glomerular filtration and active

Emtricitabine: The pharmacokinetic properties of FTC are summarized in Table 8. Following oral administration of FTC, FTC is rapidly absorbed with peak plasma concentrations occurring at 1 to 2 hours postdose. Less than 4% of FTC binds to human plasma proteins in tubular secretion. Following a single oral dose of FTC, the plasma FTC half-life is approximately 10 hours Tenofovir Disoproxil Fumarate: The pharmacokinetic properties of TDF are summarized in Table 8. Following oral administration of TDF, maximum tenofovir serum concentrations are achieved in 1.0 ± 0.4 hour. Less than 0.7% of tenofovir binds to human plasma proteins in wire, and the binding is independent of concentration over the range of 0.01 to 25 mcg/ml. Approximately 70 to 80% of the intravenous dose of tenofovir is recovered as unchanged drug in the urine. Tenofovir is eliminated by a combination of glomerular filtration and active tubular secretion. Following a single oral dose of TDF, the terminal elimination half-life of tenofovir is

Table 8 Single Dose Pharmacokinetic Parameters for FTC and Tenofovir in Adults' FTC Tenofovir Fasted Oral Bioavailability (%) 92 (83.1-106.4) 25 (NC-45.0) 17 (12-25.7) 1.8 ± 0.72^{d} 0.30 ± 0.09 C_{max}^c (mcg/mL) AUC (mcg-hr/mL) 10.0 ± 3.12^d 2.29 ± 0.69 CL/F^c (mL/min) 302 ± 94 1043 ± 115 CL,,,,, (mL/min) 213 ± 89 243 ± 33 a. NC = Not calculated

d. Data presented as steady state values

Effects of Food on Oral Absorption Emtricitabline and tenofovir disoproxil fumarate may be administered with or without food. Administration of emtricitabline and tenofovir disoproxil fumarate following a high fat meal (784 kcal; 49 grams of fat) or a light meal (373 kcal; 8 grams of fat) delayed the time of tenofovir C_{max} by approximately 0.75 hour. The mean increases in tenofovir AUC and C_{max} were approximately 35% and 15%, respectively, when administered with a high fat or light meal, compared to administration in the fasted state. In previous safety and efficacy trials, TDF (tenofovir) was taken under fed conditions. FTC systemic exposures (AUC and C_mm) were unaffected when emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate was administered with either a high fat or a light meal. Specific Populations

Emtricitabine: No pharmacokinetic differences due to race have been identified following the administration of FTC. Tenofovir Disoproxil Fumarate: There were insufficient numbers from racial and ethnic groups other than Caucasian to adequately determine notential pharmacokinetic differences among these populations following the administration of TDF

Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate: FTC and tenofovir pharmacokinetics are similar in male and female subjects Treatment of HIV-1 Infection: The pharmacokinetic data for tenofovir and FTC following administration of emtricitabine and ten disoproxil fumarate in pediatric subjects weighing 17 kg and above are not available. The dosage recommendations of FTC and TDF in this population are based on the dosage recommendations of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in this population. Refer to the EMTRIVA and VIREAD prescribing information for pharmacokinetic information on the individual products in pediatric patients.

HIV-1 PrEP: The pharmacokinetic data for tenofovir and FTC following administration of emtricitabine and tenofovir disoproxi

fumarate in HIV-1 uninfected adolescents weighing 35 kg and above are not available. The dosage recommendations of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 PrEP in this population are based on safety and adherence data from the ATN113 trial/see

Use in Specific Populations (8.4)] and known pharmacokinetic information in HIV-infected adolescents taking TDF and FTC for

Pharmacokinetics of FTC and tenofovir have not been fully evaluated in the elderly (65 years of age and older). Patients with Renal Impairment

subjects with creatinine clearance below 50 mL/min, $CR_{max}R$ and $AUCR_{librar}R$ of FTC and tenofovir were increased. No data are available to make dosage recommendations in pediatric patients with renal impairmen Patients with Hepatic Impairment e pharmacokinetics of tenofovir following a 300 mg dose of TDF have been studied in non-HIV infected subjects with moderate to severe hepatic impairment. There were no substantial alterations in tenofovir pharmacokinetics in subjects with hepatic impairment ompared with unimpaired subjects. The pharmacokinetics of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate or FTC have not beer studied in subjects with hepatic impairment; however, FTC is not significantly metabolized by liver enzymes, so the impact of liver impairment should be limited.

Assessment of Drug Interactions y state pharmacokinetics of FTC and tenofovir were unaffected when FTC and TDF were administered together versus each agent dosed alone. In vitro studies and clinical pharmacokinetic drug-drug interaction trials have shown that the potential for CYP mediated interactions involving FTC and tenofovir with other medicinal products is low. TDF is a substrate of P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP) transporters. When TDF is coadministered with an inhibitor of these transporters, an increase in absorption may be observed. $No \ clinically \ significant \ drug \ interactions \ have \ been \ observed \ between \ FTC \ and \ famciclovir, indinavir, \ stavudine, \ TDF, \ and \ zidovudine$ (Tables 9 and 10), Similarly, no clinically significant drug interactions have been observed between TDF and efavirenz, methadone.

Coadministered	Dose of Coadministered	FTC		% Change of FT	C Pharmacokine (90% CI)	tic Parameters ^b
Drug	Drug (mg)	Dose (mg)	N	C _{max}	AUC	C _{min}
TDF	300 once daily x 7 days	200 once daily x 7 days	17	⇔	⇔	↑ 20 (↑ 12 to ↑ 29
Zidovudine	300 twice daily x 7 days	200 once daily x 7 days	27	⇔	\$	⇔
Indinavir	800 x 1	200 x 1	12	⇔	⇔	NA
Famciclovir	500 x 1	200 x 1	12	⇔	\$	NA

 Stavudine
 40 x 1
 200 x 1
 6
 ⇔
 ⇔
 NA

b. ↑ = Increase: ⇔ = No Effect: NA = Not Applicable

a.All interaction trials conducted in healthy volunteers

Coadministered	Dose of Coadministered	FTC			of Coadministe cokinetic Paran (90% CI)	
Drug	Drug (mg)	Dose (mg)	N	C _{max}	AUC	C _{min}
TDF	300 once daily x 7 days	200 once daily x 7 days	17	\$	\$	⇔
Zidovudine	300 twice daily x 7 days	200 once daily x 7 days	27	↑ 17 (↑ 0 to ↑ 38)	↑ 13 (↑ 5 to ↑ 20)	⇔
Indinavir	800 x 1	200 x 1	12	\$	\$	NA
Famciclovir	500 x 1	200 x 1	12	\$	\$	NA
Stavudine	40 x 1	200 x 1	6	⇔	\$	NA

a. All interaction trials conducted in healthy volunteers ↑ = Increase: ⇔ = No Effect: NA = Not Applicable Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetic Parameters for Tenofovir's in the Presence of the

Coadministered	l Drug				
Coadministered	Dose of Coadministered			Tenofovir Phari rameters ^b (90% (
Drug	Drug (mg)	N	C _{max}	AUC	C _{min}
Atazanavir ^c	400 once daily × 14 days	33	↑ 14 (↑ 8 to ↑ 20)	↑ 24 (↑ 21 to ↑ 28)	↑ 22 (↑ 15 to ↑ 30)
Atazanavir/ Ritonavir ^c	300/100 once daily	12	↑ 34 (↑ 20 to ↑ 51)	↑ 37 (↑ 30 to ↑ 45)	↑ 29 (↑ 21 to ↑ 36)
Darunavir/ Ritonavir ^d	300/100 once daily	12	↑ 24 (↑ 8 to ↑ 42)	↑ 22 (↑ 10 to ↑ 35)	↑ 37 (↑ 19 to ↑ 57)
Indinavir	800 three times daily × 7 days	13	↑ 14 (↓ 3 to ↑ 33)	⇔	⇔
Ledipasvir/ Sofosbuvir ^{s,f}	90/400 once daily x10 days	24	↑ 47 (↑ 37 to ↑ 58)	↑ 35 (↑ 29 to ↑42)	↑ 47 (↑ 38 to ↑ 57)
Ledipasvir/ Sofosbuvir ^{e,g}	30,400 thice tally x10 days	23	↑ 64 (↑ 54 to ↑ 74)	↑ 50 (↑ 42 to ↑ 59)	↑ 59 (↑ 49 to ↑ 70)
Ledipasvir/ Sofosbuvir ^h	90/400 once daily x14 days	15	↑ 79 (↑ 56 to ↑ 104)	↑ 98 († 77 to ↑ 123)	↑ 163 (↑ 132 to ↑ 197)
Ledipasvir/ Sofosbuvir	90/400 once daily x10 days	14	↑ 32 (↑ 25 to ↑ 39)	↑ 40 (↑ 31 to ↑ 50)	↑ 91 (↑ 74 to ↑ 110)
Ledipasvir/ Sofosbuvir ⁱ	90/400 once daily × 10 days	29	↑ 61 (↑ 51 to ↑ 72)	↑ 65 († 59 to ↑ 71)	↑ 115 (↑ 105 to ↑ 126)
Lopinavir/ Ritonavir	400/100 twice daily × 14 days	24	↔	↑ 32 (↑ 25 to ↑ 38)	↑ 51 (↑ 37 to ↑ 66)
Saquinavir/ Ritonavir	1000/100 twice daily × 14 days	35	⇔	\$	↑ 23 (↑ 16 to ↑ 30)
Sofosbuvir ^k	400 single dose	16	↑ 25 (↑ 8 to ↑ 45)	⇔	⇔
Sofosbuvir/ Velpatasvir	400/100 once daily	24	↑ 44 (↑ 33 to ↑ 55)	↑ 40 (↑ 34 to ↑ 46)	↑ 84 (↑ 76 to ↑ 92)
Sofosbuvir/ Velpatasvir ^m	400/100 once daily	30	↑ 46 (↑ 39 to ↑ 54)	↑ 40 (↑ 34 to ↑ 45)	↑ 70 (↑ 61 to ↑ 79)
Sofosbuvir/ Velpatasvir voxilaprevir"	400/100/100 + voxilaprevir° 100 once daily	29	↑ 48 (↑ 36 to ↑ 61)	↑ 39 (↑ 32 to ↑ 46)	↑ 47 (↑ 38 to ↑ 56)
Tacrolimus	0.05 mg/kg twice daily x 7 days	21	↑ 13 (↑ 1 to ↑ 27)	⇔	⇔
Tipranavir/ Ritonavir	500/100 twice daily	22	↓ 23 (↓ 32 to ↓ 13)	↓ 2 (↓ 9 to ↑ 5)	↑ 7 (↓ 2 to ↑ 17)
riprantavir/ Nitunavir					

a. Subjects received tenofovir disoproxil fumarate 300 mg once daily b. Increase = ↑; Decrease = ↓; No Effect = ⇔ d. Prezista Prescribing Information. e. Data generated from simultaneous dosing with HARVONI (ledipasvir/sofosbuvir). Staggered administration (12 hours apart)

750/200 twice daily (23 doses) 20 \downarrow 38 \uparrow 2 \uparrow 14 \uparrow 14 \uparrow 150/200 twice daily (23 doses) 20 \downarrow 46 to \downarrow 29) \downarrow 46 to \uparrow 10) \uparrow 1 to \uparrow 27)

provided similar results. f. Comparison based on exposures when administered as atazanavir/ritonavir + FTC/TDF. g. Comparison based on exposures when administered as darunavir/ritonavir + FTC/TDF. h. Study conducted with ATRIPLA (efavirenz/ FTC/TDF) coadministered with HARVONI. i. Study conducted with COMPLERA (FTC/rilpivirine/TDF) coadministered with HARVONI Study conducted with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) + dolute gravir coadministered with HARVONI.k. Study conducted with ATRIPLA coadministered with SOVALDI® (sofosbuvir). I. Study conducted with COMPLERA coadministered with EPCLUSA; coadministration with EPCLUSA also results in comparable increases in tenofovir exposures when TDF is administered as ATRIPLA, STRIBILD, emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate +

atazanavir/ritonavir, or emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate + darunavir/ritonavir

m. Administered as raltegravir + FTC/TDF. o. Study conducted with additional voxilaprevir 100 mg to achieve voxilaprevir exposures expected in HCV-infected patients

 $No\ effect\ on\ the\ pharmacokinetic\ parameters\ of\ the\ following\ coadministered\ drugs\ was\ observed\ with\ emtricitabine\ and\ tenofovir$ oxil fumarate: abacavir, didanosine (buffered tablets), FTC, entecavir, and lamivudin Table 12 Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetic Parameters for Coadministered Drug in the Presence of

Coadministered	Dose of Coadministered			Tenofovir Phari rameters' (90% (
Drug	Drug (mg)	N	C _{max}	AUC	C _{min}
Abacavir	300 once	8	↑ 12 (↓ 1 to ↑ 26)	\$	NA
Atazanavir ^b	400 once daily x 14 days	34	↓ 21 (↓ 27 to ↓ 14)	↓ 25 (↓ 30 to ↓ 19)	↓ 40 (↓ 48 to ↓ 3
Atazanavir ^b	Atazanavir/ Ritonavir 300/100 once daily x 42 days	10	↓ 28 (↓ 50 to ↑ 5)	↓ 25° (↓ 42 to ↓ 3)	↓ 23° (↓ 46 to ↑ 1
Darunavir ^d	Darunavir/ Ritonavir 300/100 once daily	12	↑ 16 (↓ 6 to ↑ 42)	↑ 21 (↓ 5 to ↑ 54)	↑ 24 (↓ 10 to ↑ 6
Didanosine ^e	250 once, simultaneously with TDF and a light meal	33	↓ 20° (↓ 32 to ↓ 7)	⇔g	NA
Emtricitabine	200 once daily x 7 days	17	↔	\$	↑ 20 (↑ 12 to ↑ 2
Indinavir	800 three times daily x 7 days	12	↓ 11 (↓ 30 to ↑ 12)	\$	⇔
Entecavir	1 once daily x 10 days	28	⇔	↑ 13 (↑ 11 to ↑ 15)	⇔
Lamivudine	150 twice daily x 7 days	15	↓ 24 (↓ 34 to ↓ 12)	\$	⇔
Lopinavir Ritonavir	Lopinavir/Ritonavir 400/100 twice daily x 14 days	24	⇔ ⇔	1 1	\$ \$
Saquinavir	Saquinavir/ Ritonavir	32	↑ 22 (↑ 6 to ↑41)	↑ 29 ^h (↑ 12 to ↑ 48)	↑ 47 ^h (↑ 23 to ↑ 7
Ritonavir	1000/100 twice daily x 14 days		⇔	⇔	↑ 23 (↑ 3 to ↑ 46
Tacrolimus	0.05 mg/kg twice daily x 7 days	21	⇔	\$	⇔
TipranavirP ⁱ	Tipranavir/Ritonavir 500/100 twice daily	22	↓ 17 (↓ 26 to ↓ 6)	↓ 18 (↓ 25 to ↓ 9)	↓ 21 (↓ 30 to ↓ 1
I Ipi ai la VII I					

Tipranavir/Ritonavir 750/200 twice daily (23 doses) . Increase = ↑: Decrease = 1: No Effect = ⇔: NA = Not Applicable c. In HIV-infected subjects, addition of TDF to atazanavir 300 mg plus ritonavir 100 mg resulted in AUC and Convalues of atazanavir that were 2.3- and 4-fold higher than the respective alues observed for atazanavir 400 mg when given alone

Prezista Prescribing Information. e Videx FC Prescribing Information, Subjects received didanosine enteric-coated cansules. When didanosine 250 mg enteric-coated capsules were administered with TDF, systemic exposures of didanosine were similar to those seen with the 400 mg enteric- coated capsules alone under fasted conditions. 373 kcal, 8,2 g fat

ine (enteric-coated) 400 mg administered alone under fasting conditio h. Increases in AUC and C are not expected to be clinically relevant; hence, no dose adjustments re required when TDF and ritonavir-boosted saquinavir are coadministered Aptivus Prescribing Information

Emtricitabine: FTC, a synthetic nucleoside analog of cytidine, is phosphorylated by cellular enzymes to form emtricitabine 5' triphosphate (FTC-TP), which inhibits the activity of the HIV-1 reverse transcriptase (RT) by competing with the natural substrate deoxycytidine 5'-triphosphate and by being incorporated into nascent viral DNA which results in chain termination. FTC-TP is a weak inhibitor of mammalian DNA polymerases α, β, ε and mitochondrial DNA polymerase γ Tenofovir Disporoxil Fumarate: TDF is an acyclic nucleoside phosphonate diester analog of adenosine monophosphate. TDF requires initial diester hydrolysis for conversion to tenofovir and subsequent phosphorylations by cellular enzymes to form tenofovir diphosphate (TFV-DP), which inhibits the activity of HIV-1 RT by competing with the natural substrate deoxyadenosine 5'-triphosphate and, after incorporation into DNA, by DNA chain termination. TFV-DP is a weak inhibitor of mammalian DNA polymerases α , β and mitochondrial DNA polymerase y.

Antiviral Activity Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate: No antagonism was observed in combination studies evaluating the cell culture antiviral activity of FTC and tenofovir together. Emtricitabine: The antiviral activity of FTC against laboratory and clinical isolates of HIV-1 was assessed in lymphoblastoid cell lines, the MAGI-CCR5 cell line, and peripheral blood mononuclear cells. The 50% effective concentration (ECso) values for FTC were in the $range \ of \ 0.0013 \ to \ 0.64 \ \mu M \ (0.0003 \ to \ 0.158 \ mcg/mL). \ In \ drug \ combination \ studies \ of \ FTC \ with \ nucleoside \ RT \ inhibitors \ (abacavir, abacavir, abac$ lamivudine, stavudine, zidovudine), non-nucleoside RT inhibitors (delavirdine, efavirenz, nevirapine), and protease inhibitors (amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), no antagonism was observed. Entricitabine displayed antiviral activity in cell culture against HIV-1 clades A, B, C, D, E, F, and G (EC $_{10}$ values ranged from 0.007 to 0.075 μ M) and showed strain-specific activity against HIV-2 (EC $_{\mbox{\tiny 50}}$ values ranged from 0.007 to 1.5 $\mu\mbox{M}).$

Tenofovir Disoproxil Fumarate: The antiviral activity of tenofovir against laboratory and clinical isolates of HIV-1 was assessed in lymphoblastoid cell lines, primary monocyte/macrophage cells, and peripheral blood lymphocytes. The ECR_{so}R values for tenofovir were in the range of 0.04 to 8.5 μM. In drug combination studies of tenofovir with nucleoside RT inhibitors (abacavir, didanosine amivudine, stavudine, zidovudine), non-nucleoside RT inhibitors (delavirdine, efavirenz, nevirapine), and protease inhib (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), no antagonism was observed. Tenofovir displayed antiviral activity in cell culture against HIV-1 clades A, B, C, D, E, F, G, and O (ECR $_{50}$ R values ranged from 0.5 to 2.2 μ M) and showed strain-specific activity against HIV-2 (ECR₅₀R values ranged from 1.6 µM to 5.5 µM). Prophylactic Activity in a Nonhuman Primate Model of HIV-1 Transmission

Trophylactic Activity of Normalinan innance modes of the Triphylactic activity of the combination of daily oral FTC and TDF was evaluated in a controlled study of macaques inoculated once weekly for 14 weeks with SIV/HIV-1 chimeric virus (SHIV) applied to the rectal surface. Of the 18 control animals, 17 became infected after a median of 2 weeks. In contrast, 4 of the 6 animals treated daily with oral FTC and TDF remained uninfected and the two infections that did occur were significantly delayed until 9 and 12 weeks and exhibited reduced viremia. An M1841-expressing FTC-resistant variant emerged in 1 of the 2 macaques after 3 weeks of continued drua exposure.

Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate: HIV-1 isolates with reduced susceptibility to the combination of FTC and tenofovir have been selected in cell culture. Genotypic analysis of these isolates identified the M184V/I and/or K65R amino acid substitutions in the viral RT. In addition, a K70E substitution in the HIV-1 RT has been selected by tenofovir and results in reduced susceptibility t In Study 934, a clinical trial of treatment-naïve subjects /see Clinical Studies (14.2)/, resistance analysis was performed on HIV-1

isolates from all confirmed virologic failure subjects with greater than 400 copies/mL of HIV-1 RNA at Week 144 or early treatment arms. The M184V amino acid substitution, associated with resistance to FTC and lamivudine, was observed in 2/19 analyzed subject isolates in the FTC + TDF group and in 10/29 analyzed subject isolates in the zidovudine/lamivudine group. Throu 144 weeks of Study 934, no subjects have developed a detectable K65R or K70E substitution in their HIV-1 as analyzed through Emtricitabine: FTC-resistant isolates of HIV-1 have been selected in cell culture and in vivo. Genotypic analysis of these isolates showed that the reduced susceptibility to FTC was associated with a substitution in the HIV-1 RT gene at codon 184 which resulted in an amino acid substitution of methionine by valine or isoleucine (M184VII). Tenofovir Disoproxil Fumarate: HIV-1 isolates with reduced susceptibility to tenofovir have been selected in cell culture. These viruses expressed a K65R substitution in RT and showed a 2- to 4- fold reduction in susceptibility to tenofovir. In treatment-naïve subjects, isolates from 8/47 (17%) analyzed subjects developed the K65R substitution in the TDF arm through 144 weeks; 7 occurred in the first 48 weeks of treatment and 1 at Week 96. In treatment-experienced subjects, 14/304 (5%) isolates from subjects failing TDF through Week 96 showed greater than 1.4-fold (median 2.7) reduced susceptibility to tenofovir. Genotypic

analysis of the resistant isolates showed a K65R amino acid substitution in the HIV-1 RT. iPrEx Trial: In the iPrEx trial, a clinical trial of HIV-1 seronegative adult subjects [see Clinical Studies (14.3]], no amino aci substitutions associated with resistance to FTC or TDF were detected at the time of seroconversion among 48 subjects in the emtricitabine and tenofovir disoproxil furnar ate group and 83 subjects in the placebo group who became infected with HIV-1 during the trial. Ten subjects were observed to be HIV-1 infected at time of enrollment. The M184V/I substitutions associated with resistance to FTC were observed in 3 of the 10 subjects (2 of 2 in the emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate group and 1 of 8 in the placebo group). One of the two subjects in the emtricitabine and tennofovir disoproxil furnarate group harbored wild type virus at enrollment and developed the M184V substitution 4 weeks after enrollment. The other subject had indeterminate resistance at enrollment but was found to have the M184I substitution 4 weeks after enrollment. Partners PrEP Trial: In the Partners PrEP trial, a clinical trial of HIV-1 seronegative adult subjects [see Clinical Studies (14.4]), no variants expressing amino acid substitutions associated with resistance to FTC or TDF were detected at the time of seroconversion among 12 subjects in the emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate group, 15 subjects in the TDF group, and 51 subjects in the placebo group. Fourteen subjects were observed to be HIV-1 infected at the time of enrollment (3 in the emtricitabine and tenofovii disoproxil fumarate group, 5 in the TDF group, and 6 in the placebo group). One of the three subjects in the emtricitabine and tenofovii

disoproxil fumarate group who was infected with wild type virus at enrollment selected an M184V expressing virus by Week 12. Two

of the five subjects in the tenofovir disoproxil fumarate group had tenofovir-resistant viruses at the time of second subject infected with wild type virus at enrollment developed a K65R substitution by Week 16, while the second subject had virus expressing

the combination of D67N and K70R substitutions upon seroconversion at week 60, although baseline virus was not genotyped and it is

unclear if the resistance emerged or was transmitted. Following enrollment, 4 subjects (2 in the TDF group, 1 in the emtricitabine an

tenofovir disoproxil fumarate group, and 1 in the placebo group) had virus expressing K103N or V106A substitutions, which confei

ATN113 Trial: In ATN113, a clinical trial of HIV-1 seronegative adolescent subjects [see Use in Specific Populations (8.4]], no amino

high-level resistance to NNRTIs but have not been associated with FTC or TDF and may have been present in the infecting virus.

acid substitutions associated with resistance to FTC or TDF were detected at the time of seroconversion from any of the 3 subjects who became infected with HIV-1 during the trial. All 3 subjects who seroconverted were nonadherent to the recommended

Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate: Cross-resistance among certain NRTIs has been recognized. The M184V/I and/or K65R substitutions selected in cell culture by the combination of FTC and tenofovir are also observed in some HIV-1 isolates from subjects failing treatment with tenofovir in combination with either FTC or lamivudine, and either abacavir or didanosine. Therefore, cross-resistance among these drugs may occur in patients whose virus harbors either or both of these amino acid substitutions. Emtricitabine: FTC-resistant isolates (M184V/I) were cross-resistant to lamivudine but retained susceptibility in cell culture to the NRTIs didanosine, stavudine, tenofovir, and zidovudine, and to NNRTIs (delavirdine, efavirenz, and nevirapine). HIV-1 isolates containing the K65R substitution, selected in vivo by abacavir, didanosine, and tenofovir, demonstrated reduced susceptibility to inhibition by FTC. Viruses harboring substitutions conferring reduced susceptibility to stayudine and zidovudine (M41L. D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E), or didanosine (L74V) remained sensitive to FTC. HIV-1 containing the K103N substitution associate with resistance to NNRTIs was susceptible to FTC.

Tenofovir Discoroxil Fumarate: The K65R and K70E substitutions selected by tenofovir are also selected in some HIV-1 infected patients treated with abacavir or didanosine. HIV-1 isolates with the K65R and K7DE substitutions also showed reduced susceptibility to FTC and lamivudine. Therefore, cross-resistance among these NRTIs may occur in patients whose virus harbors the K65R or K7DE substitutions. HIV-1 isolates from subjects (N=20) whose HIV-1 expressed a mean of 3 zidovudine-associated RT amino acid substitutions (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, or K219Q/E/N) showed a 3.1-fold decrease in the susceptibility to tenofovi Subjects whose virus expressed an L74V substitution without zidovudine resistance-associated substitutions (N = 8) had reduced esponse to TDF. Limited data are available for patients whose virus expressed a Y115F substitution (N=3), Ω151M substitution

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Emtricitabine: In long-term oral carcinogenicity studies of FTC, no drug-related increases in tumor incidence were found in mice at

doses up to 750 mg/kg/day (26 times the human systemic exposure at the therapeutic dose of 200 mg/day) or in rats at doses up to 00 mg/kg/day (31 times the human systemic exposure at the therapeutic dose). FTC was not genotoxic in the reverse mutation bacterial test (Ames test), or the mouse lymphoma o FTC did not affect fertility in male rats at approximately 140-fold or in male and female mice at approximately 60-fold higher exposure (AUC) than in humans given the recommended 200 mg daily dose. Fertility was normal in the offspring of mice exposed daily from before birth (in utero) through sexual maturity at daily exposures (AUC) of approximately 60-fold higher than human exposures at the recommended 200 mg daily dose.

approximately 16 times (mice) and 5 times (rats) those observed in humans at the therapeutic dose for HIV-1 infection. At the high dose in emale mice, liver adenomas were increased at exposures 16 times that in humans. In rats, the study was negative for carcinogenic findings at exposures up to 5 times that observed in humans at the therapeutic dose. TDF was mutagenic in the in vitro mouse lymphoma assay and negative in an in vitro bacterial mutagenicity test (Ames test). In an in onucleus assay, TDF was negative when administered to male mice. There were no effects on fertility, mating performance, or early embryonic development when TDF was administered to male rats at a dose equivalent to 10 times the human dose based on body surface area comparisons for 28 days prior to mating and to female rats for

Tenofovir Disoproxil Fumarate: Long-term oral carcinogenicity studies of TDF in mice and rats were carried out at exposures up to

 $15\,days\,prior\,to\,mating\,through\,day\,7\,of\,gestation.\,There\,was, however, an alteration\,of\,the\,estrous\,cycle\,in\,female\,rats.$ 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology Fenofovir and TDF administered in toxicology studies to rats, dogs, and monkeys at exposures (based on AUCs) greater than or equal to 6-fold those observed in humans caused bone toxicity. In monkeys the bone toxicity was diagnosed as osteomalacia. Osteo observed in monkeys appeared to be reversible upon dose reduction or discontinuation of tenofovir. In rats and dogs, the bone toxicity manifested as reduced bone mineral density. The mechanism(s) underlying bone toxicity is unknown Evidence of renal toxicity was noted in four animal species. Increases in serum creatinine, BUN, glycosuria, proteinuria, phosphaturia, and/or calciuria and decreases in serum phosphate were observed to varying degrees in these animals. These toxicities were noted at exposures (based on AUCs) 2 to 20 times higher than those observed in humans. The relationship of the renal abnormalities,

14 CLINICAL STUDIES 14.1 Overview of Clinical Trials

	ed with Emtricitabine and Tenofo		
Trial	Population	Study Arms (N) ^a	Timepoint
Study 934 ^b (NCT00112047)	HIV-infected, treatment-naïve adults	FTC+TDF + efavirenz (257) zidovudine/lamivudine + efavirenz (254)	48 Weeks
iPrEx ^c (NCT00458393)	HIV-seronegative men or transgender women who have sex with men	Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate (1,251) Placebo (1,248)	4,237 person-years
Partners PrEP ^c (NCT00557245)	HIV serodiscordant heterosexual couples	Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate	7,827 person-years

(1,583) Placebo (1,586) Randomized and dosed Randomized, open label, active-controlled trial. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 14.2 Clinical Trial Results for Treatment of HIV-1: Study 934 ata through 144 weeks are reported for Study 934, a randomized, open-label, active-controlled multicenter trial comparing FTC+TDF administered in combination with efavirenz (EFV) versus zidovudine (AZT)/lamivudine (3TC) fixed-dose combinatio administered in combination with EFV in 511 antiretroviral-naïve adult subjects. From Weeks 96 to 144 of the trial, subjects received emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate with EFV in place of FTC+TDF with EFV. Subjects had a mean age of 38 years (range

18 to 80); 86% were male, 59% were Caucasian, and 23% were Black. The mean baseline CD4+ cell count was 245 cells/mm 3 (range 2

to 1191) and median baseline plasma HIV-1 RNA was 5.01 fol $_{00}$ copies/ml (range 3.56 to 6.54). Subjects were stratified by baseline CD4+cell count (< or \ge 200 cells/mm³); 41% had CD4+cell counts < 200 cells/mm³ and 51% of subjects had baseline viral loads

> 100 000 conjected. Treatment outcomes through 48 and 144 weeks for those subjects who did not have FFV residents.

Table 14 Virologic Outcomes of Randomized Treatment at Weeks 48 and 144 (Study 934) At Week 48 At Week 144 FTC+TDF +EFV (N=244) +FFV (N=243) +FFV (N=227)2 +EFV (N=229)^a Responder 84% 73% 71% 58% Virologic failure 2% 4% 3% 6% Rebound 3% 5% Never suppressed 0% 0% 0% 0% Change in antiretroviral regime 1% 1% 1% 1% < 1% 1% 1% 1% 4% 9% 5% 12% 10% 14% 20% 22% Discontinued for other reasons^d a. Subjects who were responders at Week 48 or Week 96 (HIV-1 RNA $\,<$ 400 copies/mL) but did not consent to continue trial after

c. Includes confirmed viral rebound and failure to achieve confirmed $\stackrel{\cdot}{<}$ 400 copies/mL through Weeks 48 and 144. d. Includes lost to follow-up, subject withdrawal, noncompliance, protocol violation, and other reasons. Through Week 48, 84% and 73% of subjects in the FTC+TDF group and the AZT/3TC group, respectively, achieved and maintained HIV-1 RNA < 400 copies/mL (71% and 58% through Week 144). The difference in the proportion of subjects who achieved and maintained HIV-1 RNA < 400 copies/mL through 48 weeks is largely due to the higher number of discontinuations due to adverse events and other reasons in the AZT/3TC group in this open-label trial. In addition, 80% and 70% of subjects in the FTC+TDF group and the AZT/3TC group, respectively, achieved and maintained HIV-1 RNA < 50 copies/mt. through Week 8 (64% and 56% through Week 144). The mean increase from baseline in CD4' cell count was 190 cells/mm³ in the FTC+TDF group and 158 cells/mm³ in the AZT/3TC group at Week 48 (312 and 271 cells/mm³ at Week 144). Through 48 weeks, 7 subjects in the FTC \pm TDF group and 5 subjects in the AZT/3TC group experienced a new CDC Class C event (10

b. Subjects achieved and maintained confirmed HIV-1 RNA < 400 conjes/mL through Weeks 48 and 144

14.3 Clinical Trial Results for HIV-1 PrEP: iPrEx The iPrEx trial was a randomized, double-blind, placebo-controlled multinational study evaluating emtricitabine and tenofoving disoproxil fumarate in 2,499 HIV-seronegative men or transgender women who have sex with men and with evidence of high-risk behavior for HIV-1 infection. Evidence of high-risk behavior included any one of the following reported to have occurred up to six months prior to study screening: no condom use during anal intercourse with an HIV-1 positive partner or a partner of unknown HIV status; anal intercourse with more than 3 sex partners; exchange of money, gifts, shelter, or drugs for anal sex; sex with male partner and diagnosis of sexually transmitted infection; no consistent use of condoms with sex partner known to be HIV-1 positive. All subjects received monthly HIV-1 testing, risk-reduction counseling, condoms, and management of sexually transmitted infections Of the 2,499 enrolled subjects, 1,251 received emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate and 1,248 received placebo. The mean age of subjects was 27 years; 5% were Asian, 9% Black, 18% White, and 72% Hispanic/Latino. Subjects were followed for 4,237 person-years. The primary outcome measure was the incidence of documented HIV seroconversion At the end of treatment, emergent HIV-1 seroconversion was observed in 131 subjects, of which 48 occurred in the emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate group and 83 occurred in the placebo group, indicating a 42% (95% CI: 18 to 60%) reduction in risk. Risk reduction was found to be higher (53%, 95% CI: 34 to 72%) among subjects who reported previous unprotected anal intercourse (URAI) at screening (732 and 753 subjects reported URAI within the last 12 weeks at screening in the emtricitabine and tenofovir

fisoproxil fumarate and placebo groups, respectively). In a post-hoc case control study of plasma and intracellular drug levels in about 10% of study subjects, risk reduction appeared to be greatest in subjects with detectable intracellular tenofovir diphosphate concentrations. Efficacy was therefore strongly correlated with adherence 14.4 Clinical Trial Results for HIV-1 PrEP: Partners PrEP The Partners PrEP trial was a randomized, double-blind, placebo-controlled 3-arm trial conducted in 4,758 HIV-1 serodiscordant heterosexual couples in Kenya and Uganda to evaluate the efficacy and safety of TDF (N = 1.589) and FTC/TDF (N = 1.583) versus parallel comparison) placebo (N = 1,586) in preventing HIV-1 acquisition by the uninfected partner All uninfected partner subjects received monthly HIV-1 testing, evaluation of adherence, assessment of sexual behavior, and safety evaluations. Women were also tested monthly for pregnancy. Women who became pregnant during the trial had study drug interrupted for the duration of the pregnancy and while breastfeeding. The uninfected partner subjects were predominantly male (61 to 64% across study drug groups) and had a mean age of 33 to 34 years. Following 7,827 person-years of follow-up, 82 emergent HIV-1 seroconversions were reported, with an overall observed seroin rate of 1.05 per 100 person-years. Of the 82 seroconversions, 13 and 52 occurred in partner subjects randomized to emtricitabine and

tenofovir disoproxif fumarate and placebo, respectively. Two of the 13 seroconversions in the entricitabiline and tenofovir disoproxil fumarate and 3 of the 52 seroconversions in the placebo arm occurred in women during treatment interruptions for pregnancy. The risk reduction for emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate relative to placebo was 75% (95% CI: 55 to 87%). In a post-hoc case control study of plasma drug levels in about 10% of study subjects, risk reduction appeared to be greatest in subjects with detectable plasma tenofovir concentrations. Efficacy was therefore strongly correlated with adherence. 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING The blue, capsule shaped, film coated tablets contain 200 mg of emtricitabine and 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate (which is equivalent to 245 mg of tenofovir disoproxil), are debossed with 'H' on one side and with '124' on the other side, and are available in

ining a dessicant (silica gel sachet) and closed with a child-resistant closure] of: 30 tablets (NDC 68554-3060-0) Store below 30°C

Neek 48 or Week 96 were excluded from analysis.

and 6 subjects through 144 weeks).

Dispense only in original container Do not use if seal over bottle opening is broken or missing. 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide). Important Information for Uninfected Individuals Taking Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate for HIV-1 PrEP

Encourage use of the Agreement Form for Initiating emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for PrEP of Sexually Acquired HIV-In addition, advise HIV-uninfected individuals about the following $\[$ see $\[$ Warnings and $\[$ Precautions $\[$ (5.2) $\[$: . The need to confirm that they are HIV-negative before starting to take emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate to reduce the risk of acquiring HIV-1. That HIV-1 resistance substitutions may emerge in individuals with undetected HIV-1 infection who are taking emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, because emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate alone does no onstitute a complete regimen for HIV-1 treatment.

 The importance of taking emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate on a regular dosing schedule and to strictly adhere to the recommended dosing schedule to reduce the risk of acquiring HIV-1. Uninfected individuals who miss doses are at greater risk of acquiring HIV-1 than those who do not miss doses. That emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate should only be used as part of a complete prevention strategy To use condoms consistently and correctly to lower the chances of sexual contact with any body fluids such as semen. aginal secretions, or blood. The importance of knowing their HIV status and the status of their partner(s). The importance of virologic suppression in their partner(s) with HIV-1.

The need to get tested regularly for HIV-1 (at least every 3 months, or more frequently for some individuals such as

adolescents) and to ask their partner(s) to get tested as well.

To report any symptoms of acute HIV-1 infection (flu-like symptoms) to their healthcare provider imm

That the signs and symptoms of acute infection include fever, headache, fatigue, arthralgia, vomiting, myalgia, diarrhea, pharyngitis, rash, night sweats, and adenopathy (cervical and inguinal) . To get tested for other sexually transmitted infections, such as syphilis, chlamydia, and gonorrhea, that may facilitate To assess their sexual risk behavior and get support to help reduce sexual risk behavior. Severe Acute Exacerbation of Hepatitis B in Patients Infected with HBV nform patients that severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients infected with hepatitis B virus (HBV) who tinued emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate. Advise patients not to discontinue emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate without first informing their healthcare provider. All patients should be tested for HBV infection before or when starting emtricitables and tenofovir disponoxil fumarate and those who are infected with HBV need close medical follow-up for several

months after stopping emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate to monitor for exacerbations of hepatitis /see Warnings and Precautions (5.1)]. New Onset or Worsening Renal Impairment form patients that renal impairment, including cases of acute renal failure and Fanconi syndrome, has been reported in association with the use of TDF, a component of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. Advise patients to avoid emtricitabine and tenofovir disoproxil furnarate with concurrent or recent use of a nephrotoxic agent (e.g., high-dose or multiple NSAIDs) (see Warnings and Precautions (5.3)/. The dosing interval of emtricitabine and tenofovir disoproxil furnarate may need adjustment in HIV-1 infected patients with renal impairment. Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 PrEP should not be used in HIV-1 uninfected individuals if estimated creatinine clearance is less than 60 m.l/min. If a decrease in estimated creatinine clearance is observed in uninfected individuals while using emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 PrEP, evaluate potential

causes and re-assess potential risks and benefits of continued use [see Dosage and Administration (2.6)]. mmune Reconstitution Syndrome Inform patients that in some patients with advanced HIV infection (AIDS), signs and symptoms of inflammation from previous infections may occur soon after anti-HIV treatment is started. It is believed that these symptoms are due to an improvement in the ne response, enabling the body to fight infections that may have been present with no obvious symptoms. Advise patient Bone Loss and Mineralization Defects nform patients that decreases in bone mineral density have been observed with the use of TDF or emtricitabine and tenofovir

at risk for osteopenia/see Warnings and Precautions (5.5)]. Lactic Acidosis and Severe Henatomegaly Inform patients and uninfected individuals that lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported. Treatment with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate should be suspended in any person who develops clinical symptoms suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity (see Warnings and Precautions (5.6)) lvise patients that emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate may interact with many drugs; therefore, advise patients to report to their healthcare provider the use of any other medication, including other HIV drugs and drugs for treatment of hepatitis C

Dosage Recommendations for Treatment of HIV-1 Infection Inform patients that it is important to take emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate with other antiretroviral drugs for the treatment of HIV-1 on a regular dosing schedule with or without food and to avoid missing doses as it can result in development of Inform patients using emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, for HIV-1 treatment or HIV-1 PrEP that there is an antiretroviral pregnancy registry to monitor fetal outcomes of pregnant women exposed to emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate /see Use in Specific Populations (8.1)].

Lactation nstruct mothers not to breastfeed if they are taking emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, for the treatment of HIV-1 infection or f acute HIV-1 infection is suspected in a mother taking emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 PrEP because of the risk of passing the HIV-1 virus to the baby. In HIV-uninfected women, the benefits and risks of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate while breastfeeding should be evaluated, including the risk of HIV-1 acquisition due to medication nonadherence and subsequent mother to child transmission/see Use in Specific Populations (8.2)]. All Brands listed are the registered trademarks of their respective owners and are not the trademarks of Hetero Labs Limited.

Manufacti

Zimbabwe Reg. No.: 2013/7.13/4791 (P.P.) Date of Publication: 20-09-2012 (Botswana); 03-10-2013 (Namibia); 06-01-2014 (Zambia); 14-08-2013 (Zimbabwe)

virus [see Warnings and Precautions (5.7) and Drug Interactions (7)].

Category of Distribution: Prescription preparation.

Pharmacological Classification: 7.13 Antivirals

HETERO LABS LIMITED
Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla,
Hyderabad - 500 055, Telangana, INDIA.

Emtricitabina: Se han seleccionado aislados de VIH-1 resistentes a FTC en cultivos celulares e in vivo. El análisis genotípico de estos aislados

mostró que la susceptibilidad reducida a FTC fue asociada con una sustitución en el gen de RT de VIH-1 en el codón 184 que resultó en una

Tenofovir Disoproxilo Fumarato: Se han seleccionado aislados de VIH-1 con susceptibilidad reducida a tenofovir en cultivos celulares. Estos

En sujetos sin experiencia en el tratamiento, aislados de 8/47 (17%) sujetos analizados desarrollaron la sustitución K65R en la rama de TDF

durante 144 semanas; 7 ocurrieron en las primeras 48 semanas de tratamiento y 1 a la Semana 96. En sujetos con experiencia en el amiento, 1,4,304, (5%) aislados de sujetos fallando TDF a la Semana 96 mostraron una susceptibilidar reducida por más de 1,4 veces medio 2,7) a tenofovir. El análisis genotípico de los aislados resistentes mostró una sustitución de aminoácidos K65 R en el RT de VIH-1.

virus expresaron una sustitución K65R en RT y mostraron una reducción de 2 a 4 veces en la susceptibilidad a tenofovir

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIPCIÓN Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar EMTRICITABINA y TENOFOVIR DISOPROXILO FUMARATO TABLETAS segura y efectivamente. Ver la información para prescripción completa para EMTRICITABINA y TENOFOVIR DISOPROXILO FUMARATO TABLETAS. EMTRICITABINA v TENOFOVIR DISOPROXILO FUMARATO tabletas, para uso oral

ADVERTENCIA: EXACERBACIÓN AGUDA POST-TRATAMIENTO DE HEPATITIS B V RIESGO DE RESISTENCIA AI EXPOSICIÓN AL VIH-1 (Prep) EN INFECCIÓN TEMPRANA CON VIH-1 NO DIAGNOSTICADA Se han reportado exacerbaciones agudas del virus hepatitis B (HBV) en pacientes infectados con HBV que ha descontinuado emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato. La función hepática debe ser monitoreada estrechamente en pacientes infectados con HBV que descontinúan emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. De ser apropiado, puede ser necesario el inicio de terapia anti-hepatitis B. (5.1) Emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato utilizado para PrEP de VIH-1 debe ser prescrito solamente a

individuos confirmados de ser VIH-negativos inmediatamente antes del uso inicial y periódican uso. Se han identificado variantes de VIH-1 resistentes al medicamento con el uso de emtricitabina y tenofovi proxilo fumarato para PrEP de VIH-1 después de infección aguda con VIH-1 no detectada. No inicio emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para PrEP si hay presencia de señales o síntomas de infección aguda con VIH a menos que se confirme el estatus negativo de la infección. (5.2) 05/2018

Indicaciones y Uso Tratamiento de Infección con VIH-1 (1.1) Profilaxis pre-exposición (PrEP) al VIH-1 (1.2) Dosificación v Administración Pruebas antes del inicio de Emtricitabina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato Tabletas para el 05/2018 Tratamiento de infección con VIH-1 o PrEP al VIH-1 (2.1) Detección del VIH-1 para Individuos Recibiendo Emtricitabina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato abletas para PrEP al VIH-1 (2.2) Dosis Recomendada para PrEP al VIH-1 (2.5) 05/2018 Advertencias y Precauciones Exacerbación Aguda Severa de Hepatitis B en pacientes con Infección con HBV (5.1) Manejo Comprensivo para Reducir el Riesgo de Contagio con VIH-1 y Desarrollo del Resistencia al NUI-1 Cuando Emtricitabina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato es utilizado para PrEP al VIH-1 (5.2) Nueva Aparición o Empeoramiento de Insuficiencia Renal (5.3) 05/2018 Riesgo de Reacciones Adversas por Interacciones Medicamentosas (5.7) 05/2018

Emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato tabletas es una combinación de dos medicamentos de emtricitabina (FTC) y tenofovir disoproxilo fumarato (TDF), ambos inhibidores análogos nucleósidos de transcriptasa inversa, y está indicado: • En combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de infección con VIH-1 en adultos y pacientes • En combinación con prácticas de sexo seguro para profilaxis pre-exposición (PrEP) para reducir el riesgo de VIH-1 adquirido

sexualmente en adultos en riesgo y adolescentes pesando al menos 35 kg. (1.2)

.....DOSIS Y ADMINISTRACIÓN... Pruebas: Evalúe para infección con el virus hepatitis B antes de o al iniciar emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato Labletas. Antes del inicio y durante el uso de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato tabletas, en un cronograma clínicamente apropiado, evalúe la creatinina sérica, la depuración estimada de creatinina, glucosa en orina y proteína en orina en todos los pacientes. En pacientes con enfermedad renal crónica, evalúe también el fósforo sérico. (2.1) Detección del VIH-1: Evalúe a todos los pacientes para infección con VIH-1 antes de iniciar emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato tabletas para PrEP de VIH-1 y al menos una vez cada 3 meses mientras toma emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato tabletas, (2,2) Tratamiento de Infección con VIH-1

• Dosis recomendada en pacientes adultos y pediátricos pesando al menos 35 kg: Una tableta de emtricitabina y tenofovi disoproxilo fumarato (conteniendo 200 mg de FTC y 300 mg de TDF) una vez al día tomada oralmente con o sin alimentos. (2.3) Dosis recomendada en pacientes pediátricos pesando al menos 17 kg: Una tableta de potencia baja de emtricitabina y tenofovi disoproxilo fumarato (100 mg/150 mg, 133 mg/200 mg o 167 mg/250 mg en base al peso corporal) una vez al día tomada

INFORMACIÓN PARA PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO* ADVERTENCIA: EXACERBACIÓN AGUDA POST-TRATAMIENTO DE HEPATITIS B V RIESGO DE RESISTENCIA AL EXPOSICIÓN AL VIH-1 (Prep) EN INFECCIÓN TEMPRANA CON VIH-1 NO DIAGNOSTICADA

1 INDICACIONES Y USO 1.1 Tratamiento de Infección con VIH-1

1.2 Profilaxis Pre-Exposición (PrEP) al VIH-1 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Pruebas Antes del inicio de Emtricitabina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato Tabletas para el Tratamiento de Infección 2.2 Detección de VIH-1 para Individuos Recibiendo Emtricitabina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato Tabletas para PrEP de

2.3 Dosis Recomendada para el Tratamiento de Infección con VIH-1 en Pacientes Adultos y Pediátricos Pesando al Menos 10 SOBREDOSIS

Capaces de Tragar una Tableta 2.5 Dosis Recomendada para PrEP al VIH-1 2.6 Aiuste de la Dosis en Pacientes con Insuficiencia Renal

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIAS 4 CONTRAINDICACIONES

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.2 Manejo Comprensivo para Reducir el Riesgo de Adquisición del VIH-1 y Desarrollo de Resistencia del VIH-1 Cuando Emtricitabina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato es Utilizado para PrEP del VIH-1.

5.3 Nueva Aparición o Empeoramiento de la Insuficiencia Renal 5.4 Síndrome de Reconstitución Inmune 5.5 Pérdida Ósea y Defectos de Mineralización

5.6 Acidosis Láctica/Hepatomegalia Severa con Esteatosis 5.7 Riesno de Reacciones Adversas Derivadas de Interacciones Medicamentosas

6 REACCIONES ADVERSAS INFORMACIÓN PARA PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: EXACERBACIÓN AGUDA POST-TRATAMIENTO DE HEPATITIS B V RIESGO DE RESISTENCIA AL

MEDICAMENTO CON EL USO DE EMTRICITABINA Y TENOFOVIR DISOPROXILO FUN Exposición al VII-1 (P-EP) en infección temprana con VII-1 no diagnosticada iones agudas del virus hepatitis B (HBV) en pacientes infectados con HBV que han des emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato. La función hepática debe ser monitoreada estrechamente en paciente infectados con HBV que descontinúan emricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. De ser apropiado, puede ser neci el inicio de terapia anti-hepatitis B./ver Advertencias y Precauciones (5.1)/. Emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato utilizado para PrEP de VIH-1 debe ser prescrito solamente a indiv confirmados de ser VIH-negativos inmediatamente antes del uso inicial y periódicamente durante el uso. Se han identificad variantes de VIH-1 resistentes al medicamento con el uso de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para PrEP de VIH después de infección aguda con VIH-1 no detectada. No inicie emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para PrEP s is de infección aguda con VIH a menos que se confirme el estatus negativo de la infección

INDICACIONES Y USO 1.1 Tratamiento de Infección con VIH-1

Emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato tabletas está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección con VIH-1 en pacientes adultos y pediátricos pesando al menos 17 kg/ver Estudios Clínicos (14)]. 1.2 Profilaxis Pre-Exposición al VIH-1 (PrEP) Emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato tabletas está indicado en combinación con prácticas de sexo seguro para profilaxis pre-exposición (PrEP) nara reducir el riesdo de VIH-1 adquirido sexualmente en adultos y adolescentes en riesgo pesando al menos 35 kg. Los individuos debei

 Si hay presencia de síntomas clínicos consistentes con infección viral aguda y se sospecha exposición reciente (< 1 mes), retrase el inicio de PrEP por al menos un mes y reconfirme el estatus de VIH-1 o utilice una prueba autorizada por la FDA como una ayuda en el diagnóstico de la infección con VIH-1, incluyendo infección aguda o primaria con VIH-1 (ver Advertencias y Prezauciones (5.2), Uso en Poblaciones Específicas (8.4) y Estudios Clínicos (14.3, 14.4). Cuando considere emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato tabletas para PrEP al VIH-1, los factores que ayudan a identificar los individuos en riesao pueden incluir:

 Tiene pareja(s) conocidas de estar infectadas con VIH-1, o · Se involucra en actividades sexuales dentro de un área o red social de alta prevalencia y tiene factores de riesgo adicionales para adquisición del VIH-1, como ser: Uso inconsistente o no uso de condón

 Diagnóstico de infecciones de transmisión sexual Intercambio de sexo por bienes (como dinero, alimentos, asilo o drogas)

Uso de drogas ilícitas o dependencia al alcohol

2.6 Ajuste de la Dosis en Pacientes con Insuficiencia Renal

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIAS

 Pareja(s) con estatus desconocido del VIH-1 con cualquiera de los factores antes listados 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN 2.1 Pruebas Previas al Inicio de Emtricitabina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato Tabletas para el Tratamiento de

Antes de o cuando inicie emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato tabletas, evalúe a los pacientes para infección con el virus de hepatitis B Antes del inicio y durante el uso de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato tabletas, en un cronograma clínicamente apropiado, evalúe creatinina sérica, depuración estimada de creatinina, glucosa en orina y proteína en orina en todos los pacientes. En los pacientes con enfermedad renal crónica, evalúe también el fósforo sérico (ver Advertencias y Precauciones (5.3)).

2.2 Detección del VIH-1 para Individuos que Reciben Emtricitabina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato tabletas y al menos una vez cada 3 meses mientras toma emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato tabletas [ver Indicaciones y Uso (1.2), Contraindicaciones (4) y Advertencias y Precauciones (5.2)]. 2.3 Dosis Recomendada para el Tratamiento de Infección con VIH-1 en Pacientes Adultos y Pediátricos Pesando Emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato tabletas es un producto combinado a dosis fija de dos medicamentos conteniendo emtricitabina (FTC) y tendrovir disoproxilo fumarato (TDF). La dosis recomendada de emtricitabina y tendrovir disoproxilo fumarato tabletas en paciente adultos y pediátricos pesando al menos 35 kg es una tableta (conteniendo 200 mg de FTC y 300 mg de TDF) una vez al día tomada oralmente cor

17 kg y Capaces de Tragar una Tableta pueden tragar una tableta se presenta en la Tabla 1. Las tabletas deben ser tomadas una vez al día con o sin alimentos. El peso debe ser Tabla 1 Dosificación para el Tratamiento de Infección con VIH-1 en Pacientes Pediátricos Pesando 17 kg a menos de 35 kg Disoproxilo Fumarato Tabletas (FTC/TDF)

17 a menos de 22 Una tableta de 100 mg/150 mg una vez al día 22 a menos de 28 Una tableta de 133 mg/200 mg una vez al día 28 a menos de 35 Una tableta de 167 mg/250 mg una vez al día 2.5 Dosis Recomendada para PrEP al VIH-1 una tableta (conteniendo 200 mg de FTC y 300 mg de TDF) una vez al día tomada oralmente con o sin alimentos (ver Farmacología Clínica

La Tabla 2 muestra el ajuste del intervalo de dosificación para pacientes con insuficiencia renal. No es necesario ajustar la dosis en paciente: infectados con VIH-1 con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50 a 80 mL/min). La seguridad y eficacia de las recomenda ajuste al intervalo de dosificación en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 a 49 mt./min) no ha sido evaluad: clínicamente; por lo tanto, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben monitorearse estrechamente en estos pacientes /ve

Tabla 2 Ajuste del Intervalo de Dosificación para Pacientes Adultos Infectados con VIH-1 con Depuración de Creatinina

30 to 49 (Including Patients Requiring Hemodialysis) ≥50 Intervalo de Dosificación Cada 24 horas Cada 48 horas No se recomienda Emtricitabina y Tenofovi disoproxilo fumarato

Calculado utilizando peso corporal ideal (magro) PrEP al VIH-1 Emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato tabletas para PrEP al VIH-1 no está recomendado en individuos no infectados con el VIH-1 con depuración de creatinina estimada por debajo de 60 mL/min/ver Advertencias y Precauciones (5.3)/. Si se observa una reducción en la depuración estimada de creatinina en individuos no infectados mientras utilizan emtricitabina y ten disoproxilo fumarato tabletas para PrEP al VIH-1, evalúe las causas potenciales y re-evalúe los riesgos y beneficios potenciales del uso

tenofovir disoproxilo fumarato (que es equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxilo). Son tabletas con recubrimiento pelicular azules, con forma de cápsula, grabadas con 'H' en un lado y '124' en el otro la 4 CONTRAINDICACIONES Emtricitabina y tenofovir disonroxilo fumarato tabletas para PrEP del VIH-1 están contraindicadas en individuos con estatus desconocido o

Emtricitabina y Tenofovir disoproxilo fumarato está disponible como tabletas. Cada tableta contiene 200 mg de emtricitabina y 300 mg de

nositivo de VIH-1 /ver Advertencias y Precauciones (5.2)]. 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES 5.1 Exacerbación Aguda Severa de Henatitis B en Pacientes Infectados con HBV

Todos los pacientes deben ser evaluados para la presencia del virus de hepatitis B (HBV) crónico antes o cuando se inicie el tratamiento con Se han observado exacerbaciones agudas severas de hepatitis B (p.ej. descompensación hepática e insuficiencia hepática) en pacientes infectados con HBV que han descontinuado entricitábina y tenofovir disoproxilo fumarato. Los pacientes infectados con HBV que descontinúan entricitábina y tenofovir disoproxilo fumarato. Los pacientes infectados con HBV que descontinúan entricitábina y tenofovir disoproxilo fumarato deben ser monitoreados estrechamente con seguimiento tanto clínico como de laboratorio por al menos varios meses después de detener el tratamiento. De ser apropiado, puede ser necesario el inicio de la terapia anti-hepatitis B,

especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, debido a que la exacerbación post-tratamiento de hepatitis puede conducir a la descompensación hepática en insuficiencia hepática. Se debe ofrecer vacunación a los individuos no infectados con HBV. 5.2 Manejo Comprensivo para Reducir el Riesgo de Adquirir VIH-1 y Desarrollo de Resistencia del VIH-1 Cuando Emtricitabina y Tenofovir Disonrovilo Fumarato es Utilizado para PrFP al VIH-1 Utilice emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para PrEP al VIH-1 solo como una parte de una estrategia de prevención comprensiva que incluye otras medidas de prevención, como prácticas de sexo seguro, debido a que emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato no es siempre efectivo en la prevención de la adquisición del VIH-1 (ver Estudios Clínicos (14.3 y 14.4)). • Aconseje a los individuos no infectados sobre prácticas de sexo seguro que incluyen el uso consistente y correcto de condone conocimiento de su estatus de VIH-1 y el de sus parejas, la importancia de la supresión virológica en sus parejas con VIH-1 y las pruebas regulares para otras infecciones transmitidas sexualmente que pueden facilitar la transmisión del VIH-1 (como sífilis, clamidia y gonorrea). Informe a los individuos no infectados acerca de y apoye sus esfuerzos en la reducción del comportamiento sexual de riesgo.

Utilice emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para reducir el riesgo de adquisición del VIH-1 solo en individuos confirmados de ser VIH-negativo. Las sustituciones de resistencia del VIH-1 pueden surgir en individuos infectados con VIH-1 no detectado que toman solamente emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato, debido a que emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato solos no constituyen un régimen completo para el tratamiento del VIH-1 (ver Microbiología (12.4)); por lo tanto, se debe tener precaución para minimizar la exposición al Varias pruebas para el VIH-1, como las pruebas r\u00e1oidas, detectan anticuerpos anti-VIH y pueden no identificar el VIH-1 durante la etapa aguda de infección. Antes de iniciar emtricitabina y tendovir disoproxilo fumarato para PETP al VIH-1, evalúe a los individuos seronegativo para señales o síntomas actuales o recientes consistentes con infecciones virales agudas (p.ej., fiebre, fatiga, mialgia, erupciones cutáneas) y consulte sobre eventos de exposición potenciales (p.ej., sexo sin protección o condones rotos durante el sex

que nuedan haber ocurrido durante el último mes. Si hay presencia de síntomas clínicos consistentes con infección viral aguda y se sospechan exposiciones recientes (< 1 mes), retrase el inicio de PrEP al VIH-1 por al menos un mes y reconfirme el estatus de VIH-1 o utilice una prueba aprobada o autorizada por la FDA como una stico de la infección con VIH-1, incluyendo infección aguda o primaria con VIH-1 Mientras se utilice emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para PrEP al VIH-1, las pruebas de detección del VIH-1 deben ser repetidas al mentas se d'une seus, y tras el diagnóstico de cualquier infección de transmisón sexual. Algunos individuos, como los adolesce beneficiarse de visitas y consejo más frecuentes /ver Uso en Poblaciones Específicas (8.4!). Si una prueba de detección indica una infección posible con VIH-1, o si se desarrollan síntomas 1 después de un evento de exposición potencial, convierta el régimen de PrEP al VIH-1 a un régimen de tratamiento del VIH hasta que se con el estatus negativo de la infección utilizando una prueba aprobada o autorizada por la FDA como una ayuda en el diagnóstico del VIH-1, Aconseje a los individuos no infectados a adherirse estrictamente al cronograma de dosificación recomendado de emtricitabina y tenofovi

disoproxilo fumarato. La efectividad de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato en la reducción del riesgo de adquisición del VIH-1 se correlaciona fuertemente con la adherencia, demostrado por niveles medibles del medicamento en pruebas clínicas (ver Uso en Poblaciones Específicas (8.4), Microbiología (12.4) y Estudios Clínicos (14.3 y 14.4)). 5.3 Nueva Aparición o Empeoramiento de la Insuficiencia Rena Emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato son eliminados primariamente por los riñones. La insuficiencia renal, incluyendo casos de insuficiencia renal aguda y sindrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia severa), ha sido reportada con el uso de TDF, un componente de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato tabletas (ver Reacciones Adversas (6.2)). Antes del inicio y durante el uso de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato, en un cronograma clínica sérica, depuración estimada de creatinina, glucosa en orina y proteína en orina en todos los pacientes. En pacientes con enfermedad renal Emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato deben evitarse con el uso concurrente o reciente de un agente nefrotóxico (p.ej., dosis altas o multiples de medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES) / ver Interacciones Medicamentosas (77.11). So han reportado casos de insuficiencia renal aguda después del inicio de dosis altas o múltiples de AINES en pacientes infectados con VIH con factores de riesgo para disfunción renal que aparentaron ser estables en TDF. Algunos pacientes requirieron hospitalización y terapia de reemplazo renal. De ser necesario, se deben considerar alternativas a los AINES en pacientes en riesgo para disfunción renal.

El dolor óseo persistente o empeorando, dolor en las extremidades, fracturas y/o dolor muscular o debilidad pueden ser manifestaciones de tubulopatía renal proximal y deben provocar una evaluación de la función renal en pacientes en riesgo de disfunción renal. Tratamiento de Infección con VIH-1 en todos los pacientes con depuración de creatinina estimada de 30 a 49 mL/min (ver Dosificación y Administración (2.6)). No hay datos de seguridad y eficacia disponibles en pacientes con insuficiencia renal que recibieron emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato utilizando

seguriada y encaca asponiares en pacientes con insunicenca reina que recureon en instructadina y tenición asporante aportamente curriario estas lineamientos de dosificación, por lo que el beneficio potencial de la teraja con entricitabina y tenofovir disopraxilo fumarato debe ser evaluado contra el riesgo potencial de toxicidad renal. Emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato no es recomendado en pacientes con Emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para PrEP al VIH-1 no es recomendado en individuos no infectados con depuración de creatinina estimada menor que 60 mL/min. Si se observa una reducción en la depuración de creatinina estimada mientras se utiliza emtricitabina

tenofovir disoproxilo fumarato para PrEP al VIH-1, evalúe las causas potenciales y re-evalúe los riesgos y beneficios potenciales del uso ntinuado (ver Dosificación y Administración (2.6)) 5.4 Síndrome de Reconstitución Inmune El síndrome de reconstitución inmune ha sido reportado en pacientes infectados con VIH-1 tratados con terapia antirretroviral combinada incluyendo emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes

infectados con VIH-1 cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas ind residuales (como infección con Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jirovecií [PCP] o tuberculosis), qu

• Depuración de creatinina (CrCL) 30 a 49 mL/min: 1 tableta cada 48 horas (2.6) CrCl por debajo de 30 mL/min o hemodiálisis: No se recomienda emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato. (2.6) Profilaxis Pre-Exposición (PrEP) al VIH-1

Dosis recomendada en pacientes adultos infectados con VIH-1 con deterioro renal:

 La dosis recomendada en adultos y adolescentes no infectados con VIH-1 pesando al menos 35 kg: Una tableta de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato (conteniendo 200 mg de FTC y 300 mg de TDF) una vez al día tomada oralmente con o sin alimentos. (2,5) Dosis recomendada en individuos no infectados con VIH con deterioro renal; emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato no

-----FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIAS---Tabletas: 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir disoproxilo fumarato, respectivamente. (3)CONTRAINDICACIONES....

Emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato tabletas para PrEP de VIH-1 está contraindicado en individuos con estatus desconocido o positivo de VIH-1. (4)ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES....

Manejo comprensivo para reducir el riesgo de adquisición del VIH-1: Utilice como una parte de una estrategia de prevención comprensiva, incluyendo otras medidas de prevención; adherirse estrictamente al cronograma de dosificación. (5.2) Maneio para reducir el riesgo de adquisición de resistencia al medicamento del VIH-1; referirse a la información para Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal: Puede incluir insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi. Evite nistrar emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato con el uso concurrente o reciente de n Síndrome de reconstitución inmune: Puede necesitar evaluación y tratamiento adicional. (5.4)

Reducciones en la densidad mineral ósea (BMD): Considere la evaluación de la BMD en pacientes con un historial de fracturas patológicas u otros factores de riesgo para osteoporosis o pérdida ósea. (5.5) Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis: Descontinúe el tratamiento en pacientes que desarrollan síntomas o hallazgos de laboratorio sugestivos de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada. (5.6) -----REACCIONES ADVERSAS----En pacientes infectados con VIH-1, las reacciones adversas más comunes (incidencia igual o mayor que 10%) son diarrea,

En paucetres miestaudo con TITI, nas reactiones autres as mas curinnes ginaciencia rigual o mayor que 10 // 3 m unitea, náusea, fatiga, cefalea, mareo, depresión, insomnio, sueños a anormales y erupciones. (6.1)

En pacientes adultos no infectados con VIH-1 en pruebas PrEP, las reacciones adversas que fueron reportadas por más de 2% de los sujetos de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato y más frecuentemente que en los sujetos de placebo fueron Para reportar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, contacte a Hetero Labs Limited al 1-866-495-1995INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS....

Tenofovir disoproxilo fumarato incrementa las concentraciones de didanosina. Es necesario reducir la dosis y el monitoreo estrecho para toxicidad de didanosina. (7.2) La coadministración reduce las concentraciones de atazanavir. Cuando se co-administre con emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato, utilice atazanavir dado con ritonavir. (7.2) La coadministración de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato con ciertos inhibidores de proteasa de VIH-1 o ciertos medicamentos para tratar HCV incrementa las concentraciones de tenofovir. Monitoree para evidencia de toxicidad de

Consulte la Información para Prescripción Completa antes y durante el tratamiento para interacciones medicamentosasUSO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS..... $Lactancia: Se\ debe\ instruir\ a\ las\ mujeres\ infectadas\ con\ VIH-1\ o\ sospechos as\ de\ haber\ adquirido\ infecci\'on\ con\ VIH-1\ a\ no\ amamantar.\ (8.2)$

6.1 Experiencia en Pruebas Clínicas 6.2 Evneriencia Post-Comercialización INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Medicamentos que Afectan la Función Renal 7.2 Interacciones Establecidas y Otras Potencialmente Significativas USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Ver 17 para la INFORMACIÓN DE CONSEJO A PACIENTES y Guía de Medicación

8.4 Uso Pediátrico 8.5 Uso Geriátrico 8.6 Insuficiencia Renal

11 DESCRIPCIÓN idada para el Tratamiento de Infección con VIH-1 en Pacientes Pediátricos Pesando al Menos 17 kg y 12 FARMACDI OGÍA 12.1 Mecanismo de Acción

12.3 Farmacocinéticas 12.4 Microbiología

5.5 Pérdida Ósea y Defectos de Mineralizació

13 TOXICOLOGÍA NO-CLÍNICA 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad 13.2 Toxicología y/o Farmacología en Animales 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Visión General de las Pruebas Clínicas 14.2 Resultados de Pruebas Clínicas para el Tratamiento del VIH-1: Estudio 934 14.3 Resultados de Pruebas Clínicas para PrEP al VIH-1: iPrEx

14.4 Resultados de Pruebas Clínicas para PrEP al VIH-1: Partners PrEP 16 CÓMO ES SUMINISTRADO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

17 INFORMACIÓN DE CONSEJO A LOS PACIENTES

En pruebas clínicas en adultos infectados con VIH-1 y en una prueba clínica de individuos no infectados con VIH-1. TDF (un componente de proxilo fumarato tabletas) fue asociado con reducciones ligeramente mayores en la densid es bioquímicos del metabolismo óseo, sugiriendo recambio óseo incrementado con relación Reacciones Adversas (6.1)]. Los niveles séricos de la hormona paratiroides y los niveles de Vitamina D 1,25 también fueron más altos en los sujetos recibiendo TDF. Se condujeron pruebas clínicas evaluando TDF en sujetos pediátricos y adolescentes. Bajo circunstancias normales, la BMD incrementa rápidamente en los pacientes pediátricos. En sujetos infectados con VIH-1 con edades de 2 años a menos de 18 años, los efectos óseos fueror rapidamente en los pedicientes pediatricos. En siguios menciados con 11 forneados de 2 años a menso se to dinos, los efectos osses uselos militares a los observados en los sujetos adultos y sugieren recambió dese incrementado. El aumento de BMD del cuerpo total fue menor en los sujetos pediátricos infectados con VIH-1 tratados con TDF en comparación con los grupos de control. Se observaron tendencias similares en sujetos adolescentes con edades de 12 años a menos de 18 años tratados para hepatitis B crónica. En todas las pruebas pediátricas, el

Se desconocen los efectos de los cambios en la BMD y en los marcadores bioquímicos asociados con TDF en la salud ósea a largo plazo y en el riesgo futuro de fracturas. Se debe considerar la evaluación de la BMD para pacientes adultos y pediátricos con un historial de fracturas patológicas u otros factores de riesgo para osteoporosis o pérdida ósea. Aunque los efectos de la suplementación con calcio y vitamina D no estudiados, dicha suplementación puede ser beneficiosa. Si se sospechan anormalidades óseas, se debe obtener la consulta adecuad Defectos de Mineralización ossos de desceniadad a sociación un unique la reina planta, maniferante como un como a sociación un unique continua de las fracturas, han sido reportados en asociación con el uso de DTD (ver Reacciones Adversas (6.1)). También se ha reportado artralgia y dolor o debilidad muscular en casos de tubulopatía renal proximal. Se debe considerar hipofosfatemia y osteomalacia secundarios a la tubulopatía renal

proximal en pacientes en riesgo de disfunción renal que presentan síntomas óseos o musculares persistentes o empeorando mientras reciben productos que contienen TDF (ver Advertencias y Precauciones (5.3)). 5.6 Acidosis Láctica/Hepatomegalia Severa con Esteatosis Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, han sido reportados con el uso de análogos nucleósidos incluyendo FTC y TDF, componentes de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato tabletas, solos o en combinación con otros antirretrovirales. El tratamiento con emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato debe suspenderse en cualquier paciente o individuo no infectado que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que puede incluir

atomegalia severa y esteatosis aun en la ausencia de elevaciones marcadas de transaminasa El uso concomitante de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato y otros medicamentos puede resultar en interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden conducir a reacciones adversas clínicamente significativas de exposiciones mayores de medicamentos concomitantes [ver Interacciones Medicamentosas (7.2)]. Ver la Tabla 7 para los pasos para prevenir o manejar estas interacciones medicamentosas significativas posibles y conocidas, incluyendo recomendaciones de dosificación. Considere el potencial para interacciones medicamentosas antes de y durante la terapia con emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato; revise las medicaciones concomitantes durante la terapia con emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato, y

6 REACCIONES ADVERSAS Las siguientes reacciones adversas se discuten en otras secciones del etiquetado Exacerbaciones Agudas de Hepatitis B en Pacientes Infectados con HBV (ver Advertencias y Precauciones (5.1)/.

Nueva Aparición o Empeoramiento de la Insuficiencia Renal (ver Advertencias y Precauciones (5.3)). Síndrome de Reconstitución Inmune (ver Advertencias y Precauciones (5.4)). Defectos de Pérdida Ósea y Mineralización (ver Advertencias y Precauciones (5.5)).

6.1 Experiencia en Pruebas Clínicas Debido a que las pruebas clínicas son conducidas bajo condiciones ampliamente variantes, las tasas de reacciones adversas observadas en las pruebas clínicas de un producto no pueden compararse directamente con las tasas en las pruebas clínicas de otro medicamento, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica. $\underline{Reacciones\,Adversas\,de\,la\,Experiencia\,en\,Pruebas\,Clínicas\,en\,Sujetos\,Infectados\,con\,VIH-1}$

En el Estudio 934, 511 sujetos sin experiencia antirretroviral recibieron efavirenz (EFV) administrado en combinación con FTC + TDF (N = 257) o vudina (3TC) (N = 254) por 144 semanas. Las reacciones adversas más comunes (incidencia igual o mayor que 10%, todos los grados) incluyen diarrea, náusea, fatiga, cefalea, mareo, depresión, insomnio, sueños anormales y erupciones. La tabla 3 muestra las eacciones adversas emergentes del tratamiento (Grados 2 a 4) ocurriendo en igual o mayor que 5% de los sujetos tratados en cualquier grupo de Decoloración de la piel, manifestada por hiperpigmentación, ocurrió en 3% de los sujetos tomando FTC+TDF, y fue generalmente leve y

Tabla 3 Reacciones Adversas³ Seleccionadas (Grados 2 a 4) Reportadas en ≥ 5% en Cualquier Grupo de Tratamiento en el Estudio 934 (0 a 144 Semanas FTC+TDF+EFV^b AZT/3TC+EFV

	TIONIE TELE			
	N=257	N=254		
Fatiga	9%	8%		
Depresión	9%	7%		
Náusea	9%	7%		
Diarrea	9%	5%		
Mareo	8%	7%		
Infecciones del tracto respiratorio superior	8%	5%		
Sinusitis	8%	4%		
Eventos de erupcionesP°	7%	9%		
Cefalea	6%	5%		
Insomnio	5%	7%		
Nasofaringitis	5%	3%		
Vómito	2%	5%		
a Las frocuencias de las reacciones advers	as so hasan on todos los eventos adversos	omorgantos del tratamiento, sin importar		

relación con el medicamento de estudio De las Semanas 96 a 144 de la prueba, los sujetos recibieron emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato con efavirenz en

Los eventos de erupciones incluyen erupciones, erupción exfoliativa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculo-Anormalidades de Laboratorio: Las anormalidades de laboratorio observadas en esta prueba fueron generalmente consistentes con las vistas en ras pruebas de TDF y/o FTC (Tabla 4).

Tabla 4 Anormalidades de Laboratorio Significativas reportadas en ≥ 1% de los Sujetos en Cualquier Grupo de Tratamiento

en el Estudio 934 (Semanas 0 a 144)

Hematuria (> 75 RBC/HPF)

Triglicéridos en Avunas (> 750 mg/dL)

Glucosuria (≥3+)

Neutrófilos (< 750/mm

FTC+TDF+EFV AZT/3TC+EFV N = 257N = 25426% Colesterol en Avunas (>240 mg/dL) (F: >845 U/L) Amilasa Sérica (> 175 U/L) Fosfatasa Alcalina (> 550 U/L) $(M \cdot > 180 \text{ H/L})$ (F: > 170 U/L) $(M \cdot > 215 | II/I)$ Hemoglobina (< 8 mg/dL) Hiperglucemia (> 250 mg/dL) 2% 1%

De las Semanas 96 a 144 de la prueba, los sujetos recibieron emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato con efavirenz en lugar de Pruebas Clínicas en Suietos Pediátricos Emtricitabina: En adición a las reacciones adversas reportadas en adultos, anemia e hipernigmentación fueron observados en 7% y 32%. respectivamente, de los sujetos pediátricos (3 meses a menos de 18 años de edad) que recibieron tratamiento con FTC en la más grande de dos pruebas pediátricas no controladas a etiqueta abierta (N – 116). Teneforir Disoproxilo Fumarato: En pruebas clínicas pediátricas (Estudios 352 y 321) conducidas en 184 sujetos infectados con VIH-1 de 2 a menos de 18 años de edad, las reacciones adversas observadas en los sujetos pediátricos que recibieron tratamiento con TDF fueron consistentes con las observadas en pruebas clínicas de TDF en adultos.

3%

< 1%

4%

2%

8.5 Uso Geriátrico

ser eliminado por diálisis peritoneal.

En el Estudio 352 (2 a menos de 12 años de edad), 89 sujetos pediátricos recibieron TDF por una exposición promedio de 104 semanas. De 4 sujetos descontinuaron la prueba debido a reacciones adversas consistentes con tubulopatía renal proximal. Tres de estos 4 sujetos taron hinofosfatemia y tuvieron reducciones en la calificación-7 de BMD cornoral total o esninal *(ver Advertencias y Precauciones (5.5)*/ El aumento de BMD corporal total a la Semana 48 fue menor en el grupo de TDF en comparación con los grupos de tratamiento de estavudina (d4T) o zidovudina (AZT). La tasa media de aumento de BMD en la espina lumbar fue similar entre los grupos de tratamiento. Un sujeto tratado con TDF y ninguno de los sujetos tratados con d4T o AZT experimentaron pérdida significativa (mayor que 4%) de la BMD de la espina lumbar a la Semana 48. Los cambios desde la línea base en las calificaciones-Z de BMD fueron –0,012 para la espina lumbar y –0,338 para el cuerpo total en los 64 sujetos que fueron tratados con TDE nor 96 semanas En el Estudio 321 (12 a menos de 18 años de edad). Ja tasa media de aumento de BMD a la Semana 48 fue menor en el grupo de tratamiento de To Fe no comparación con el grupo de placebo. Se issujetos tratados con TDF y un sujeto tratados con placebo turiscen pérdida de BMD de la espina lumbar significativa (mayor que 4%) a la Semana 48. Los cambios desde la línea base en las calificaciones-Z de BMD fueron –0,341 para la espina lumbar y –0,458 para el cuerpo total en los 28 sujetos que fueron tratados con TDF por 96 semanas. En ambas pruebas, el crecimiento esquelético (altura) aparentó no ser afectado

 $\underline{\textbf{Reacciones Adversas de la Experiencia de Pruebas Clínicas en Sujetos No Infectados Tomando Emtricitabina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato Clínicas en Sujetos No Infectados Tomando Emtricitabina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato Clínicas en Sujetos No Infectados Tomando Emtricitabina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato Clínicas en Sujetos No Infectados Tomando Emtricitabina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato Clínicas en Sujetos No Infectados Tomando Emtricitabina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato Clínicas en Sujetos No Infectados Tomando Emtricitabina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato Clínicas en Sujetos No Infectados Tomando Emtricitabina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato Clínicas en Sujetos No Infectados Tomando Emtricitabina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato Clínicas en Sujetos Clínicas en Sujetos$ El perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para PrEP al VIH-1 fue comparable al observado en pruebas clínicas de infectados con VIH-1 recibieron emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato una vez al día para PrEP al VIH-1. Los sujetos fueron seguidos poi un promedio de 71 semanas y 87 semanas respectivamente. La Tabla 5 muestra una lista de eventos adversos seleccionados que ocurrieron er

2% o más de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento en la prueba iPrEx, con una incidencia mayor que la de placebo Tabla 5 Eventos Adversos (Todos los Grados) Reportados en ≥ 2% en Cualquier Grupo de Tratamiento en la Prueba iPrEx y Mayor

4% 2% En la prueba Partners PrEP, la frecuencia de eventos adversos en el grupo de tratamiento de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato fue generalmente ya sea menor o igual que la del grupo de placebo. Anormalidades de Laboratorio: La Tabla 6 muestra una lista de anormalidades de laboratorio de Grados 2 a 4 observados en las pruebas iPrEx y creatinina sérica en comparación con ninguna descontinuación en el grupo de placebo. Un sujeto en la rama de emtricitabina y tenofovi disoproxilo fumarato de la prueba iPrEx descontinuó la prueba debido a un incremento en la creatinina sérica y otro sujeto descontinuó debido a fósforo sérico baio. Proteinuria de grado 2 a 3 (2 a 4+) y/o glucosuria (3+) ocurrieron en menos de 1% de los sujetos tratados con emtricitabina Anormalidades de Laboratorio (Grado de Toxicidad más Alto Reportado para Cada Sujeto) en la Prueba iPrEx y la

Prueba iPrEx Prueba Partners PrEP FTC/TDF (N = 1251) (N = 1248)(N = 1579)(N = 1584)Creatinina (> 1.4 x ULN) < 1% < 1%

Fósforo (< 2 mg/dL)	10%	8%	9%	9%
AST (> 2.6 x ULN)	5%	5%	< 1%	< 1%
ALT (> 2.6 x ULN)	7%	7%	< 1%	< 1%
Hemoglobina (< 9.4 mg/dL)	1%	2%	2%	2%
Neutrófilos (< 750/mm³)	< 1%	< 1%	5%	3%
. La calificación es según los criterios DAIC Cambios en la Densidad Mineral Ósea: En prueba iPrEx, un sub-estudio de 503 sujeto cadara total espina, estullo formaral y tros-	pruebas clínicas de ir s encontró cambios r	nedios desde la línea ba	se en BMD con un rango de	-0,4% a -1,0% a través de

mtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato versus 6% de los sujetos tratados con placebo perdieron al menos 5% de BMD en la espina urante el tratamiento. Se reportaron fracturas óseas en 1,7% del grupo de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato en comp 1,4% en el grupo de placebo. No se notó ninguaca correlación entre la BMD y las fracturas /uer Estudios Clínicos (14.3). La prueba Partners
PrEP encontró tasas similares de fracturas entre los grupos de tratamiento y de placebo (0,8% y 0,6% respectivamente); no se realizaron valuaciones de la BMD en esta prueba (ver Estudios Clínicos (14.4)). a prueba clínica de rama única a etiqueta abierta (ATN113), en la que 67 hombres adolescentes (15 a 18 años de edad) no infec

VIH-1 que tuvieron sexo con hombres recibieron emtricitabina y tenofovir disoproxifo fumarato una vez al día para Ptel a VIH-1, que fundad de emtricitabina y tenofovir disoproxifo fumarato na vez al día para Ptel a VIH-1, que perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir disoproxifo fumarato fue similar al observado en adultos. La duración promedio a la exposición de citabina v tenofovir disoproxilo fumarato fue 47 semanas /ver Uso en Poblaciones Específicas (8.4)). En la prueba ATN113, la BMD promedio incrementó desde la línea base a la Semana 48 + 2,58% para la espina lumbar y + 0,72% para el cuerpo otal. Un sujeto tuvo una pérdida significativa (igual o mayor que 4%) en la BMD del cuerpo total a la Semana 24. Los cambios promedio desde total. On supero two una perunda significativa fuguar o maryor que $4\pi_0$ en la bivid del cuerpo total a la Seminal 24. Los calinos primiendo desde sono la scalificaciones? de la BMD desde la línea base fueron 0,0 para la espina lumbar γ =0,2 para el cuerpo total a la Semana 48. Tres sujetos mostraron un emperamiento (cambio desde > 2 a ≤ 2) desde la línea base en sus calificaciones? de la BMD de la espina lumbar o corporal total a la Semana 24 o 48. Sin embargo, la interpretación de estos datos puede limitarse por la baja tasa de adherencia a emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato a la Semana 48. 6.2 Experiencia Post-Comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post-aprobación de TDF. No se han identificado reacciones adversas adicionales durante el uso post-aprobación de FTC. Debido a que las reacciones post-comercialización son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al

Trastornos del Sistema Inmune Reacciones alérnicas incluvendo anninedema Trastornos del Metabolismo y Nutrición Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia

rastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales Trastornos Gastrointestinal

Pancreatitis, amilasa incrementada, dolor abdominal Trastornos Hepatobiliares Esteatosis hepática, hepatitis, enzimas hepáticas incrementadas (más comúnmente AST, ALT gamma GT) Trastornos de la Piel y de Tejidos Subcutáneos

7.2 Interacciones Establecidas y Significativas

Trastornos Músculo-esqueléticos y de Tejidos Conectivos Rabdomiólisis, osteomalacia (manifestada como dolor óseo y que puede contribuir a fracturas), debilidad muscular, miopatía nsuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial ncluyendo casos agudos), diabetes insipidus nefrogénica, insuficiencia renal, creatinina incrementada, proteinuria, poliuri

Las siguientes reacciones adversas, listadas bajo los encabezados de los sistemas corporales anteriores, pueden ocurrir como consecuencia de patía renal proximal: rabdomiólisis, osteomalacia, hipopotasemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Medicamentos que Afectan la Función Renal FTC y tenofovir son excretados primariamente por los riñones por una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa /ver Farmacología Ellinica (12.3). No se han observado interacciones medicamento debido a competición para excreción para excreción renal; sin embargo, la coadministración de emtricitabina y tenefovir disoproxilo fumarato con medicamentos que son eliminados por secreción tubular activa puede incrementar las concentraciones de FTC, tenofovir y/o el medicamento coadministrado. Algunos ejemplos incluyen, pero no están limitados a, aciclovir, adefovir dipivoxil, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p.ej., gentamicina), y dosis altas o núltiples de AINES (ver Advertencias y Precauciones (5.3)). Los medicamentos que reducen la función renal pueden incrementar las

La Tabla 7 muestra un listado de interacciones medicamentosas establecidas o clínicamente significativas. Las interacciones medicamentosas La rauna i interata un intatado de interciones insculamentosa estatuencias o directiones agumentosa, cas interactiones insculamentosa estatuencias officiales agumentos agumentos agumentos de descritas se basan en estudios conducidos y a sea con emtricitábina y tenofovir disoproxilo fumarato, los componentes de emtricitábina y tenofovir disoproxilo fumarato tabletas (FTC y TDF) como agentes individuales y/o en combinación, o son interacciones predichas que pueden ocurrir con emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato [ver Farmacología Clínica (12.3]].

Clase del Medicamento Concomitante: Nombre del Medicamento	Efecto en la Concentración	Comentario Clínico
NRTI: didanosina ^c	† didanosina	Los pacientes recibiendo entricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato y didanosina deben ser monitoreados estrechamente para reacciones adversas asociadas con didanosina. Descontinúe didanosina en pacientes que desarrollan reacciones adversas asociadas con didanosina. Las concentraciones más altas de didanosina pueden potenciar las reacciones adversas asociadas con didanosina, incluyendo pancreatitis y neuropatía. Se ha observado la supresión de los recuentos de células CD4+ en pacientes recibiendo TDF con didanosina 400 mg al día. En pacientes pesando más de 60 kg, reduzca la dosis de didanosina a 250 mg cuando es coadministrada con emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato. No hay datos disponibles para recomendar un ajuste de la dosis de didanosina para pacientes adultos o pediátricos pesando menos de 60 kg. Cuando son coadministrados, emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato y Videx EC pueden ser tomados bajo condiciones de ayuno o con una comida ligera (menos de 400 kcal, 20% grasa).
Inhibidores de Proteasa de VIH-1: atazanavir lopinavir/ritonavir atazanavir/ritonavir darunavir/ritonavir	↓ atazanavir ↑ tenofovir	Cuando es coadministrado con emtricitabina y tenofov disoproxilo fumarato, atazanavir 300 mg debe ser dado co ritonavir 100 mg. Monitoree a los pacientes recibiendo emtricitabina y tenofov disoproxilo fumarato concomitantemente con lopinavir/ritonavi atazanavir potenciado con ritonavir o darunavir potenciado cor ritonavir para reacciones adversas asociadas con TDF Descontinúe emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato e pacientes que desarrollan reacciones adversas asociadas con TDF.
Agentes Antivirales para Hepatitis C: sofosbuvir/velpatasvir ^s sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir ^s ledipasvir/sofosbuvir ^s	↑ tenofovir	Monitoree a los pacientes recibiendo emtricitabina y tenofov disoproxilo fumarato concomitantemente con EPCLUSA' (sofosbuvir/velpatasvir) o VOSEVI® (sofosbuvir/velpatasvir) o VOSEVI® (sofosbuvir/velpatasvir) o VOSEVI® (sofosbuvir/velpatasvir voxilaprevir) para reacciones adversas asociadas con TDF. Monitoree a los pacientes recibiendo emtricitabina y tenofovi disoproxilo fumarato concomitantemente con HARVONI (ledipasvir/sofosbuvir) sin una combinación de un inhibidor de proteasa de VIH-1/ritonavir o un inhibidor de protea

Esta tabla no es completamente inclusiva. ↑ = Incremento, ↓ = Reducción.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Registro de Exposición durante el Embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los resultados de los embarazos en mujeres expuestas a emtricitabina y oxilo fumarato durante el embarazo. Se alienta a los médicos a registrar a los pacientes llamando al Registro de Embarazo cor

Los datos sobre el uso de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato durante el embarazo de los estudios observacionales no han mostrado un riesgo incrementado para defectos de nacimiento mayores. Los datos disponibles del APR no muestran ningión incremento en el riesgo general de defectos de nacimiento mayores con exposición durante el primer trimestre para emtricitabina (FTD; 12,3%) o tenofrovir disoproxilo fumarato (TDF) (21%) en comparación con la tasa de fondo para defectos de nacimiento mayores de 2,7 en la población de referencia de EEUU del Programa de Atlanta Metropolitano de Defectos Congénitos (MACDP) (ver Datos). La tasa de abortos espontáneos para los medicamentos dividuales no se reporta en el APR. En la población general de EEUU, el riesgo de fondo estimado de abortos espontáneos para los medicamentos idinicamente reconocidos es 15 a 20%. En estudios reproductivos en animales, no se observaron efectos adversos del desarrollo cuando los componentes de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato tabletas fueron administrados por separado a dosis/exposiciones ≥ 60 (FTC), ≥ 14 (TDF) y 2,7 (tenofovir) veces las de la dosis diaria recomendada de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato (ver Datas). Consideraciones Clínicas

PrEP al VIH-1: Los estudios publicados indican un riesgo incrementado de infección con VIH-1 durante el embarazo y un riesgo incrementado de transmisión de madre a hijo durante la infección aguda con VIH-1. En mujeres en riesgo de adquirir VIH-1, se debe dar consideración a los métodos para prevenir la adquisición del VIH, incluyendo continuar o iniciar emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para PrEP al VIH-1,

Datos en Humanos

Emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para PrEP al VIH-1: En un estudio observacional basado en reportes prospectivos al APR, 78 nujeres VIH-seronegativas expuestas a emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato durante el embarazo dieron luz a infantes nacidos vivos sin malformaciones mayores. Todas con excepción de una fueron exposiciones durante el primer trimestre, y la duración promedio de la m marionizacións majores. Totas como excepción de na ruen de Aposicións un alte a pinner dimestre, y la culación pionieno sposición fue 10,5 semanas. No hubo ningún hallazgo de seguridad nuevo en las mujeres recibieno entrícitabina y tenofovir disop umarato para PrEP al VIH-1 en comparación con las mujeres infectadas con VIH-1 tratadas con otros medicamentos antirretrovirales. Emtricitabina: En base a reportes prospectivos al APR de 3,749 exposiciones a regímenes conteniendo FTC durante el embarazo resultando en nacimientos vivos (incluyendo 2,614 expuestos durante el primer trimestre y 1,135 expuestos durante el segundo/tercer trimestre), no hubo ngún incremento en los defectos de nacimiento mayores en general con FTC en comparación con la tasa de fondo de defectos de nacimiento de 2,7% en una población de referencia de EEUU del MACDP. La prevalencia de defectos de nacimiento mayores en los partos vivos fue 2,3% (IC 95%: 1,8% a 2,9%) con exposición durante el primer trimestre a regímenes conteniendo FTC y 2,1% (IC 95%: 1,4% a 3,1%) con expodurante el segundo/tercer trimestre a regímenes conteniendo FTC. Tenofovir Disoproxilo Fumarato: En base a reportes prospectivos del APR de 4,817 exposiciones a regimenes conteniendo TDF durante el embarazo resultando en nacimientos vivos (incluyendo 3,342 expuestos durante el primer trimestre y 1,475 expuestos durante el egundo/tercer trimestre), no hubo ningún incremento en los defectos de nacimiento mayores en general en comparación con la tasa de fondo de defectos de nacimiento de 2,7% en una población de referencia de EEUU del MACDP. La prevalencia de defectos de nacimiento n rtos vivos fue 2.3% (IC 95%: 1.8% a 2.8%) con exposición durante el primer trimestre a regímenes conteniendo TDF v 2.1% (IC 95%: 1.4% a 3,0%) con exposición durante el segundo/tercer trimestre a regímenes conteniendo TDF. Las limitaciones metodológicas del APR incluyen el uso de MACDP como el grupo comparador externo. La población del MACDP no es específica a la enfermedad, evalúa mujeres e infantes de un área geográfica limitada y no incluye los resultados para nacimientos que ocurrieron a < 20 riesgo incrementado para malformaciones mayores

nbarazadas hasta organogénesis (en los días de gestación 6 a 15, y 7 a 19 respectivamente). No se observaron efectos toxicológicos gnificativos en los estudios de toxicidad embrio/fetal realizados con FTC en ratones a exposiciones (AUC) aproximadamente 60 veces má altas y en conejos a aproximadamente 120 veces más altas que las exposiciones en humanos a la dosis diaria recomendada. En estudios de desarrollo pre/postnatal en ratones, FTC fue administrado oralmente a dosis de hasta 1,000 mg/kg/día; no se observaron efectos adve significativos relacionados directamente con el medicamento en las crías expuestas diariamente desde antes del nacimiento [in útero] has madurez sexual a exposiciones diarias (AUC) aproximadamente 60 veces más altas que las exposiciones en humanos a la dosis diaria Tenofovir Disoproxilo Fumarato: TDF fue administrado oralmente a ratas (a 0, 50, 150 o 450 mg/kg día) y conejas (a 0, 30, 100 o 300 mg/kg/día) embarazadas hasta organogénesis (en los días de gestación 7 a 17, y 6 a 18 respectivamente). No se observaron efectos toxicológicos significativos en los estudios de toxicidad embrio-fetal realizados con TDF en ratas a dosis de hasta 14 veces la dosis para humanos en base a comparaciones de área de superficie corporal. En estudios de desarrollo prelopostantal en ratas, TDF fue administrado oralmente hasta la lactancia a dosis de hasta 600 mg/kg/día; no se observaron efectos adversos en las crías a exposiciones a tenofovir aproximadamente 2.7 veces más altas que las exposiciones en humanos a la dosis diaria recomendada de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato.

Resumen del Riesgo los componentes de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato tabletas afectan la producción de leche o si tienen efectos en el niño ratamiento de Infección con VIH-Los Centros para Control y Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas con VIH-1 no amamanten a sus infantes para evitar el riesgo de la transmisión postnatal del VIH-1.

Debido al potencial para: (1) transmisión del VIH (en infantes VIH-negativos); (2) desarrollo de resistencia viral (en infantes VIH-positivos); y (3)

reacciones adversas en un infante amamantado similares a las observadas en adultos, instruya a las madres a no amamantar si están tomando

mtricitahina v tenofovir disonroxilo fumarato nara el tratamiento del VIH-1 PrEP al VIH-1: En mujeres no infectadas con VIH. los beneficios al desarrollo y la salud de la lactancia y la necesidad clínica de la madre nara emtricitabina y tenofovir disponsicio fumarato para PrFP al VIH-1 deben considerarse junto con cualquier efecto adverso notencial en el piño amamantado de

PrEP al VIH-1: En un estudio de 50 muieres lactantes que recibieron emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para PrEP al VIH-1 entre 1 y

24 semanas postgarto (promedio 13 semanas), después de 7 días de tratamiento, tenofovir que indetectable pene FTC fue detectable en el plasma de la mayoría de infantes. En estos infantes, la concentración plasmática promedio de FTC fue menor que 1% del Cmax de FTC observado en infantes infectados con VIH (de hasta 3 meses de edad) recibiendo la dosis terapéutica de FTC (3 mg/kg/día). No hubo eventos adversos serios. Dos infantes (4%) tuvieron un evento adverso de diarrea leve que fue resuelto. 8.4 Uso Pediátrico Tratamiento de Infección con VIH-1 No se han conducido pruebas clínicas pediátricas para evaluar la seguridad y eficacia de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarat en pacientes infectados con VIH-1. Los datos de las pruebas conducidas previamente con los productos farmacéuticos individuales, FTC y TDF, ueron utilizados para anovar recomendaciones de dosificación para emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato. Para información adiciona

nsulte la información para prescripción para EMTRIVA y VIREAD. Emtricitabina y tenofovir disonrovilo fumarato debe administrarse solamente a nacientes nediátricos infectados con VIH-1 con un neso cornoral igual o mayor que 17 kg y que pueden tragar una tableta. Debido a que es una tableta combinada a dosis fija, emtricitabina y tenofou disoproxilo fumarato no puede ser ajustado para pacientes con peso más bajo [ver Advertencias y Precauciones (5.5), Reacciones Adversas (6. y Farmacología Clínica (12.3). Emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato no está aprobado para el uso en pacientes pediátricos pesand menos de 17 kg. PrEP al VIH-1 La seguridad y efectividad de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para PrEP al VIH-1 en adolescentes en riesgo pesando al menos 35 kg es apoyada por los datos de estudios adecuados y bien controlados de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para PrEP al VIH-1 en dultos con datos adicionales de los estudios de seguridad y de farmacocinéticas en pruebas conducidas previamente con los pro aduntos con datos autorimenses de use satudos de seguinado y de riminado y de inducentencas en proceso comunidas previamente de firmaceluticos individuales, FTC y TDF, en sujetos adultos y pediátricos infectados con VIII-1 (ver Dosificación y Adm. Reacciones Adversas (6.1), Farmacología Clínica (12.3 y 12.4) y Estudios Clínicos (14.3 y 14.4)].

a seguridad, adherencia y resistencia fueron evaluadas en una prueba clínica de rama única a etiqueta abierta (ATN113) en la que 67 hombres entes en riesgo no infectados con VIH-1 que tuvieron sexo con hombres recibieron emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato una ve al día para PrEP al VIH-1. La edad promedio de los sujetos fue 17 años (rango 15 a 18 años): 46% eran hispanos, 52% negros y 37% blancos. E perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato en ATN113 fue similar al observado en las pruebas de PrEP al VIH-1 en En la prueba ATN113, la seroconversión al VIH-1 ocurrió en 3 sujetos. Los niveles de tenofovir difosfato en pruebas de mancha seca de sangr indicaron que estos sujetos tuvieron adherencia pobre. No se detectaron sustituciones de resistencia del VIH-1 asociadas con tenofovir o aislados del virus de los 3 sujetos que tuvieron seroconversión/*ver Microbiología (12.4)*]. La adherencia al medicamento de estudio, demostrada por los niveles de tenofovir difosfato en pruebas de mancha seca de sangre, se redujo marcadamente después de la Semana 12 cuando los sujetos cambiaron de visitas mensuales a trimestrales, sugiriendo que los ado pueden beneficiarse de visitas y consejo más frecuentes

Las pruebas clínicas de FTC, TDF o emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato no incluyen números suficientes de sujetos con 65 años de dad o mayores nara determinar si responden de manera diferente que los sujetos más jóvenes 8.6 Insuficiencia Renal El intervalo de dosificación para emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato debe modificarse en pacientes adultos infectados con VIH con depuración estimada de creatinina de 30 a 49 mL/min. Emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato no está recomendado en pacientes cor una depuración estimada de creatinina por debajo de 30 mL/min y en pacientes con enfermedad renal terminal que requieren hemodiálisis /ver Osificación y Administración (2.6)).

PrEP al VIH-1 Emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para PrEP al VIH-1 no es recomendado en individuos no infectados con VIH-1 con depuración estimada de creatinina por debajo de 60 mL/min. Si se observa una reducción en la depuración estimada de creatinina en infectados mientras utilizan emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para PrEP al VIIH-1, evalúe las causas potenciales y re-evalúe los riesgos y beneficios potenciales del uso continuado (ver Dosificación y Administración (2.6)).

dentro de 1.5 horas de la dosificación de FTC (flujo de sangre de 400 mL/min y un flujo de dializado de 600 mL/min). Se desconoce si FTC puede

54%. Después de una dosis única de 300 mg de TDF, una sesión de hemodiálisis de cuatro horas eliminó aproximadamente 10% de la dosis Emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato tabletas son tabletas combinadas a dosis fija conteniendo emtricitabina (FTC) y tenofovir disoproxilo fumarato (TDF). FTC es un análogo nucleósido sintético de citidina. TDF es convertido in vivo a tenofovir, un fosfonato nucleósido (nucleótido) análogo de adenosina 5'-monofosfato. Tanto FTC como tenofovir exhiben actividad inhibitoria col Emtricitabina: El nombre químico de FTC es 5-fluoro-1-(2R,5S)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-yl] citosina. FTC es el (-) enant

análogo thio de citidina, que difiere de otros análogos de citidina en el sentido de que tiene fluorina en la posición

iene una fórmula molecular de $C_eH_{10}FN_3O_3S$ y un peso molecular de 247,24. Tiene la siguiente fórmula estructural:

FTC es un polvo cristalino blanco a blanquecino con una solubilidad de aproximadamente 112 mg/mL en agua a 25°C. El coeficiente de partición

nodiálisis elimina aproximadamente 30% de la dosis de FTC sobre un período de diálisis de 3 horas ini

log p) para emtricitabina es -0.43 y el pKa es 2.65. Tenofovir Disoproxilo Fumarato: TDF es una sal de ácido fumárico del derivado bis-isopropoxilcarboniloximeteil éster de tenofovir. El nombre químico de tenofovir disoproxilo fumarato es 9-|(R)-2 [[bis|[(isopropoxicarbonil]oxi]- metoxi]fos finil]metoxi]propi]]ader una fórmula molecular de $C_{11}H_{20}N_{1}O_{12}P \cdot C_{11}H_{10}$, y un peso molecular de 635,52. Tiene la siguiente fórmula estructural:



de emtricitabina y 300 mg de tenofovir disoproxilo fumarato (que es equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxilo) como ingredientes activos. Las tabletas incluyen también los siguientes ingredientes inactivos: almidón (maíz) pre-gelatinizado, monohidrato de lactosa, celulosa nicrocristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio. Las tabletas están recubiertas con Opadry II Azul que contiene monohidrato de 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA 12.1 Mecanismo de Acción

Emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato es una combinación a dosis fija de los medicamentos antivirales FTC y TDF (ver Microbiología (12.4)). 12.3 Farmacocinéticas

FTC (200 mg) más una tableta de TDF (300 mg) después de la administración de una dosis única a sujetos sanos en ayuno (N = 39). Emtricitabina: Las propiedades farmacocinéticas de FTC se resumen en la Tabla 8. Después de la administración oral de FTC, FTC es absorbido rápidamente con concentraciones plasmáticas pico ocurriendo a 1 – 2 horas post-dosis. Menos del 4% de FTC se une in vitro a proteínas de plasma humano, y la unión es independiente de la concentración sobre el rango de 0,02 a 200 mcg/ml. Después de la administración de FTC radioetiquetado, aproximadamente 86% es recuperado en la orina y 13% es recuperado como metabolitos. Los metabolitos de FTC incluyen diastereómeros 3'-sulfóxido y su conjugado de ácido glucurónico. Emtricitabina es eliminado por una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Después de una dosis oral única de FTC, la vida media de FTC en plasma es de aproximadamente 10 horas. Tenofovir Disoproxilo Fumarato: Las propiedades farmacocinéticas de TDF se resumen en la Tabla 8. Después de la administración oral de TDF, de plasma humano, y la unión es independiente de la concentración sobre el rango de 0,01 a 25 mcg/mL. Aproximadamente 70 a 80% de la dosis intravenosa de tenofovir es recuperada como medicamento sin cambios en la orina. Tenofovir es eliminado por una combinación de filtración

glomerular y secreción tubular activa. Después de una dosis oral única de TDF, la vida media de eliminación terminal de tenofovir es de inéticos de Dosis Única para FTC y Tenofovir en Adultos

	FTC	Tenofovir
Biodisponibilidad Oral en Ayunas ⁶ (%)	92 (83,1–106,4)	25 (NC-45,0)
Vida Media de Eliminación Terminal en Plasma ^b (hr)	10 (7,4–18)	17 (12–25,7)
C _{max} (mcg/mL)	1,8 ± 0,72 ^d	0,30 ± 0,09
AUC° (mcg·hr/mL)	10,0 ± 3,12 ^d	2,29 ± 0,69
CL/F ^c (mL/min)	302 ± 94	1043 ± 115
CLR _{renal} (mL/min)	213 ± 89	243 ± 33

Efectos de los Alimentos en la Absorción Oral

Emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato quede administrarse con o sin alimentos. La administración de emtricitabina y tenofovi Emtrictational y tenoritori disoproxulo tumerato puede administrarse con o sin alimentos. La administración de emtricitationa y tenorosivi disoproxilo fumerato después de una comidia alta en grasa (1784 koci; 48 gramos de grasa) o una comidia figera (18.6) gramos de grasa) o una comidia figera (18.6) gramos de grasa) o una comidia figera (18.6) gramos de tenofovir por aproximadamente 0,75 horas. Los incrementos medios en el AUC y Cmax de tenofovir por oproximadamente 0,75 horas. Los incrementos medios en el AUC y Cmax de tenofovir por oproximadamente 0,75 horas. aproximadamente 35% y 15% respectivamente, cuando es administrado con una comida alta en grasas o ligera, en comparación con la administración en ayunas. En pruebas previas de seguridad y eficacia, TDF (tenofovir) fue tomado bajo condiciones alimentadas. La iciones sistémicas a FTC (AUC y Cmax) no fueron afectadas cuando emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato fue administrado y sea con una comida alta en grasa o ligera. Poblaciones Específicas

Emtricitabina: No se han identificado diferencias farmacocinéticas debido a la raza después de la administración de FTC. Tenofovir Disoproxilo Fumarato: Hubo números insuficientes de grupos raciales y étnicos distintos de los Caucásicos para determinar

Emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato: Las farmacocinéticas de FTC y tenofovir son similares en hombres y mujeres Pacientes Pediátricos Tratamiento de la Infección con VIH-1: Los datos farmacocinéticos para tenofovir y FTC después de la administración de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato en sujetos pediátricos pesando 17 kg o más no están disponibles. Las recomendaciones de dosis de FTC y TDF en a población se basan en las recomendaciones de desificación de mitricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato en esta población. Referirses información para prescripción de EMTRIVA y VIREAD para la información para prescripción de EMTRIVA y VIREAD para la información farmacocinética de los productos individuales en los pacientes PrEP al VIH-1: Los datos farmacocinéticos para tenofovir y FTC después de la administración de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato

en adolescentes no infectados con VIH-1 pesando 35 kg o más no está disponible. Las recomendaciones de dosis de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para PrEP al VIH-1 en esta población se basan en los datos de seguridad y adherencia de la prueba ATN113 /ver Uso en Poblaciones Específicas (8.4)/ y la información farmacocinética conocida en adolescentes infectados con VIH tomando TDF y FTC para el Pacientes Geriátricos Las farmacocinéticas de FTC y tenofovir no han sido completamente evaluadas en los ancianos (65 años de edad y mayores)

Pacientes con Insuficiencia Renal Las farmacocinéticas de FTC y tenofovir son alteradas en sujetos con insuficiencia renal (ver Advertencias y Precauciones (5.3)). En sujetos adultos con depuración de creatinina por debaio de 50 mL/min. C... y AUC... of FTC y tenofovir se incrementaron. No hay datos disponibles para Pacientes con Insuficiencia Hepática Las farmacocinéticas de tenofovir después de una dosis de 300 mg de TDF han sido estudiadas en sujetos no infectados con VIH con

insuficiencia hepática moderada a severa. No hubo alteraciones sustanciales en las farmacocinéticas de tenofovir en sujetos con insuficiencia hepática en comparación con sujetos sin deterioro. Las farmacocinéticas de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato o FTC no han sido estudiadas en sujetos con insuficiencia hepática; sin embargo, FTC no es metabolizado significativamente por enzimas hepáticas, por lo que el impacto de la insuficiencia hepática debe ser limitado. Evaluación de Interacciones Medicamentosas Las farmacocinéticas en estado estable de FTC y tenofovir no fueron afectadas cuando FTC y TDF fueron administrados juntos versus cada interacciones mediadas por CYP involucrando FTC y tenofovir con otros productos farmacéuticos es baio. TDF es un substrato de los transportadores de P-glicoproteína (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Cuando TDF es

No se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre FTC y famciclovir, indinavir, estavudina, TDF y zidovudina

(Tablas 9 v 10). Similarmente, no se han observado interacciones clínicamente significativas entre TDF v efavirenz, metadona, nelfinavir,

ticonceptivos orales, ribavirina o sofosbuvir en pruebas conducidas en voluntarios sanos (Tablas 11 y 12).							
bla 9 Interacciones Medicamentosas: Cambios en los Parámetros Farmacocinéticos para FTC en Presencia del dicamento Coadministrado'							
	Dosis del medicamento	Dosis de FTC (mg)		% Cambio en los Parámetros Farmacocinéticos de FTC° (IC 90%)			
	coadministrado (mg)		N	C _{max}	AUC	C _{min}	
TDF	300 una vez al día x 7 días	200 una vez al día x 7 días	17	⇔	⇔	↑ 20 (↑ 12 to ↑ 29)	
Zidovudina	300 dos veces al día x 7 días	200 una vez al día x 7 días	27	⇔	⇔	↔	
Indinavir	800 x 1	200 x 1	12	⇔	\$	NA	
Famciclovir	500 x 1	200 x 1	12	⇔	\$	NA	
Estavudina	40 x 1	200 x 1	6	⇔	\$	NA	

Todas las pruebas de interacción fueron conducidas en voluntarios sanos ↑ = Incremento; ⇔ = Sin Efecto; NA = No Aplica

coadministrado con un inhibidor de estos transportadores, se puede observar un incremento en la absorción.

Tabla 10 Interacciones Medicamentosas: Cambios en los Parámetros Farmacocinéticos para el Medicamento Coadministrado an Presencia de FTC*							
	Dosis del Medicamento Coadministrado (mg)	Dusis de	N	% Cambio de los Parámetros Farmacocinéticos del Medicamento Coadministrado ^b (IC 90%)			
				C _{max}	AUC	\mathbf{C}_{\min}	
TDF	300 una vez al día x 7 días	200 una vez al día x 7 días	17	⇔	\$	⇔	
Zidovudina	300 dos veces al día x 7 días	200 una vez al día x 7 días	27	↑ 17 (↑ 0 to ↑ 38)	↑ 13 (↑ 5 to ↑ 20)	\$	
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 ⇔ ⇔

b. ↑ = Incremento; ⇔ = Sin Efecto; NA = No Aplica Dosis del Medicament de TenofovirbP (IC 90%) AUC C... 400 una vez al día × 14 días (↑ 30 a ↑ 45) (↑ 21 a ↑ 36 arunavir/ Ritonavir 300/100 dos veces al día (↑8 a ↑ 42) (↑ 10 a ↑ 35) | (↑ 19 a ↑ 57) ndinavir 800 tres veces al día × 7 días \Leftrightarrow (⊥ 3 a ↑ 33) ↑ 35 ↑ 47 ↑ 29 a ↑42) (↑ 38 a ↑ 57) .edipasvir/ Sofosbuvir^e (↑ 54 a ↑ 74) edipasvir/ Sofosbuvir^b (↑ 77 a ↑ 123) (↑ 132 a ↑ 197) (↑ 56 a ↑ 104) edipasvir/ Sofosbuvir 90/400 una vez al día x10 días (↑ 31 a ↑ 50) (↑ 74 a ↑ 110) edipasvir/ Sofosbuvirⁱ 90/400 una vez al día × 10 días (↑ 51 a ↑ 72) (↑ 59 a ↑ 71) (↑ 105 a ↑ 126) 400/100 dos veces al día × (↑ 25 to ↑ 38) (↑ 37 to ↑ 66) 1000/100 dos veces al día × 14 días 400 dosis única \Leftrightarrow Sofosbuvir \Leftrightarrow (↑8 a ↑ 45) 400/100 una vez al día Sofosbuvir/ Velpatasvir (↑ 33 a ↑ 55) (↑ 34 a ↑ 46) (↑ 76 a ↑ 92) 400/100/100+ (↑ 38 a ↑ 56) ↑ 32 a ↑ 46) una vez al día

(23 doses) Los sujetos recibieron tenofovir disoproxilo fumarato 300 mg una vez al di

Información para Prescripción de Aptivus

No se observó ningún efecto en los parámetros farmacocinéticos de los siguientes medicam

disoproxilo fumarato: abacavir, didanosina (tabletas amortiguadas), FTC, entecavir y lamivudina.

Información para Prescripción de Prezista Datos generados de la dosificación simultánea con HARVONI (ledipasvir/sofosfbuvir). La administración escalonada

↓ 2 (↓ 9 a ↑ 5)

30 tabletas (NDC 68554-3060-0)

Almacene por debajo de 30°C.

(1.32 a 1.13)

0.05 mg/kg dos veces al

día x 7 días

500/100 dos veces al día

Comparación basada en exposiciones cuando es administrado como darunavir/ritonavir + FTC/TDF. Estudio conducido con ATRIPLA (efavirenz/FTC/TDF) coadministrado con HARVONI. Estudio conducido con COMPLERA (FTC/rilpivirina/TDF) coadministrado con HARVONI. Estudio conducido con emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato (FTC/TDF) + dolutegravi

Estudio conducido con COMPLERA coadministrada con EPCLUSA; la coadministración con EPCLUSA resulta también ncrementos comparables en las exposiciones a tenofovir cuando TDF es administrado como ATRIPLA, STRIBILD, emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato + atazanavir/ritonavir, o emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato +

Administrado como raltegravir + FTC/TDF. Comparación basada en exposiciones cuando es administrado como darunavir + ritonavir + FTC/TDF. Estudio conducido con voxilaprevir 100 mg adicionales para alcanzar las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados con HCV

n Presencia de Tenofovi 6 Cambio en los Parámetros Farm Dosis del Medicamento nento Coadministrado^a (IC 90%) Coadministrado (mg) coadministrado AUC $\mathbf{C}\mathbf{R}_{\min}$ \Leftrightarrow NA bacavir (1 a ↑ 26) 400 una vez al día (27 a 14) (↓ 30 a ↓ 19) (↓ 48 a ↓ 32) 0/100 una vez al día x 42 día Rianavir 300/100 una vez al día (↓ 6 a ↑ 42) ↓ 20° (↓ 32 a ↓ 7) 250 una vez, simultáneamente 33 ⇔g ↑ 20 (↑ 12 a ↑ 29) 200 una vez al día \Leftrightarrow \Leftrightarrow \Leftrightarrow 800 tres veces al día x 7 días

↑ 13 ↑ 11 a ↑ 15) ↓ 24 [↓ 34 a ↓ 12) 150 dos veces al día x 7 días Saguinavir/Rianavir (↑ 6 a ↑41) (↑ 12 a ↑ 48) (↑ 23 a ↑ 76) 00/100 dos veces al día x 14 días (1 3 to 1 46) 0,05 mg/kg dos veces al Tipranavir/Rianavir 500/100 ↓ 18 ↓ 25 a ↓ 9) ↓ 26 a ↓ 6) dos veces al día Tipranavir/Rianavir 750/200

dos veces al día (23 doses) Información para Prescripción de Reyataz

En sujetos infectados con VIH, la adición de TDF a atazanavir 300 mg más ritonavir 100 mg resultó en valores de AUC y Cmin Información para Prescripción de Videx EC. Los sujetos recibieron didanosina cápsulas con recubrimiento entérico. Cuando didanosina 250 mg cápsulas con recubrimiento entérico fue administrado con TDF, las exposiciones sistémicas de didanosina

(↓ 15 a ↓ 3)

(22 a 0)

(↓ 16 a ↓ 4)

No se espera que los incrementos en AUC y Cmin sean clínicamente relevantes; por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis 12.4 Microbiología Mecanismo de Acción Emtricitabina: FTC, un análogo sintético nucleósido de citidina es fosforilado por enzimas celulares para formar emtricitabina 5'-trifosfato (FTC-TP), que inhibe la actividad de la transcriptasa inversa (RT) de VIH-1 compitiendo con el substrato natural deoxicitidina 5'-trifosfato y por su

Tenofovir Disoproxilo Fumarato: TDF es un análogo acíclico nucleósido fosfonato di éster de adenosina mon éster inicial para conversión a tenofovir y fosforilaciones subsecuentes por enzimas celulares para formar tenofovir difosfato (TFV-DP), que inhibe la actividad de RT de VIH-1 compitiendo con el substrato natural doxiadenosina 5'-trifosfato y, después de su incorporación al ADN, por terminación de cadena de ADN. TFV-DP es un inhibidor débil de las polimerasas α , β de ADN mamífero y de polimerasa γ del ADN mitocondrial Actividad Antiviral Emtricitabina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato: No se observó antagonismo en estudios combinados evaluando la actividad antiviral en cultivos Entricitabina: La actividad antiviral de ETC contra aislados de laboratorio y clínicos de VIH-1 fue evaluada en líneas celulares linfoblastoides, la EMILICATIONS: La activituda diriviral de l'1 Contra dissauss de la quantitation y commons de vivi - rue craneau en mines sections de construction (EC.) para FTC estruéron en el rango de 0,0013 a 0,64 μ m (0,0003 a 0,158 mcg/mL). No se observé antagonismo en estudios de combinación de medicamentos de FTC

ón en el ADN viral naciente que resulta en terminación de la cadena. FTC-TP es un inhibidor débil de las polimerasas α , β , ϵ del ADN

nevirapina), e inhibidores de proteasa (amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saguinavir). Emtricitabina mostró actividad antiviral en cultivos ra VIH-1 clados A, B, C, D, E, F y G (los valores EC $_{ ext{so}}$ tuvieron un rango de 0,007 a 0,075 μ M) y mostraron actividad en cepas específicas (los valores EC $_{so}$ tuvieron un rango de 0.007 a 1.5 μ M). $Tenofovir \, \textit{Disoproxilo Fumarato:} \, \mathsf{La} \, \mathsf{actividad} \, \mathsf{antiviral} \, \mathsf{de} \, \mathsf{tenofovir} \, \mathsf{contra} \, \mathsf{aislados} \, \mathsf{de} \, \mathsf{laboratorio} \, \mathsf{y} \, \mathsf{clinicos} \, \mathsf{del} \, \mathsf{VIH-1} \, \mathsf{fue} \, \mathsf{evaluada} \, \mathsf{antiviral} \, \mathsf{declulares} \, \mathsf{linfoblastoides}, \, \mathsf{células} \, \mathsf{primarias} \, \mathsf{monocito/macrófago}, \, \mathsf{y} \, \mathsf{linfocitos} \, \mathsf{de} \, \mathsf{sangre} \, \mathsf{periférica}. \, \, \mathsf{Los} \, \mathsf{valores} \, \mathsf{EC}_{\infty} \, \mathsf{para} \, \mathsf{tenofovir} \, \mathsf{estuvieron} \, \mathsf{end} \, \mathsf{$ el rango de 0.04 a 8.5 µM. No se observó antagonismo en estudios de combinación de medicamentos de tenofovir con inhibidores nucleósidos de RT (abacavir, didanosina, lamiyudina, estavudina, zidovudina), inhibidores no nucleósidos de RT (delavirdina, efavirenz, nevirapina) e ue n'i auacavir, unanisma, rainvoinna, estavourina, cutovoinna, minourores no incepsasous de n'i cleavroinna, etavoirina, inchibidores de proteasa (amprenavir, indinavir, nelfinavir, nitonavir, saquinaviri). Tenofovir mostró actividad antiviral en cultivos celulares contra VIH-1 clados A, B, C, D, E, F, G y 0 (los valores EC_{tot} tuvieron un rango de 0,5 a $2,2\mu$ M) y mostraron actividad contra el VIH-2 en cepas específicas (los valores EC_{tot} tuvieron un rango de $1,6\mu$ M a $5,5\mu$ M).

con inhibidores nucleósidos de RT (abacavir, lamivudina, estavudina, zidovudina), inhibidores no nucleósidos de RT (delavirdina, efavirenz,

Actividad Profiláctica en un Modelo en Primates No Humanos de Transmisión del VIH-1 Emtricitabina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato: La actividad profiláctica de la combinación de FTC y TDF oral diario fue evaluada en un est controlado de macacos inoculados una vez por semana por 14 semanas con el virus quimérico SIV/VIH-1 (SHIV) aplicado a la superficie rectal. De los 18 animales de control, 17 se infectaron después de un promedio de 2 semanas. En contraste, 4 de los 6 animales tratados diariame FTC y TDF oral permanecieron sin infección, y las dos infecciones que ocurrieron se retrasaron significativamente hasta las semanas 9 y 12 y exhibieron viremia reducida. Una variante resistente a FTC expresando M1841 emergió en 1 de los 2 macacos después de 3 semanas d

Emtricitabina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato: Se seleccionaron aislados de VIH-1 con susceptibilidad reducida a la combinación de FTC y

tenofovir en cultivos celulares. El análisis genotípico de estos aislados identificó las sustituciones de aminoácidos in 184VII y lo K65R en el RT viral. Adicionalmente, una sustitución K70E en el RT de VIH-1 ha sido seleccionada por tenofovir y resulta en susceptibilidad reducida a En el estudio 934, una prueba clínica de sujetos sin experiencia en el tratamiento (ver Estudios Clínicos (14.2)), el análisis de resistencia fue realizado en aislados de VIH-1 de todos los sujetos con falla virológica confirmada con más de 400 copias/mL de ARN de VIH-1 a la Semana 144 c ciones tempranas. El desarrollo de sustituciones asociadas con la resistencia a efavirenz ocurrió más frec uescuminadantes repirantes. E trasa into de sustrituciones assistandas con la resistencia a e ravienza cum mines recuentemente per as mane entre las ramas de tratamiento. La sustitución de aminoácido Mat844, asociadas con la resistencia a FTC y lamitorina, fue observada en 2/19 aislados de los sujetos analizados en el grupo FTC + TDF y en 10/29 aislados de los sujetos analizados en el grupo de zidovudina/lamivudina. Durante las 144 semanas del Estudio 934, ningún sujeto desarrolló una sustitución de K65R o K70E detectable en su VIH-1 analizado por medio

Prueba IPrEx: En la prueba iPrEx, una prueba clínica de sujetos adultos VIH-1 seronegativos /ver Estudios Clínicos (14.3)/, no se detectaron sustituciones de aminoácidos con resistencia a FTC o TDF al momento de la seroconversión entre 48 sujetos en el grupo de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato y 83 sujetos en el grupo de placebo que se infectaron con VIH-1 durante la prueba. Se observaron diez sujetos nfectados con VIH-1 al momento del enrolamiento. Las sustituciones M184V/I asociadas con resistencia a FTC fueron observadas en 3 de los 10 sujetos (2 de 2 en el grupo de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato y 1 de 8 en el grupo de placebo). Uno de los dos sujetos en el ujetos y cue 2 en el grupo de entriciatoria y teniorom assiproxino luminator y neo en la grupo de piacedo). Uno de los dos sugues en el o de emtricitationa y tenoforir discoproxilo fumaros obbergaba vivus del tipo salvaje al enrolamiento y desarrollo la sustitución M184V 4 anas después del enrolamiento. El otro sujeto tuvo resistencia indeterminada al enrolamiento, pero se encontró que tenia la sustitución M184l 4 semanas después del enrolamiento. Prueba Partners PrEP: En la prueba Partners PrEP, una prueba clínica de sujetos adultos VIH-1 seronegativos (ver Estudios Clínicos (14.4)), no se detectaron variantes expresando sustituciones de aminoácidos asociadas con resistencia a FTC o TDF al momento de la seroconversión entre 12 suietos en el grupo de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato. 15 suietos en el grupo TDF y 51 suietos en el grupo de placebo. Se observó superus en egupo de minicialismo y teniorismospinas un inimatori, o sequesa en egupo e in in y or superus en egupo de piaceso. Se dusen os que catores supietos estaban infectados con VIH-1 al momento del enrolamiento (3 en el grupo de entricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato, 5 en el grupo de TDF y 6 en el grupo de placebo). Uno de los tres sujetos en el grupo de entricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato que estaba infectado con el virus de tipo salvaje al enrolamiento seleccionó un virus expresando M184V a la Semana 12. Dos de los cinco sujetos en el grupo de tenofovir disoproxilo fumarato tenían virus resistente a tenofovir al momento de la seroconversión; un sujeto infectado con el virus de tipo salvaje al enrolamiento desarrolló una sustitución K65R a la Semana 16, mientras que el segundo sujeto tenía un virus expresando la combinación de las sustituciones D67N y K7DR a la serconversión a la semana 60, intentos que exeguino un este claro si la resistencia emergió o fue transmitida. Después del enrolamiento, 4 sujetos (2 en el grupo de TDF, 1 en el grupo de emtricitabina y

sustitución de aminoácidos de metionina por valina o isoleucina (M184V/I).

Prueba ATN113: En ATN113, una prueba clínica de sujetos adolescentes VIH-1 seronegativos (ver Uso en Poblaciones Específicas (8.4)), no se detectaron sustituciones de aminoácidos asociadas con la resistencia a FTC o TDF al momento de la seroconversión de ninguno de los 3 sujetos que se infectaron con VIH-1 durante la prueba. Los 3 sujetos que tuvieron seroconversión eran no-adherentes a la dosis recomendada de Resistencia Cruzada Emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato: La resistencia cruzada ha sido reconocida también entre ciertos NRTIs. Las sustituciones Eminicalama y temovor usuproxuo ummarato. La tessistenda cruzada na suo recurso de muera eminera entre entre sintis.

Mil 184VII y lo 6656 seleccionadas en cultivos celulares por la combinación de FTC y tenforór trambién son observadas en algunos aislados de VIH-1 de sujetos fallando en el tratamiento con tenofovir en combinación con FTC o lamivudina, y abacavir o didanosina. Por lo tanto, la resistencia cruzada entre estos medicamentos puede ocurrir en pacientes cuyo virus alberga cualquiera o ambas de estas sustituciones de Emtricitabina: Los aislados resistentes a emtricitabina (M184V/I) tuvieron resistencia cruzada a lamivudina pero retuvieron la suscentibilidad en cultivos celulares a didanosina, stavudina, tenofovir, zidovudina, y NNRTIs (delavirdina, EFV, y nevirapina). Los aislados de VIH-1 conteniendo la sustitución K65R, seleccionada *in viv*o por abacación, idianosina y tenofovir, demostraron susceptibilidad reducida a la inhibición por EfC. Los virus que albergan sustituciones confiriendo susceptibilidad reducida a stavudina y zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215YJF, y K219Q/E) o didanosina (L74V) permanecieron sensibles a FTC. El VIH-1 conteniendo la sustitución K103N asociada con resistencia a NNRTIs fue susceptible a FTC.

enofovir disoproxilo fumarato y 1 en el grupo de placebo) tenían virus expresando las sustituciones K103N o V106A, que confieren resistencia

de alto nivel a NNRTIs pero que no han sido asociadas con FTC o TDF y pueden haber estado presentes en el virus infectante.

Tenofovir Disoproxilo Fumarato: Las sustituciones K65R y K70E seleccionadas por tenofovir también son selecci

infectados con VIH-1 tratados con abacavir o didanosina. Los aislados de VIH-1 con las sustituciones K65R y K70E mostraron también susceptibilidad reducida a FTC y lamivudina. Por lo tanto, puede ocurrir resistencia cruzada entre estos NR1s en pacientes cuyo virus alberga las sustituciones K65R o K70E. Los aislados de VIH-1 de sujetos (N-20) cuyo VIH-1 expresó una media de 3 sustituciones TT de aminácidos asociadas con zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215YJF, o K2190/E/N) mostraron una reducción de 3,1 veces en la susceptibilidad a tenofovir. Los sujetos cuyo virus expresó una sustitución L74V sin sustituciones asociadas con la resistencia a zidovudina (N – 8) tuvieron lucida a TDF. Hay datos limitados disponibles para pacientes cuyo virus expresó una sustitución Y115F (N = 3), sustitución Q151M N – 2) o inserción T69 (N – 4), de los cuales todos tuvieron una respuesta reducida

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad Emtricitabina: En estudios de carcinogenicidad a largo plazo de FTC, no se encontraron incrementos relacionados al medicamento en la incidencia tumoral en ratones a dosis de hasta 750 mg/kg/día (26 veces la exposición sistémica en humanos a la dosis terapéutica de 200 mg/día) o en ratas a dosis de hasta 600 mg/día (31 veces la exposición sistémica en humanos a la dosis terapéutica). FTC no fue genotóxica en la prueba de mutación bacteriana inversa (prueba Ames), o las pruebas de linfoma de ratón o de micronúcleo de ratón. FTC no afectó la fertilidad en ratas macho a aproximadamente 140 veces o en ratones machos y hembras a exposiciones aproximadamente 60 veces más altas (AUC) que en humanos administrados con la dosis diaria recomendada de 200 mg. La fertilidad fue noman más altas (AUC) que en humanos administrados con la dosis diaria recomendada de 200 mg. La fertilidad fue noma expuestos diariamente desde antes de nacer (in útero) por medio de madurez sexual a exposiciones diarias (AUC) aproximadamente 60 veces más altas que las exposiciones humanas a la dosis diaria recomendada de 200 mg. Tenofovir Disoproxilo Fumarato: Los estudios de carcinogenicidad oral a largo plazo de TDF en ratones y ratas fueron conducidos a exp

una prueba de micronúcleo de ratón *in vivo*, TDF fue negativo cuando fue administrado a ratones macho. No hubo efectos en la fertilidad, rendimiento de apareamiento o desarrollo embrionario temprano cuando TDF fue administrado a ratas macho a dosis equivalentes a 10 veces la dosis humana en base a comparaciones de la superficie de área corporal por 28 días antes del apareamiento y a ratas hembra durante 15 días antes al apareamiento hasta el Día 7 de gestación. Sin embargo, hubo una alteración del ciclo estral en ratas 13.2 Toxicología y/o Farmacología en Animales Tenofovir y TDF administrados en estudios toxicológicos a ratas, perros y monos a exposiciones (basadas en los AUC) mayores o iguales a 6 veces las observadas en humanos causaron toxicidad ósea. En monos, la toxicidad ósea fue diagnosticada como osteomalacia. La osteomalacia observada en monos aparentó ser reversible al reducirse la dosis o la descontinuación de tenofovir. En ratas y perros, la toxicidad ósea se

le hasta aproximadamente 16 veces (ratones) y 5 veces (ratas) las observadas en humanos a la dosis terapéutica para infección por VIH-1. A la dosis alta en ratones hembra, los adenomas hepáticos incrementaron a exposiciones 16 veces las de los humanos. En ratas, el estudio fue

TDF fue mutagénico en la prueba de linfoma de ratón in vitro y negativa en una prueba de mutagenicidad bacteriana in vitro (prueba Ames). En

énicos a exposiciones de hasta 5 veces las observadas en humanos a la dosis terapéutic

a reducida. Se desconoce el mecanismo subyacente a la toxic Se notó evidencia de toxicidad renal en 4 especies animales administradas con tenofovir y TDF. Incrementos en creatinina sérica, BUN. cosunia, proteinuria, fostaturia y lo calciuria y reducciones en fostato sérico fueron observados a grados variantes en estos animales. Estas icicidades fueron notadas a exposiciones (basadas en el AUC) 2 a 20 veces más altas que las observados a humanos. Se desconoce la relación de las anormalidades renales, particularmente la fosfaturia, con la toxicidad ósea.

uridad de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato ha sido evaluada en los estudios resumidos en la Tabla 13. Tabla 13 Pruebas Conducidas con Emtricitabina y Tenofovir Disoproxilo Fumarato para El tratamiento del VIH-1 y PrEP al VIH-1 Population Ramas del Estudio (N)^a Adultos infectados con FTC+TDF + efavirenz (257 efavirenz (254) nbres o mujeres transgéner mtricitabina y tenofov VIH-seronegativo que tienen disoproxilo fumarato (1.251) 4,237 años-persona (NCT00458393) Parejas heterosexuales disoproxilo fumarato (1,583) 7,827 años-persona VIH-serodiscordantes (NCT00557245) Placebo (1,586)

Aleatorizado y dosificado. Prueba aleatoria, etiqueta abierta, con control activo Prueba aleatoria, doble ciego, controlada con placebo 14.2 Resultados de Pruebas Clínicas para el Tratamiento del VIH-1: Estudio 934

Se reportan datos a 144 semanas para el Estudio 934, una prueba multicentro, aleatoria, a etiqueta abierta, controlada activament se repurtan uatos a 144 Senianas para et Estudio 334, una prouea municentro, aleatoria, a etiqueta autoria, comitoriana activalmente comparando FTC + TDF administrados en combinación con efavirenz (EFV) versus la combinación a dosis fija de zidovidulina (AZT)/l aminudina (3TC) administrada en combinación con EFV en 511 sujetos sin experiencia antirretroviral. De las semanas 96 a 144 de la prueba, los sujetos recibieron emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato con EFV en lugar de FTC + TDF con EFV. Los sujetos tenían una edad media de 38 años (rango 18 a 80); 86% eran hombres, 59% eran caucásicos y 23% eran negros. El recuento celular CD4+ de línea base medio fue 245 células/mm² (rango 2 a 1191), y el ARN de VIH-1 plasmático de línea base fue 5.01 log., copias/ml. (rango 3,56 a 6,54). Los sujetos fueron estratificados por el recuento celular CD4+ (< 0 > 200 células/mm², y 41% tuvieron recuentos celulares CD4+ < 200 células/mm². Cincuenta y uno por ciento (51%) de los sujetos tuvieron cargas virales de línea base > 100,000 copias/ml. Los resultados del tratamiento a as semanas 48 y 144 para aquellos sujetos que no tenían resistencia a EFV en la línea base se presentan en la Tabla 14.

	A la S	Semana 48	A la Semana 144		
Resultados	FTC+TDF +EFV (N=244)	AZT/3TC +EFV (N=243)	FTC+TDF +EFV (N=227) ^a	AZT/3TC +EFV (N=229)*	
Respondedor ^b	84%	73%	71%	58%	
Falla virológica ^c	2%	4%	3%	6%	
Rebote	1%	3%	2%	5%	
Nunca suprimido	0%	0%	0%	0%	
Cambio en el régimen antirretroviral	1%	1%	1%	1%	
Muerte	< 1%	1%	1%	1%	
Descontinuación por eventos adversos	4%	9%	5%	12%	
Descontinuación por otros motivos ^d	10%	14%	20%	22%	
. Los sujetos que fueron respondedores continuar la prueba después de la Semal				(mL) pero no consin	
continuar la prueba después de la Sema . Sujetos que alcanzaron y mantuvieron A					

Incluye rebote viral confirmado y falla de alcanzar ARN de VIH-1 < 400 copias/mL confirmadas a las Semanas 48 y 144.

VIH-1 < 400 copias/mL (71% y 58% a la Semana 144). La diferencia en la proporción de sujetos que alcanzaron y mantuvieron ARN de VIH-1

< 400 copias/mL durante 48 semanas es el resultado principalmente del número más alto de descontinuaciones derivadas de eventos adverso

Incluye perdidos al seguimiento, retiro del paciente, incumplimiento, violación del protocolo y otros motivos

A la Semana 48, 84% y 73% de los sujetos en el grupo FTC + TDF y en el grupo de AZT/3TC, respectivamente, alcanzaron y m

tros motivos en el grupo de AZT/3TC en esta prueba a etiqueta abierta. Adicionalmente, 80% y 70% de los sujetos en el grupo TEV + TDF y el grupo de AZT/3TC, respectivamente, alcanzaron y mantuvieron ARN de VIH-1 < 50 copias/mL a la Semana 48 (64% y 56% a la Semana 4). El incremento medio de la línea base en el recuento de cédulas CD4 + fue 190 células/mm² en el grupo de FTC + TDF y 158 células/mm² en el grupo de AZT/3TC a la Semana 48 (312 y 271 células/mm³ a la Semana 144). Durante 48 semanas, 7 sujetos en el grupo FTC + TDF y 5 sujetos en el grupo de AZT/3TC experimentaron un nuevo 14.3 Resultados de Pruebas Clínicas para PrEP al VIH-1: iPrEx La prueba iPrEx fue un estudio multinacional aleatorio, doble ciego, controlado con placebo evaluando emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato en 2,499 hombres o mujeres transgénero VIH-seronegativo que tienen sexo con hombres y con evidencia de comportamiento de alto riesgo para infección con VIH-1. La evidencia de comportamiento de alto riesgo incluye cualquiera de los siguientes reportados de ocurrir hasta meses antes de la selección para el estudio; no uso de condón durante coito anal con una parigi Al-11-positiva o una parigia con estatus onocido de VIH; coito anal con más de 3 parejas sexuales; intercambio de dinero, regalos, abrigo o drogas para sexo anal; sexo con una pareja iombre y diagnóstico de infección transmitida sexualmente; uso inconsistente de condones con parejas sexuales conocidas de ser VIH-

sexualmente. De los 2,499 sujetos enrolados, 1,251 recibieron emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato y 1,248 recibieron placebo. La

os sujetos fueron seguidos por 4,237 años persona. La medida de resultado primario fue la incidencia de seroconversión al VIH documentado.

edad promedio de los sujetos fue 27 años; 5% eran asiáticos, 9% negros, 18% blancos y 72% hispanos/latinos.

Al final del tratamiento, la seroconversión emergente al VIII-1 fue observada en 131 sujetos, de los cuales 48 ocurrieron en el grupo de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato y 83 ocurrieron en el grupo de placebo, indicando una reducción del 42% (IC 95%: 18 a 60%) en el riesgo. Se encontró que la reducción del resgo fue más alta (53%; IC95%: 34 a 72%) entre los sujetos que reportaron coito anal sin protección previo (URAI) durante la selección (732 y 753 sujetos reportaron URAI dentro de las 12 semanas en la selección en los grupos de emtricitabina y enofovir disoproxilo fumarato y placebo, respectivamente). En un estudio de control de casos post-hoc de los niveles plasmáticos e ntracelulares del medicamento en aprox. 10% de los sujetos de estudio, la reducción del riesgo aparentó ser mayor en los sujetos con ncentraciones intracelulares detectables de tenofovir difosfato. Por lo tanto, la eficacia se correlaciona fuertemente con la adherencia. 14.4 Resultados de Pruebas Clínicas para PrEP al VIH-1: Partners PrEP La prueba Partners PrEP fue una prueba de 3 ramas aleatoria, doble ciego, controlada con placebo conducida en 4,758 parejas heter VIH-1-seroidscordantes en Kenia y Uganda para evaluar la eficació y esguriada de TDF (N – 1,589) y FTC/TDF (N – 1,583) versus (comparación paralela) placebo (N – 1,586) en la prevención de la adquisición del VIH-1 por la pareja no infectada. Todas las parejas no infectadas recibieron pruebas mensuales para VIH-1, evaluación de adherencia, evaluación del comportamiento sexual y evaluaciones de seguridad. Las mujeres también fueron evaluadas mensualmente para embarazo. Las mujeres que quedaron embarazadas durante la prueba interrumpieron el medicamento de estudio durante el embarazo y mientras amamantaban. Las parejas no infectadas eran

mente hombres (61 a 64% a través de los grupos del medicamento de estudio) y tenían una edad promedio de 33 a 34 años.

Después de 7,827 años-persona de seguimiento, se reportaron 82 seroconversiones al VIH-1 emergentes, con una tasa de seroincidencia general

observada de 1,05 por 100 años persona. De las 82 seroconversiones, 13 y 52 ocurrieron en sujetos pareja aleatorizados a emtricitabina y

tendrovir disoproxilo fumarato y plestonia. De las de zencomeraciones, 3 y 2 de cumeron en sigietas paneje aleatorizados e intinutation tendrovir disoproxilo fumarato y placebo, respectivamente. Dos de las 13 sercoconversiones en la rama de emtrictibilina y tendrovir disopr fumarato y 3 de las 52 sercoconversiones en la rama de placebo ocurrieron en mujeres durante las interrupciones del tratamiento por el emba La reducción del riesgo para emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato en relación con placebo fue 75% (IC 95%: 55 a 87%). En un estudio de control de casos nost-hoc de los niveles plasmáticos del medicamento en aprox. 10% de los sujetos de estudio, la reducción del riespo arentó ser mayor en los sujetos con concentraciones plasmáticas detectables de tenofovir. Por lo tanto, la eficacia se corre 16 CÓMO ES SUMINISTRADO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO Las tabletas con recubrimiento pelicular color azul con forma de cápsula contienen 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir disoproxilo rumarato (que es equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxilo), están grabadas con "H' en un lado y con "124" en el corto lado, y están disponibles en frascos de unidad de uso (conteniendo un desecante (sachet de gel de sílice) y cerradas con un cierre a prueba de niños) de:

Mantenna el envase cerrado herméticamente 17 INFORMACIÓN DE CONSEJO A LOS PACIENTES Aconseje a los pacientes a leer el etiquetado para pacientes aprobado por la FDA (Guía de Medicación). $\underline{Informaci\'on\ Importante\ para\ Individuos\ No\ Infectados\ Tomando\ Emtricitabina\ y\ Tenofovir\ Disoproxilo\ Fumarato\ para\ PrEP\ al\ VIH-1}$ Aliente el uso del Formato de Acuerdo para Iniciar emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para PrEP de Infección Adquirida Sexualmente

• La necesidad de confirmar de que son VIH-negativo antes de empezar a tomar emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato Que las sustituciones de resistencia del VIH-1 pueden emerger en individuos con infección no detectada con VIH-1 que están tomando emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato, ya que emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato solos no constituyen un régimen completo para el tratamiento del VIH-1. La importancia de tomar emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato en un cronograma de dosificación regular y a adherirse estrictamente al cronograma de dosificación recomendado para reducir el riesgo de adquirir el VIH-1. Los individuos no infectados que olvidan dosis están en un riesgo mayor de adquirir el VIH-1 que aquellos que no olvidan las dosis Que emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato deben ser utilizados solamente como una parte de una estrategia de prevención

La importancia de conocer su estatus de VIH y el estatus de sus parejas.

adolescentes) y a pedir a sus parejas a evaluarse también.

Nueva Aparición o Empeoramiento de la Insuficiencia Renal

Pérdida Ósea y Defectos de Mineralización

Registro de Embarazos

HETERO LABS LIMITED

Unit-III. 22-110. I.D.A., Jeedimetla.

Recomendaciones de Dosificación para el Tratamiento de Infección con VIH-1

A utilizar condones consistente y correctamente para reducir las posibilidades de contacto sexual con cualquier fluido corporal com

La necesidad de evaluarse regularmente para el VIH-1 (al menos cada 3 meses, o con mayor frecuencia para algunos individuos, como lo

A reportar cualquier síntoma de infección aguda con VIH-1 (síntomas similares a la gripe) a su médico inmediatamente

Que las señales v síntomas de una infección aguda incluyen fiebre, cefalea, fatiga, artralgia, vómito, mialgia, diarrea, faringitis A evaluarse para otras infecciones de transmisión sexual, como sífilis, clamidia y gonorrea, que pueden facilitar la trai A evaluar su comportamiento sexual de riesgo y a obtener apoyo para reducir el comportamiento sexual de riesgo Exacerbación Agua Severa de Hepatitis B en Pacientes Infectados con HBV Informe a los pacientes que se han reportado exacerbaciones agudas severas de hepatitis B en pacientes infectados con el virus hepatitis B HBV) que han descontinuado entricitábina y tenofovir disoproxilo fumarato. Aconseje a los pacientes a no descontinuar emtricitábina y tenofovir disoproxilo fumarato. Aconseje a los pacientes a no descontinuar emtricitábina y tenofovir disoproxilo fumarato sin informar antes a su médico. Todos los pacientes deben ser evaluados para infección con HBV antes de o cuando inicien emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato, y aquellos que estén infectados con HBV necesitan seguimiento médico estrec

sociación con el uso de TDF, un componente de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato tabletas. Aconseie a los pacientes a evitar amtricitàbina y tenofovir disoproxilo fumarato con el uso concurrente o reciente de un agent enefrotóxico (p.e.), dosis altas o múltiples de AINES) ver Advertencias y Precauciones (5.3)]. Puede ser necesario ajustar el intervalo de dosificación de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato en sujetos infectados con VIH-1 con insuficiencia renal. Emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para PrEP al VIH-1 no debe ser utilizado en individuos no infectados con VIH-1 si la depuración estimada de creatinina es menor que 60 mL/min. Si se observa una reducción de a depuración estimada de creatinina en individuos no infectados mientras utilizan emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para PrEP al Síndrome de Reconstitución Inmune Informe a los pacientes que en algunos pacientes con infección avanzada con VIH (SIDA), pueden ocurrir señales y síntomas de inflamación de monne a los pacientes que en algunos pacientes con infeccion avanizata con vim (soba), pueden ocurir senates y simionias ue immianición de infecciones previas poco después de iniciarse el tratamiento anti-IN-S cerce que estos síntomas e deben a una mejorá en la respuesta immune del cuerpo, permitiendo al cuerpo a combatir infecciones que pueden haber estado presentes sin síntomas obvios. Aconseje a los pacientes a

fumarato. Considere el monitoreo óseo en los pacientes e individuos no infectados que tienen un historial de fracturas patológicas o en riesgo

por varios meses después de interrumpir emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para monitorear las exacerbaciones de hepatitis (ver

Informe a los pacientes que la insuficiencia renal, incluyendo casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi, han sido reportados en

para osteopenia (ver Advertencias y Precauciones (5.5)). Acidosis Láctica y Hepatomegalia Severa fatales. El tratamiento con emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato debe suspenderse en cualquier persona que desarrolle síntomas Interacciones Medicamentosas Advierta a los pacientes que emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato puede interactuar con varios medicamentos; por lo tanto, aconseje a os pacientes a reportar a su médico el uso de cualquier otro medicamento, incluyendo otros medicamentos para el iento del virus hepatitis C /ver Advertencias y Precauciones (5.7) e Interacciones Medicamentosas (7)).

Informe a los pacientes que es importante tomar emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato con otros medicamentos antirrei

informar a su médico inmediatamente de cualquier síntoma de infección (ver Advertencias y Precauciones (5.4)).

egistro de embarazo con antirretrovirales para monitorear los resultados fetales de las mujeres embarazadas expuestas a emtri tenofovir disoproxilo fumarato (ver Uso en Poblaciones Específicas (8.1)). Lactancia 1 o si se sospecha infección aguda con VIH-1 en una madre que toma emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para PFEP al VIH-1 debido al riesgo de transmitir el virus VIH-1 al bebé. En mujeres no infectadas con VIH-1, los beneficios y riesgos de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato mientras amamanta deben ser evaluados, incluyendo el riesgo de adquisición del VIH-1 debido a la no-adherencia al medicamento y la ransmisión subsecuente de la madre al niño (ver Uso en Poblaciones Específicas (8.2)). Todas las Marcas listadas son marcas registradas de sus respectivos propietarios y no son marcas registradas de Hetero Labs Limited.

Informe a las pacientes utilizando emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para el tratamiento del VIH-1 o nara PrEP al VIH-1 nue existe un

niento del VIH-1 en un cronograma de dosificación regular con o sin alimentos y a evitar olvidar dosis, ya que puede resultar en el desarrollo

2057203