Icelea®

Emtricitabina 200 mg
Tenofovir Alafenamida 25 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA
Cada comprimido recubierto de **Icelea**® contiene: Emtricitabina 200 mg. Tenofovir Alafenamida 25 mg (equivalente a 28,04 mg de Tenofovir Alafenamida Fumarato). Excipientes: lactosa hidratada; celulosa microcristalina; almidón de maíz pregelatinizado; dióxido de silicio coloidal; croscarmelosa sódica; estearato de magnesio; colorante azul brillante laca alumínica (CI 42090); alcohol polivinílico; polietilenglicol; talco; dióxido de titanio.
Este medicamento es Libre de Gluten. Contiene Lactosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antiviral de uso sistémico, antivirales para el tratamiento de infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y combinaciones.
Código ATC: J05AR17.

INDICACIONES
Icelea® está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 35 kg) infectados con el VIH tipo 1 (VIH-1).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Mecanismo de acción
Icelea® es una combinación a dosis fija de las drogas antirretrovirales Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida.
Emtricitabina es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos (ITIAN) y un análogo nucleósido de 2´-desoxicitidina. Emtricitabina es fosforilada por enzimas celulares para formar Emtricitabina trifosfato. Emtricitabina trifosfato inhibe la replicación del VIH a través de su incorporación en el ADN viral mediante la transcriptasa inversa (TI) del VIH, lo que produce la interrupción de la cadena de ADN. Emtricitabina muestra actividad frente al VIH-1, VIH-2 y al virus de la hepatitis B (VHB).
Tenofovir Alafenamida es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótidos (ITIAN) y un profármaco fosfonoamidato de Tenofovir (análogo de 2′ desoxiadenosina monofosfato). Tenofovir Alafenamida es permeable en las células y, debido a su mayor estabilidad plasmática y activación intracelular mediante hidrólisis de la catepsina A, Tenofovir Alafenamida es más eficaz que Tenofovir disoproxil fumarato a la hora de concentrar Tenofovir en las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) o las células diana del VIH incluyendo los linfocitos y los macrófagos. El Tenofovir intracelular se fosforila posteriormente al metabolito farmacológicamente activo, Tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inhibe la replicación del VIH mediante su incorporación al ADN viral por la transcriptasa inversa del VIH, lo que produce la terminación de la cadena de ADN.
El Tenofovir tiene actividad frente al VIH-1, VIH-2 y VHB.

Farmacocinética
Absorción
Emtricitabina se absorbe de forma rápida y extensa después de la administración oral con concentraciones plasmáticas máximas de 1 a 2 horas después de la dosis. Después de la administración oral de dosis múltiples de Emtricitabina a 20 sujetos infectados por el VIH-1, las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) en estado estacionario de Emtricitabina (media ± DE) fueron de 1,8 ± 0,7 µg/ml y el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo durante un intervalo de dosificación de 24 horas (ABC) fue de 10,0 ± 3,1 µg•h/ml. La media de la concentración plasmática valle en estado estacionario a las 24 horas de la dosis fue igual o mayor que la media del valor IC90 *in vitro* para la actividad anti-VIH-1.
La exposición sistémica a Emtricitabina no se vio afectada cuando Emtricitabina fue administrada con alimentos.
Después de la administración de alimentos a sujetos sanos, las concentraciones plasmáticas máximas de Tenofovir Alafenamida se observaron aproximadamente 1 hora después de la dosis administrada como F/TAF (25 mg) o E/C/F/TAF (10 mg). Las medias de la $C_{máx}$ y la $ABC_{última}$ (media ± DE) después de una dosis única de 25 mg de Tenofovir Alafenamida administrada como Emtricitabina/Tenofovir Alafenamida con alimentos fueron de 0,21 ± 0,13 µg/ml y de 0,25 ± 0,11 µg•h/ml, respectivamente. Las medias de la $C_{máx}$ y la $ABC_{última}$ después de una dosis única de 10 mg de Tenofovir Alafenamida administrado en E/C/F/TAF fueron de 0,21 ± 0,10 µg/ml y de 0,25 ± 0,08 µg•h /ml, respectivamente.
Con relación a las condiciones de ayuno, la administración de una dosis única de Tenofovir Alafenamida con una comida de alto contenido graso (~800 kcal, 50% de grasa) resultó en una disminución de la $C_{máx}$ de Tenofovir Alafenamida (15-37%) y a un aumento del $ABC_{última}$ (17-77%).

Distribución
La unión *in vitro* de Emtricitabina a proteínas plasmáticas fue < 4% y resultó independiente de la concentración en el intervalo de 0,02 a 200 µg/ml. A la concentración plasmática máxima, la relación de concentración media del fármaco entre plasma y sangre fue de aproximadamente 1,0 y la relación de concentración media del fármaco entre semen y plasma fue de aproximadamente 4,0.
La unión *in vitro* de Tenofovir a las proteínas plasmáticas fue < 0,7%, independiente de la concentración en el intervalo de 0,01 a 25 µg/ml. La unión *ex vivo* de Tenofovir Alafenamida a proteínas plasmáticas en las muestras recogidas durante los ensayos clínicos fue de aproximadamente el 80%.

Metabolismo y eliminación
Los estudios *in vitro* indican que Emtricitabina no es un inhibidor de las enzimas CYP humanas. Tras la administración de [^{14}C]-Emtricitabina, se obtuvo una recuperación completa de la dosis de Emtricitabina en la orina (aproximadamente el 86%) y las heces (aproximadamente el 14%). El 13% de la dosis se recuperó en la orina en forma de tres metabolitos. La biotransformación de Emtricitabina comprende la oxidación del radical tiólico, para dar los diastereómeros 3´-sulfóxido (~ el 9% de la dosis), y la conjugación con el ácido glucurónico, para formar el 2´-O-glucurónido (~ el 4% de la dosis). No hubo otros metabolitos identificables.
Emtricitabina se excreta fundamentalmente por el riñón y la dosis se recupera por completo en la orina (aproximadamente 86%) y en las heces (aproximadamente 14%). El 13% de la dosis de Emtricitabina se recoge en la orina en forma de tres metabolitos. El clearance de Emtricitabina alcanza un promedio de 307 ml/min. Después de la administración oral, la semivida de eliminación de Emtricitabina es de aproximadamente 10 horas.
El metabolismo es la ruta de eliminación principal de Tenofovir Alafenamida en los seres humanos, suponiendo > 80% de una dosis oral. Los estudios *in vitro* han mostrado que Tenofovir Alafenamida se metaboliza a Tenofovir (metabolito principal) por medio de la catepsina A en las CMSP (incluyendo linfocitos y otras células diana del VIH) y los macrófagos y por medio de la carboxilesterasa-1 en los hepatocitos. *In vivo*, Tenofovir Alafenamida se hidroliza en las células para formar Tenofovir (metabolito principal), que es fosforilado al metabolito activo Tenofovir difosfato. En los estudios clínicos en humanos, una dosis oral de 10 mg de Tenofovir Alafenamida (administrado con Emtricitabina y elvitegravir y cobicistat) dio lugar a unas concentraciones de Tenofovir difosfato más de 4 veces superiores en las CMSPs y menos del 90% de la concentración de Tenofovir en plasma en comparación con una dosis oral de 245 mg de Tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) (administrado con Emtricitabina y elvitegravir y cobicistat).
Los estudios *in vitro* indican que Tenofovir Alafenamida no se metaboliza por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir Alafenamida se metaboliza mínimamente por CYP3A4. Cuando se administra de forma concomitante con el conocido inductor de CYP3A efavirenz, la exposición a Tenofovir Alafenamida no se ve afectada significativamente. Después de la administración de Tenofovir Alafenamida, la radioactividad [^{14}C] en plasma mostró un perfil dependiente del tiempo, siendo Tenofovir Alafenamida la especie más abundante en las primeras horas iniciales y el ácido úrico en el período restante.
La excreción renal de Tenofovir Alafenamida intacta es una ruta menor, con <1 % de la dosis eliminada por la orina. Tenofovir Alafenamida se elimina principalmente después de la metabolización a Tenofovir. Tenofovir Alafenamida y Tenofovir tienen una mediana de semivida plasmática de 0,51 y 32,37 horas, respectivamente. Tenofovir es eliminado por una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa.

Edad, sexo y origen étnico
No se han identificado diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética en función de la edad o el origen étnico. La farmacocinética de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida es similar en pacientes masculinos y femeninos.

Insuficiencia hepática
La farmacocinética de Emtricitabina no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia hepática; sin embargo, Emtricitabina no sufre metabolismo significativo a través de las enzimas hepáticas, por lo que la repercusión de la insuficiencia hepática debería ser escasa.
No se observaron cambios de interés clínico en la farmacocinética de Tenofovir Alafenamida o su metabolito Tenofovir en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clase A y B). En pacientes con insuficiencia hepática grave, las concentraciones plasmáticas totales de Tenofovir Alafenamida y Tenofovir son menores que las observadas en sujetos con función hepática normal. Cuando se corrige por la unión a proteínas, las concentraciones plasmáticas no unidas (libres) de Tenofovir Alafenamida en la insuficiencia hepática grave y función hepática normal son similares.

Insuficiencia renal
La exposición sistémica media a Emtricitabina fue mayor en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) que en sujetos con función renal normal (11,8 µg•h/ml). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de Tenofovir Alafenamida o Tenofovir entre sujetos sanos y pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr estimada > 15 pero < 30 ml/min) en los estudios de Tenofovir Alafenamida. No existen datos farmacocinéticos sobre Tenofovir Alafenamida en pacientes con un ClCr estimado < 15 ml/min.

Población pediátrica
Se evaluó la farmacocinética de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida en 24 pacientes pediátricos de 12 a < 18 años de edad, sin tratamiento previo, que recibieron Emtricitabina - Tenofovir Alafenamida (administrado con elvitegravir y cobicistat). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética entre los pacientes pediátricos y adultos que nunca habían recibido tratamiento.
La exposición sistémica en 23 pacientes pediátricos de 6 a< 12 años de edad con un peso corporal de al menos 25 kg, que recibieron Emtricitabina - Tenofovir Alafenamida administrado con elvitegravir, cobicistat fue superior (20 a 80% del ABC) a la de los pacientes adultos que recibieron el mismo esquema. Sin embargo, este incremento no se consideró clínicamente significativo.

	Adolescentes			Adultos		
	FTC[a]	**TAF**[b]	**TFV**[b]	**FTC**[a]	**TAF**[c]	**TFV**[c]
ABC (ng.h/ml)	14.424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11.714,1 (166)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
$C_{máx}$ (ng/ml)	2.265 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{u}, (ng/ml)	102,4 (38,9)[b]	N/A	10 (19,6)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF elvitegravir/cobicistat/Emtricitabina/Tenofovir Alafenamida fumarato
FTC= emtricitabina; TAF = Tenofovir Alafenamida fumarato: TFV Tenofovir; N/A no aplicable
Los datos se presentan como medias (%CV)
a n = 24 adolescentes (GS-US-Z92-0.106); n = 19 adultos (GS_US_292_0102)
b n = 23 adolescentes (GS-US-292-0106, análisis pK poblacional)
c n=539(TAF)u841 (TFV) adultos (GS-us-292-0111 y cs-us-292-0104, análisis pK poblacional)

Actividad antiviral *in vitro*
Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida demostraron actividad antiviral sinérgica en los cultivos celulares. No se observó antagonismo con Emtricitabina o Tenofovir Alafenamida cuando se combinaron con otros fármacos antirretrovirales.
La actividad antiviral de Emtricitabina frente a aislamientos clínicos y de laboratorio del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, en la línea celular MAGI-CCR5 y en PBMCs. Los valores de la concentración efectiva al 50% (CE_{50}) para Emtricitabina oscilaron entre 0,0013 y 0,64 µM. Emtricitabina mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a los clados del VIH-A, B, C, D, E, F y G (con valores de CE_{50} de 0,007 a 0,075 µM) y presentó actividad específica de cepa frente al VIH-2 (con valores de CE_{50} de 0,007 a 1,5 µM).
La actividad antiviral de Tenofovir Alafenamida frente a aislamientos clínicos y de laboratorio del subtipo B del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, PBMCs, células monocíticas/macrofágicas primarias y linfocitos T CD4+. Los valores de la CE_{50} de Tenofovir Alafenamida oscilaron entre 2,0 y 14,7 nM. Tenofovir Alafenamida mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a todos los grupos del VIH-1 (M, N y O), incluyendo los subtipos A, B, C, D, E, F y G (con valores de CE50 de 0,10 a 12,0 nM) y mostró actividad específica de cepa frente al VIH-2 (con valores de CE_{50} de 0,91 a 2,63 nM).

Resistencia a la droga
In vitro
La sensibilidad reducida a Emtricitabina se asocia con mutaciones M184V/I en la TI del VIH-1.
Los aislados del VIH-1 con sensibilidad reducida a Tenofovir Alafenamida expresan una mutación K65R en la TI del VIH-1; además, se ha observado de forma transitoria una mutación K70E en la TI del VIH-1.

Pacientes que no han recibido tratamiento previo
En un análisis combinado de pacientes que no habían recibido tratamiento antirretroviral previo tratados con Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida (10 mg) administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija en estudios de fase III, se realizó una genotipificación en los aislamientos del VIH-1 del plasma de todos los pacientes con ARN del VIH-1 ≥ 400 copias/ml en el momento del fracaso virológico confirmado, en la semana 144 o en el momento en el que se interrumpió de forma temprana la medicación del estudio. Hasta la semana 144, el desarrollo de una o más mutaciones asociadas a resistencia primaria a Emtricitabina, Tenofovir Alafenamida o elvitegravir fue observado en aislamientos del VIH-1 de 12 de 22 pacientes con datos genotípicos evaluables apareados al inicio y luego del fracaso del tratamiento con E/C/F/TAF (12 de 866 pacientes [1,4%]) en comparación con 12 de 20 aislamientos con fracaso del tratamiento de los pacientes del grupo de E/C/F/TDF (12 de 867 pacientes [1,4%]). En el grupo tratado con E/C/F/TAF, las mutaciones que surgieron fueron M184V/I (n=11) y K65R/N (n = 2) en la TI y T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) y N155H (n = 2) en la integrasa. De los aislamientos del VIH-1 de 12 pacientes con desarrollo de resistencias en el grupo tratados con E/C/F/TDF, las mutaciones que surgieron fueron M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) y L210W (n = 1) en la TI y E92Q/V (n = 4) y Q148R (n = 2), y N155H/S (n = 3) en la integrasa. La mayoría de los aislamientos del VIH-1 de los pacientes de ambos grupos de tratamiento que desarrollaron mutaciones de resistencia a elvitegravir en la integrasa también desarrollaron mutaciones de resistencia a Emtricitabina en la TI.

Pacientes coinfectados con VIH y VHB
En un estudio clínico en pacientes con VIH virológicamente suprimidos coinfectados con hepatitis B crónica, que recibieron Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida, administrados con elvitegravir y cobicistat en un comprimido de combinación de dosis fija (E/C/F/TAF), durante 48 semanas (GS-US-292-1249, n = 72),2 pacientes calificaron para el análisis de resistencia. En estos 2 pacientes, no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas con resistencia a ninguno de los componentes de E/C/F/TAF en el VIH-1 o VHB.

Resistencia cruzada
Los virus resistentes a Emtricitabina con la sustitución M184V/I mostraron resistencia cruzada con lamivudina, pero conservaron la sensibilidad a didanosina, estavudina, Tenofovir y zidovudina.
Las mutaciones K65R y K70E redundan en una sensibilidad reducida a abacavir, didanosina, lamivudina, Emtricitabina y Tenofovir, pero conservan la sensibilidad a zidovudina.
El VIH-1 resistente a multinucleósidos con una mutación de inserción doble T69S o con un complejo de mutación Q151M incluyendo K65R mostró una sensibilidad reducida a Tenofovir Alafenamida.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Dosis recomendada
La dosis de **Icelea**® para adultos y adolescentes de 12 años o mayores con un peso corporal de al menos 35 kg, es de 1 comprimido una vez al día, por vía oral, con o sin alimentos.
Icelea® debe administrarse como parte de un esquema combinado que incluya alguno de los siguientes principios activos como tercer fármaco: dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapina, rilpivirina o raltegravir.
El comprimido recubierto no se debe masticar, triturar ni partir.

Dosis olvidada
Si se omite una dosis y han transcurrido menos de 18 horas desde la hora habitual de administración, el paciente debe tomar **Icelea**® lo antes posible y luego reanudar su pauta habitual de administración.
Si se omite una dosis y han transcurrido más de 18 horas desde la hora habitual de administración, el paciente no debe tomar la dosis omitida sino simplemente reanudar la pauta habitual de administración. No debe tomar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.
Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar **Icelea**®, debe tomar otro comprimido. Si el paciente vomita más de 1 hora después de tomar **Icelea**®, no es necesario que tome otro comprimido.

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
No se requiere ajustar la dosis de **Icelea**® en pacientes de edad avanzada.
Insuficiencia renal
No se requiere un ajuste de la dosis de **Icelea**® en adultos o adolescentes (de al menos 12 años de edad y al menos 35 kg de peso corporal) con un aclaramiento de creatinina estimado (ClCr) > 30 ml/min.
Icelea® no se debe iniciar en pacientes con un ClCr estimado < 30 ml/min, ya que no hay datos disponibles sobre el uso de Tenofovir Alafenamida/Emtricitabina en esta población.
El tratamiento con **Icelea**® se debe suspender en los pacientes cuyo ClCr estimado descienda por debajo de 30 ml/min durante el tratamiento.
Insuficiencia hepática
No se requiere ajustar la dosis de **Icelea**® en pacientes con insuficiencia hepática.
Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Emtricitabina - Tenofovir Alafenamida en niños <12 años o que pesen < 35 kg.

CONTRAINDICACIONES
Icelea® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
A pesar de que se ha probado que la supresión viral debida al tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben seguir tomando las precauciones apropiadas para prevenir la transmisión.

Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B
Los pacientes con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Emtricitabina - Tenofovir Alafenamida en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el Virus de la hepatitis (VHC). Tenofovir Alafenamida es activo contra el virus de la hepatitis B (VHB).
La interrupción del tratamiento con Emtricitabina - Tenofovir Alafenamida en pacientes coinfectados por el VIH y el VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes coinfectados por el VIH y el VHB que interrumpen el tratamiento con **Icelea**® debe efectuarse un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

Enfermedad hepática
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Emtricitabina - Tenofovir Alafenamida en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.
Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser monitorizados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Peso y parámetros metabólicos
Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Existe cierta evidencia que muestra que la hiperlipidemia podría estar, en algunos casos, relacionada con el tratamiento, mientras que para el aumento de peso no existe una evidencia sólida que lo relacione con algún tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Disfunción mitocondrial tras la exposición in útero
Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar la función mitocondrial en grado variable, siendo más pronunciado con stavudina, didanosina y zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH-negativos expuestos in útero y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos se referían principalmente a tratamientos que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactacidemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias.
Raramente se notificaron trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si tales trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Se deberá considerar estos hallazgos en cualquier niño expuesto in útero a análogos de nucleós(t)idos que presente hallazgos clínicos severos de etiología desconocida, particularmente hallazgos neurológicos.
Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales de utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de reconstitución inmune
Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada (TARC) en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.
Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves) en caso de reconstitución inmunitaria; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1
Icelea® se debe evitar en pacientes con VIH-I previamente tratados con antirretrovirales que albergan la mutación K65R.

Terapia triple con nucleósidos
Ha habido informes de una elevada tasa de fracaso virológico y de aparición de resistencias en una fase temprana cuando Tenofovir disoproxil fumarato se combinaba con lamivudina y abacavir, así como con lamivudina y didanosina en una pauta posológica de una vez al día. Por lo tanto, los mismos problemas pueden aparecer si **Icelea**® se administra con un tercer análogo de nucleósidos.

Infecciones oportunistas
Los pacientes que reciban **Icelea**® o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar adquiriendo infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la observación clínica estrecha de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Osteonecrosis
Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Nefrotoxicidad
No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de Tenofovir debida a la administración de Tenofovir alafenamida.
Se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con **Icelea**® o al iniciarlo, y que también se controle durante el tratamiento en todos los pacientes según sea clínicamente apropiado. Se debe considerar suspender el tratamiento con **Icelea**® en pacientes que desarrollan disminuciones clínicamente significativas de la función renal o signos de tubulopatía renal proximal.

Administración concomitante de otros medicamentos
No se recomienda la administración concomitante de **Icelea**® con ciertos anticonvulsivantes (por ej., carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína), antimicobacterianos (por ej., rifampicina, rifabutina, rifapentina), boceprevir, hierba de San Juan e inhibidores de la proteasa (IPs) del VIH distintos de atazanavir, lopinavir y darunavir.
Icelea® se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan Tenofovir Alafenamida, Tenofovir disoproxilo, Emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Se debe informar a los pacientes que se ha notificado mareo durante el tratamiento con Emtricitabina - Tenofovir Alafenamida.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN
Medicamentos que pueden afectar a uno o más componentes de Icelea®

Emtricitabina
Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicos e *in vitro* han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre Emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de Emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de Emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de Emtricitabina.

Tenofovir Alafenamida
Tenofovir Alafenamida es un sustrato de la P-gp y la BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. Se espera que los medicamentos inductores de la actividad de la P-gp y de la BCRP (ver tabla debajo) reduzcan las concentraciones plasmáticas de Tenofovir Alafenamida, lo que puede ocasionar una pérdida del efecto terapéutico de **Icelea**® y la aparición de resistencias. La administración concomitante de **Icelea**® con medicamentos que inhiban la P-gp y la BCRP puede aumentar la concentración plasmática de Tenofovir Alafenamida. Tenofovir Alafenamida no es un inhibidor del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 *in vitro*. Tenofovir Alafenamida no es un inhibidor ni un inductor de la CYP3A *in vivo*. Tenofovir Alafenamida es sustrato de OAT1B1 y OATB1B3 *in vitro*. La distribución de Tenofovir Alafenamida en el organismo puede verse afectada por la actividad de OATP1B1 y de OATP1B3.

Medicamentos que pueden afectar la función renal
Debido a que Emtricitabina y Tenofovir poseen principalmente excreción renal, mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, la administración concomitante de **Icelea**® con medicamentos que reducen la función renal o se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de Emtricitabina, Tenofovir y/o del medicamento administrado de forma concomitante y, de esta manera, incrementar el riesgo de reacciones adversas.
Algunos ejemplos de medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa incluyen, entre otros, aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (por ejemplo, gentamicina), y altas dosis o múltiples antiinflamatorios no esteroides.

Interacciones establecidas y otras interacciones potencialmente significativas
La tabla debajo provee un listado de las interacciones con otros medicamentos establecidas o que potencialmente puedan ser clínicamente significativas, con los pasos recomendados para prevenir o manejar dichas interacciones (la tabla no incluye todas las interacciones). Las interacciones medicamentosas descriptas se basan en los estudios realizados con Emtricitabina - Tenofovir Alafenamida en combinación o por separado, o son interacciones que podrían ocurrir con Emtricitabina - Tenofovir Alafenamida.

Medicamento concomitante administrado	Efecto en la concentración[b]	Comentario Clínico/ Recomendación respecto de la administración de Icelea®
Antiinfecciosos		
Antifúngicos: Ketoconazol Itraconazol	No estudiada Dado que son inhibidores potentes de P-gp se prevee ↑Tenofovir alafenamida	Evitar esta formulación a dosis fija de Tenofovir Alafenamida /Emtricitabina. Se sugiere cambiar a formulación con Emtricitabina/TAF 10 mg
Fluconazol Isavuconazol	No estudiada Se prevee ↑Tenofovir alafenamida	La dosis de TAF sugerida dependerá del antirretroviral administrado concomitantemente#
Antimicobacterianos Rifabutina Rifampicina Rifapentina	No estudiada. Como todos son inductores P-gp se prevee↓ Tenofovir alafenamida, podría perder efecto terapéutico y producir aparición de resistencias	No se recomienda la coadministración
Medicamentos contra el virus de la hepatitis C		
Boceprevir	No estudiada. La administración concomitante con boceprevir tiene el potencial de afectar de forma adversa a la activación intracelular y la eficacia clínica antiviral de tenofovir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante.
Medicamentos contra el virus de la hepatitis C		
Ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/ Tenofovir Alafenamida (10 mg una vez al día)[3]	Ledipasvir: ABC: ↑ 79% $C_{máx}$: ↑ 65% $C_{mín}$: ↑ 93% Sofosbuvir: ABC: ↑ 47% $C_{máx}$: ↑ 29% Metabolito de sofosbuvir GS-331007: ABC: ↑ 48% $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↑ 66% Emtricitabina: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↔ Tenofovir alafenamida: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↔	No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir o sofosbuvir. La dosis de TAF depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante#
Ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/ Tenofovir Alafenamida (25 mg una vez al día)[4]	Ledipasvir: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↔ Sofosbuvir: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↔ Emtricitabina: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↔ Tenofovir alafenamida: ABC: ↑ 32% $C_{máx}$: ↔	No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir o sofosbuvir. La dosis de TAF depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante#
Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/ velpatasvir (100 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/ Tenofovir Alafenamida (10 mg una vez al día)[3]	Sofosbuvir: ABC: ↑ 37% $C_{máx}$: ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: ABC: ↑ 48% $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↑ 58% Velpatasvir: ABC: ↑ 50% $C_{máx}$: ↑ 30% $C_{mín}$: ↑ 60% Emtricitabina: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↔ Tenofovir alafenamida: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↓ 20%	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. La dosis de TAF depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante#
Sofosbuvir/velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg una vez al día) emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)[3]	Sofosbuvir: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↑ 27% Metabolito de sofosbuvir GS-331007: ABC: ↑ 43% $C_{máx}$: ↔ Velpatasvir: ABC: ↔ $C_{mín}$: ↑ 46% $C_{máx}$: ↔ Voxilaprevir: ABC: ↑ 171% $C_{mín}$: ↑ 350% $C_{máx}$: ↑ 92% Emtricitabina: ABC: ↔ $C_{mín}$: ↔ $C_{máx}$: ↔ Tenofovir alafenamida: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↓ 21%	
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg una vez al día)7/ emtricitabina (200 mg una vez al día)/ Tenofovir Alafenamida (25 mg una vez al día)[4]	Sofosbuvir: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: ABC: ↔ $C_{mín}$: ↔ Velpatasvir: ABC: ↔ $C_{mín}$: ↔ $C_{máx}$: ↔ Voxilaprevir: ABC: ↔ $C_{mín}$: ↔ $C_{máx}$: ↔ Emtricitabina: ABC: ↔ $C_{mín}$: ↔ $C_{máx}$: ↔ Tenofovir alafenamida: ABC: ↑ 52% $C_{máx}$: ↑ 32% $C_{mín}$: ↔ $C_{máx}$: ↔ Tenofovir alafenamida: ABC: ↑ 52% $C_{máx}$: ↑ 32%	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. La dosis de TAF depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante#
Atazanavir/cobicistat (300 mg/ 150 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg)	Tenofovir alafenamida: ABC: ↑ 75% $C_{máx}$: ↑ 80% Atazanavir: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↔	**Icelea**® como dosis fija no es apropiado. Se sugiere formulación de FTC 200/ TAF 10 mg una vez al día.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg)	Tenofovir alafenamida: ABC: ↑ 91% $C_{máx}$: ↑ 77% Atazanavir: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↔ Tenofovir alafenamida: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↔ Tenofovir: ABC: ↑ 224% $C_{máx}$: ↑ 216% $C_{mín}$: ↑ 221% Darunavir: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↔	**Icelea**® como dosis fija no es apropiado. Se sugiere formulación de FTC 200/ TAF 10 mg una vez al día.

Medicamento concomitante administrado	Efecto en la concentración[b]	Comentario Clínico/ Recomendación respecto de la administración de Icelea®
Medicamentos contra el virus de la hepatitis C		
Darunavir/Cobicistat (800/150 mg una vez al día), Tenofovir Alafenamida (25 mg una vez al día)[5]	Tenofovir alafenamida: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↔ Tenofovir: ABC: ↑ 224% $C_{máx}$: ↑ 216% C_{min}: ↑ 221% Darunavir: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↔ C_{min}: ↔	**Icelea®** como dosis fija no es apropiado. Se sugiere formulación de FTC 200/ TAF 10 mg una vez al día.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg una vez al día), Tenofovir Alafenamida (10 mg una vez al día)	Tenofovir alafenamida: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↔ Tenofovir: ABC: ↑105% $C_{máx}$: ↑ 142% Darunavir: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↔ C_{min}: ↔	**Icelea®** como dosis fija no es apropiado. Se sugiere formulación de FTC 200/ TAF 10 mg una vez al día.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg una vez al día), Tenofovir Alafenamida (10 mg una vez al día)	Tenofovir alafenamida: ABC: ↑ 47% $C_{máx}$: ↑ 119% Lopinavir: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↔ C_{min}: ↔	**Icelea®** como dosis fija no es apropiado. Se sugiere formulación de FTC 200/ TAF 10 mg una vez al día.
Tipranavir/ritonavir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de **Icelea®** Tipranavir/ritonavir provoca inducción de la P-gp. Se prevé que la exposición a tenofovir alafenamida disminuya cuando tipranavir/ritonavir se administra en combinación con **Icelea®**	No se recomienda la administración concomitante con **Icelea®**
Otros inhibidores de la proteasa	Se desconocen sus efectos.	No hay datos disponibles para realizar recomendaciones de dosificación para la administración concomitante con otros inhibidores de la proteasa
Otros antirretrovirales contra el VIH		
Otros antirretrovirales		
Dolutegravir (50 mg una vez al día), Tenofovir Alafenamida (10 mg una vez al día)[3]	Tenofovir alafenamida: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↔ Dolutegravir: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↔ C_{min}: ↔	Se sugiere un comprimido de **Icelea®** una vez al día.
Rilpivirina (25 mg una vez al día), Tenofovir Alafenamida (25 mg una vez al día)	Tenofovir alafenamida: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↔ Rilpivirina: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↔ C_{min}: ↔	Se sugiere un comprimido de **Icelea®** una vez al día.
Efavirenz (600 mg una vez al día), Tenofovir Alafenamida (40 mg una vez al día)[4]	Tenofovir alafenamida: ABC: ↓ 14% $C_{máx}$: ↓ 22%	Se sugiere un comprimido de **Icelea®** una vez al día.
Maraviroc Nevirapina Raltegravir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de **Icelea®** No se prevé que la exposición a tenofovir alafenamida se vea afectada por maraviroc, nevirapina o raltegravir, ni que afecte a las rutas metabólicas y de excreción de maraviroc, nevirapina o raltegravir.	Se sugiere un comprimido de **Icelea®** una vez al día.
Antiepilépticos		
Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de **Icelea®** La administración concomitante de oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína, todos los cuales son inductores de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de **Icelea®** y oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína.
Carbamazepina (ajustada desde 100 mg hasta 300 mg dos veces al día), emtricitabina/Tenofovir Alafenamida (200 mg/25 mg una vez al día)[5,6]	Tenofovir alafenamida: ABC: ↓ 55% $C_{máx}$: ↓ 57% La administración concomitante de carbamazepina, un inductor de la P-gp, reduce las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de **Icelea®** y carbamazepina.
Antidepresivos		
Sertralina (50 mg una vez al día), Tenofovir Alafenamida (10 mg una vez al día)[3]	Tenofovir alafenamida: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↔ Sertralina: ABC: ↑ 9% $C_{máx}$: ↑ 14%	No es necesario ajustar la dosis de sertralina. La dosis de TAF depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante#
Medicamentos a base de plantas		
Hierba de San Juan *(Hypericum perforatum)*	Tenofovir alafenamida.	No se recomienda la coadministración con Emtricitabina – Tenofovir alafenamida.
Inmunosupresores		
Ciclosporina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de **Icelea®** Se prevé que la administración concomitante de ciclosporina, un potente inhibidor de la P-gp, aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	**Icelea®** como dosis fija no es apropiado. Se sugiere formulación de FTC 200/ TAF 10 mg una vez al día.
Anticonceptivos orales		
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día), etinilestradiol (0,025 mg una vez al día), emtricitabina/ tenofovir alafenamida (200/25 mg una vez al día)[5]	Norelgestromina: ABC: ↔ C_{min}: ↔ $C_{máx}$: ↔ Norgestrel: ABC: ↔ C_{min}: ↔ $C_{máx}$: ↔ Etinilestradiol: ABC: ↔ C_{min}: ↔ $C_{máx}$: ↔	No es necesario ajustar la dosis de norgestimato/etinilestradiol. La dosis de TAF depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante#
Sedantes/hipnóticos		
Midazolam administrado por vía oral (2,5 mg dosis única), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	Midazolam: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↔	No es necesario ajustar la dosis de midazolam. La dosis de TAF depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante#
Midazolam administrado por vía intravenosa (1 mg dosis única), Tenofovir Alafenamida (25 mg una vez al día)	Midazolam: ABC: ↔ $C_{máx}$: ↔	

1 Cuando se proporcionan dosis, se trata de las dosis utilizadas en estudios clínicos de interacciones medicamentosas.
2 Cuando se dispone de datos procedentes de estudios de interacciones medicamentosas.
3Estudio realizado con un comprimido de combinación a dosis fija de elvitegravir/cobicistat/Emtricitabina/Tenofovir Alafenamida.
4 Estudio realizado con un comprimido de combinación a dosis fija de Emtricitabina/rilpivirina/Tenofovir Alafenamida.
5 Estudio realizado con TAF/FTC
6 En este estudio Emtricitabina/Tenofovir Alafenamida se administró con alimentos.
7Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC.
*#No son necesarios cambios en caso de que tercer fármaco sea alguno de los fármacos incluidos en sección Posología: Dolutegravir, Efavirenz, Maraviroc, Nevirapina, Rilpivirina, Raltegravir. Por el contrario si el tercer fármaco antirretroviral es Atazanavir/r, Atazanavir/c, Darunavir/r, Darunavir/c, o Lopinavir/r debe cambiarse a combinación fija de TAF 10 mg/Emtricitabina 200 mg, y no puede utilizarse la presente formulación de **Icelea®**.*

Toxicología preclínica
Los datos de los estudios preclínicos de Emtricitabina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Emtricitabina ha demostrado un potencial carcinogénico bajo en ratones y ratas.
Los estudios preclínicos de Tenofovir Alafenamida en ratas y perros mostraron los huesos y el riñón como los órganos diana primarios para la toxicidad. La toxicidad ósea fue observada en forma de reducción de la DMO en ratas y perros a unas exposiciones a Tenofovir al menos cuatro veces superiores a las esperadas después de la administración de TAF/FTC. Hubo una mínima infiltración de histiocitos presente en el ojo de perros a exposiciones a Tenofovir Alafenamida y Tenofovir aproximadamente 4 y 17 veces superiores, respectivamente, a las esperadas después de la administración de TAF/FTC.
Tenofovir Alafenamida no fue mutagénico ni clastogénico en los estudios convencionales de genotoxicidad.
Dado que existe una menor exposición a Tenofovir en ratas y ratones después de la administración de Tenofovir Alafenamida comparado con Tenofovir disoproxilo fumarato, los estudios de carcinogenicidad y un estudio peri-postnatal en ratas fueron realizados solamente con Tenofovir disoproxilo fumarato. Los estudios convencionales de potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo no mostraron riesgos especiales para los seres humanos. Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad y embarazo ni en ningún parámetro fetal. No obstante, Tenofovir disoproxilo fumarato redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en un estudio peri-postnatal de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA
Embarazo
No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de Tenofovir Alafenamida en mujeres embarazadas. Sin embargo, existen un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos) que indican que el uso de Emtricitabina no está asociado con malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.
Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de Emtricitabina en términos de parámetros de fertilidad, embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo postnatal. Los estudios de Tenofovir Alafenamida realizados en animales no han mostrado evidencia de efectos perjudiciales en los parámetros de fertilidad, embarazo o desarrollo fetal.
Icelea® solo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.
Lactancia
Pautas locales e internacionales recomiendan que las madres infectadas con el VIH no amamanten a sus bebes para evitar el riesgo de transmisión postnatal del VIH.
Se desconoce si Tenofovir Alafenamida se excreta en la leche materna. En estudios con animales se ha demostrado que Tenofovir se excreta en la leche luego de la administración de Tenofovir disoproxilo fumarato. Emtricitabina se excreta en la leche materna. No hay datos suficientes sobre los efectos de Emtricitabina y Tenofovir en recién nacidos/niños lactantes.
Fertilidad
No se dispone de datos en seres humanos sobre el efecto de **Icelea®** sobre la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida sobre los parámetros de apareamiento ni de fertilidad.

REACCIONES ADVERSAS
La evaluación de las reacciones adversas se basa en datos de seguridad de todos los estudios de fase 2 y 3 en pacientes infectados por el virus del VIH-1 recibieron medicamentos que contenían Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida y en la experiencia post comercialización. En los estudios clínicos con pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento y que fueron tratados con Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida junto con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija de elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/Emtricitabina 200 mg/Tenofovir Alafenamida (en forma de fumarato) 10 mg (E/C/F/TAF), las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron náuseas (11%), diarrea (7%) y cefalea (6%).
Las reacciones adversas se detallan a continuación por clase de órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100),
Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Poco Frecuentes: anemia[1].
Trastornos psiquiátricos
Frecuentes: sueños anormales.
Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: cefalea, mareo.
Trastornos Gastrointestinales
Muy Frecuentes: náuseas.
Frecuentes: diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia.
Poco Frecuentes: dispepsia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: erupción cutánea.
Poco Frecuentes: angioedema[2,3], prurito, urticaria[3].
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Poco Frecuentes: artralgia.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes: fatiga.
1. Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de productos que contenían F/TAF, pero fue identificada a partir de estudios clínicos o de la experiencia poscomercialización para Emtricitabina cuando se utilizó con otros antirretrovirales.
2. Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para Emtricitabina, pero no se observó en los estudios clínicos aleatorizados controlados, en adultos, o estudios clínicos de VIH en pacientes pediátricos de Emtricitabina.
3. Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contenían Tenofovir Alafenamida.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Síndrome de reconstitución inmune
Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos efectos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.
Osteonecrosis
Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.
Cambios en las pruebas de laboratorio de lípidos
Tanto en el grupo de tratamiento que contenía Tenofovir Alafenamida fumarato como en el que contenía Tenofovir disoproxil fumarato se observaron aumentos, con respecto a los valores basales en ayunas, de colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en la semana 144. La mediana del aumento con respecto al valor basal de dichos parámetros fue mayor en el grupo tratado con E/C/F/TAF que en el tratado con elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/Emtricitabina 200 mg/Tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) en la semana 144 (p <0,001 para la diferencia entre los grupos de tratamiento para el colesterol total en condiciones de ayuno, el colesterol directo ligado a LDL y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con respecto al valor basal en el cociente colesterol total/colesterol HDL en la semana 144 fue de 0,2 (-0,3; 0,7) en el grupo tratado con E/C/F/TAF y de 0,1 (-0,4; 0,6) en el grupo tratado con E/C/F/TDF (p=0,006 para la diferencia entre los grupos de tratamiento).
En un estudio de pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato a Emtricitabina/Tenofovir Alafenamida manteniendo el tercer fármaco antirretroviral, se observaron aumentos respecto al valor basal en los parámetros lipídicos en ayunas de colesterol total, colesterol LDL directo y triglicéridos en el grupo Emtricitabina – Tenofovir Alafenamida comparado con la escasa variación en el grupo de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (p ≤ 0,009 para la diferencia entre los grupos en los cambios respecto al valor basal). En la semana 96 en ambos grupos de tratamiento se observó escasa variación respecto a los valores basales en la mediana de colesterol HDL y glucosa en ayunas, así como en el cociente de colesterol total en ayunas y colesterol HDL. Ninguno de estos cambios se consideró de interés clínico.
Parámetros metabólicos
El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.
Población pediátrica
La seguridad de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida fue evaluada en un estudio clínico abierto en el que pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 de 12 a < 18 años de edad con un peso corporal de al menos 35 kg que nunca habían recibido tratamiento recibieron Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat. El perfil de seguridad de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida administrado con elvitegravir y cobicistat fue similar al de los adultos.
Pacientes con insuficiencia renal
La seguridad de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida fue evaluada a lo largo de 96 semanas en un estudio clínico abierto en el que 248 pacientes infectados por el VIH-1 que nunca habían recibido tratamiento (n = 6), o pacientes suprimidos virológicamente (n = 242), con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [$eTFG_{CG}$]: 30-69 ml/min) recibieron Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal.
Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB
La seguridad de Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija fue evaluada en aproximadamente 70 pacientes coinfectados por VIH/VHB actualmente en tratamiento en un estudio clínico abierto. Según esta experiencia limitada, el perfil de seguridad de en pacientes coinfectados por VIH/VHB parece ser similar al de los pacientes mono infectados por el VIH-1.

Notificación de sospecha de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente linkhttps://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversosy/o al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio ELEA PHOENIX S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al **0800-333-3532.**

SOBREDOSIS
Si ocurre una sobredosis, el paciente debe ser monitoreado para determinar la evidencia de toxicidad y aplicar tratamiento estándar de soporte según sea necesario.
El tratamiento de la sobredosis de **Icelea®** consiste en medidas generales de apoyo, incluyendo la monitorización de signos vitales, así como la observación del estado clínico del paciente.
Emtricitabina se puede eliminar mediante hemodiálisis, que elimina aproximadamente el 30% de la dosis de Emtricitabina en un período de diálisis de 3 horas iniciado en un plazo de 1,5 horas después de la administración de Emtricitabina. Tenofovir se elimina eficazmente mediante hemodiálisis, con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54 %. Se desconoce si Tenofovir puede eliminarse mediante diálisis peritoneal.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
- Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Dr. Alejandro Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160.
Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix **0800-333-3532.**

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento, y cada vez que renueve su receta. Podría contener nueva información. Conserve esta información, puede necesitar leerla nuevamente.
• Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico.
• Este medicamento ha sido prescripto para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aun cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.
• Este medicamento sólo debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica archivada.
• Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o tratamiento.
• Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no descriptos en este texto.

CONTENIDO DEL PROSPECTO

1. ¿Qué es Icelea® y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Icelea®?
3. ¿Cómo tomar Icelea®?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Icelea®?
5. Conservación de Icelea®.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. ¿Qué es Icelea® y para qué se utiliza?
Icelea® es una combinación a dosis fija que contiene dos principios activos contra el VIH:
- Emtricitabina, un medicamento antirretroviral inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos.
- Tenofovir Alafenamida, un medicamento antirretroviral inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótidos.
Icelea® bloquea la acción de la enzima transcriptasa inversa, que es esencial para la multiplicación del virus. Por tanto, **Icelea®** reduce la cantidad del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) presente en el organismo.
Icelea® en combinación con otros medicamentos se utiliza para el tratamiento de la infección por el VIH tipo 1 (VIH-1) en adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores, que pesen 35 kg o más.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Icelea®?

No tome Icelea®:
- Si es alérgico a Emtricitabina, Tenofovir Alafenamida o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
Si tiene dudas, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Advertencias y precauciones
Tiene que permanecer bajo supervisión de su médico mientras esté tomando **Icelea®**.
Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a otras personas. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas. Este medicamento no es una cura para la infección por el VIH. Mientras usted esté tomando **Icelea®** podrá seguir padeciendo infecciones u otras enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Icelea®?
Consulte a su médico antes de empezar a tomar **Icelea®**:
- Si tiene problemas del hígado o antecedentes de enfermedad del hígado, incluyendo hepatitis. Los pacientes con enfermedad del hígado, tratados con medicamentos antirretrovirales, tienen un riesgo mayor de complicaciones del hígado severas y potencialmente mortales. Si padece infección por hepatitis B, su médico considerará cuidadosamente la mejor pauta de tratamiento para usted.
Si padece hepatitis B, los problemas del hígado pueden empeorar después de interrumpir la administración de **Icelea®**. No deje de tomar **Icelea®** sin hablar antes con su médico.

Si cumple alguna de estas condiciones, consulte a su médico antes de empezar a tomar **Icelea®**.

Mientras esté tomando Icelea®
Una vez que empiece a tomar **Icelea®** esté atento a:
• Signos de inflamación o infección
• Dolor articular, rigidez o problemas óseos

Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente. Para más información ver 4, ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **Icelea®**?

Aunque no se han observado problemas renales con **Icelea®** existe la posibilidad de que pueda experimentar problemas renales si toma **Icelea®** durante un período de tiempo prolongado.

Niños y adolescentes
No administre este medicamento a niños de 11 años de edad o menores o que pesen menos de 35 kg. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Emtricitabina - Tenofovir Alafenamida en pacientes pediátricos de 11 años o menos.

Uso de otros medicamentos e Icelea®
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. **Icelea®** puede interaccionar con otros medicamentos. Como resultado, las cantidades de **Icelea®** o de otros medicamentos en su sangre pueden cambiar. Esto puede impedir que sus medicamentos actúen correctamente o empeorar sus posibles efectos adversos. En algunos casos, su médico puede tener que ajustar la dosis o comprobar sus concentraciones sanguíneas.

Medicamentos utilizados en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B:
No tome **Icelea®** con otros medicamentos que contengan:
- Tenofovir disoproxilo fumarato.
- Tenofovir Alafenamida.
- Lamivudina.
- Adefovir dipivoxil.

Otros tipos de medicamentos:
Consulte a su médico si está tomando:
- Antibióticos utilizados para tratar infecciones bacterianas incluyendo la tuberculosis, que contengan:
- Rifabutina, claritromicina, telitromicina.
- Medicamentos antivirales utilizados para tratar la hepatitis C como: boceprevir
- Medicamentos antivirales utilizados para tratar el VIH, tales como: Emtricitabina y Tipranavir.
- Anticonvulsivantes utilizados para tratar la epilepsia como, por ejemplo: Carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína.
- Medicamentos a base de plantas utilizados para tratar la depresión y la ansiedad, que contengan: Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).
Informe a su médico si está tomando cualquiera de estos u otros medicamentos.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
- Tome medidas para evitar quedar embarazada durante el tratamiento con **Icelea®**. Debe utilizar un método anticonceptivo efectivo. Informe a su médico inmediatamente si queda embarazada.
- No dé el pecho durante el tratamiento con **Icelea®**. Esto se debe a que uno de los principios activos de este medicamento pasa a la leche materna. Se recomienda que no dé el pecho para evitar que transmita el virus a través de la leche materna.

Conducción y uso de máquinas
Icelea® puede provocar mareo. Si se siente mareado al tomar **Icelea®**, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

3. ¿Cómo tomar Icelea®?
Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada de Icelea® es de un comprimido una vez al día por vía oral con o sin alimentos. Tome siempre la dosis recomendada por su médico para asegurar que su tratamiento sea completamente efectivo y para reducir el riesgo de desarrollo de resistencia al medicamento. El tratamiento debe continuar durante el tiempo que su médico le indique.
El comprimido no se debe masticar, triturar ni partir.

Si olvidó tomar Icelea®
Es importante que no olvide ninguna dosis de **Icelea®**. Si olvida una dosis, determine cuánto tiempo hace que debió tomarla:
- Si han pasado menos de 18 horas después de su toma habitual de **Icelea®**, tómela tan pronto como pueda, y luego tome su siguiente dosis a la hora habitual.
- Si han pasado más de 18 horas después de su toma habitual de **Icelea®**, entonces no tome la dosis omitida. Espere y tome la siguiente dosis a su hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si vomita antes de que haya pasado 1 hora tras haber tomado **Icelea®**, tome otro comprimido. No necesita tomar otro comprimido si vomita más de 1 hora después de tomar **Icelea®**.

No deje de tomar Icelea® sin indicación de su médico. Suspender el tratamiento con **Icelea®** puede afectar gravemente al correcto funcionamiento de tratamientos futuros. Si deja de tomar **Icelea®**, por algún motivo, consulte con su médico antes de reiniciar la toma de comprimidos de **Icelea®**.
Consulte a su médico antes de dejar de tomar **Icelea®** por cualquier motivo, sobre todo si presenta algún efecto adverso o si tiene otra enfermedad.

Informe a su médico inmediatamente acerca de síntomas nuevos o inusuales tras suspender el tratamiento.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Si toma más Icelea® del que debe
Si toma accidentalmente una cantidad mayor de **Icelea®** que la dosis recomendada puede correr mayor riesgo de experimentar efectos adversos con este medicamento.

Ante la eventualidad de una ingestión accidental de una dosis mayor a la habitual, consulte a su médico o concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:
- Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Dr. Alejandro Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160.
Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix **0800-333-3532.**

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Icelea®?
Al igual que todos los medicamentos, Emtricitabina - Tenofovir Alafenamida puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Posibles efectos adversos graves: informe a un médico inmediatamente

Cualquier signo de inflamación o infección. En algunos pacientes con infección avanzada por el VIH (SIDA) y que han sufrido infecciones oportunistas en el pasado (infecciones que ocurren en personas con un sistema inmunitario débil), se pueden producir signos y síntomas de inflamación por infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento antirretroviral. Se cree que estos síntomas se deben a una mejoría de la respuesta inmunitaria del organismo, que le permite combatir infecciones que podrían haber estado presentes sin síntomas obvios.
• Se pueden producir también trastornos autoinmunitarios (el sistema inmunitario ataca a los tejidos sanos del organismo), después de que empiece a tomar medicamentos para la infección por el VIH. Los trastornos autoinmunitarios se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento. Esté atento a cualquier síntoma de infección u otros síntomas, como:
- debilidad muscular;
- debilidad que se inicia en las manos y los pies y se desplaza hacia el tronco;
- palpitaciones, temblor o hiperactividad.

Si nota cualquiera de los efectos adversos descritos más arriba, informe a su médico inmediatamente.

Efectos adversos muy frecuentes *(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)*
• ganas de vomitar (náuseas)

Efectos adversos frecuentes
(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
• sueños anormales; • dolor de cabeza; • mareo; • diarrea; • vómitos; • dolor de estómago; • gases (flatulencia); • erupción; • cansancio (fatiga).

Efectos adversos poco frecuentes
(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas);
• baja cantidad de glóbulos rojos (anemia); • problemas digestivos que generan molestias después de las comidas (dispepsia); • hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta (angioedema); • picazón (prurito); • erupción (urticaria); • dolor en las articulaciones (artralgia).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, informe a su médico.
Otros efectos que se pueden observar durante el tratamiento contra el VIH

Problemas óseos
Algunos pacientes tratados con medicamentos antirretrovirales combinados como **Icelea®** pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte del tejido óseo debida a una pérdida del suministro de sangre al hueso). Tomar este tipo de medicamentos durante un tiempo prolongado, tomar corticosteroides, beber alcohol, tener un sistema inmunitario muy débil y tener sobrepeso pueden ser algunos de los muchos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad. Los signos de osteonecrosis son:
- rigidez articular;
- molestias y dolor articular (especialmente de la cadera, la rodilla y el hombro);
- dificultades para moverse;
Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico.

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces con los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse con el departamento de farmacovigilancia de Laboratorio Elea Phoenix, comunicándose al 0800-333-3532
Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234
Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Icelea®
Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

6. Contenido del envase e información adicional
Los principios activos son Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida.

Cada comprimido recubierto de **Icelea®** contiene: Emtricitabina 200 mg. Tenofovir Alafenamida 25 mg (equivalente a 28.04 mg de Tenofovir Alafenamida Fumarato)
Excipientes: lactosa hidratada; croscarmelosa sódica; almidón de maíz pregelatinizado; estearato de magnesio; dióxido de silicio coloidal; celulosa microcristalina; colorante azul brillante laca aluminica (CI 42090); alcohol polivinílico; polietilenglicol; talco; dióxido de titanio.

Información adicional
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp Lactasa o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento es Libre de Gluten.

Presentación
Icelea® se presenta en envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase exterior. La fecha de vencimiento corresponde al último día del mes que se indica.
"Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234".

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 59.677.
Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.
Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos Nº 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.
Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica **0800-333-3532 | elea.com**

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: Junio/2022

509285-00 1-ep-ep

Sin T.A.C.C.

Elea