



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

EMTRICITABINA - TENOFOVIR DISOPROXILO

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral para uso sistémico; antivirales para el tratamiento de infecciones de VIH, combinaciones.

Código ATC: J05AR03

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Emtricitabina es un análogo nucleósido de citidina. Tenofovir disoproxiilo se transforma in vivo en Tenofovir, que es un análogo nucleósido monofosfato (nucleótido), de adenosina monofosfato. Ambos, Emtricitabina y Tenofovir, tienen actividad específica frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2) y frente al virus de la hepatitis B.

Emtricitabina y Tenofovir son fosforilados por enzimas celulares para formar Emtricitabina trifosfato y Tenofovir difosfato, respectivamente. Estudios in vitro han mostrado que tanto Emtricitabina como Tenofovir pueden ser completamente fosforilados cuando se combinan juntos en las células. Emtricitabina trifosfato y Tenofovir difosfato inhiben competitivamente la transcriptasa inversa del VIH-1, produciendo la interrupción de la cadena de ADN.

Tanto Emtricitabina trifosfato como Tenofovir difosfato son inhibidores débiles de las polimerasas del ADN de los mamíferos y no hay ninguna evidencia de toxicidad mitocondrial in vitro o in vivo.

Actividad antiviral *in vitro*: Se observó una actividad antiviral sinérgica con la combinación de Emtricitabina y Tenofovir in vitro. Además se han observado efectos sinérgicos en estudios de combinación con inhibidores de la proteasa, y con inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH análogos y no análogos de nucleósidos.

Resistencia *in vitro*: Se ha observado resistencia in vitro y en algunos pacientes infectados por el VIH-1, debida al desarrollo de la mutación M184V/I con Emtricitabina o la mutación K65R con Tenofovir.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Los virus resistentes a Emtricitabina con la mutación M184V/I mostraron resistencia cruzada con lamivudina, pero conservaron la sensibilidad a didanosina, estavudina, Tenofovir y zidovudina. La mutación K65R también puede ser seleccionada por abacavir o didanosina y provoca una reducción de la sensibilidad a estos fármacos más lamivudina, Emtricitabina y Tenofovir. Tenofovir disoproxilo debe evitarse en pacientes que tienen VIH-1 portador de la mutación K65R. Además, Tenofovir ha seleccionado una sustitución K70E en la transcriptasa inversa del VIH-1 y da lugar a una disminución de bajo nivel de la sensibilidad a abacavir, Emtricitabina, lamivudina y Tenofovir. El VIH-1 que expresa tres o más mutaciones asociadas a análogos de timidina (TAMs) que incluyen la mutación M41L o la mutación L210W de la transcriptasa inversa, mostró susceptibilidad reducida a Tenofovir disoproxilo.

***In vivo*, tratamiento del VIH-1:** En un estudio clínico (GS-01-934) abierto, aleatorizado, en pacientes que no han recibido antes tratamiento antirretroviral, se realizó un genotipado en los aislados de VIH-1 del plasma de todos los pacientes con ARN del VIH > 400 copias/ml en las semanas 48, 96 ó 144, o en el momento en el que suspendieron tempranamente la medicación del estudio. Hasta la semana 144:

La mutación M184V/I se desarrolló en 2/19 (10,5%) aislados de los pacientes analizados en el grupo de Emtricitabina-Tenofovir disoproxilo-efavirenz y en 10/29 (34,5%) aislados analizados del grupo de lamivudina-zidovudina-efavirenz (valor $p < 0,05$, según el test Exacto de Fisher comparando el grupo de Emtricitabina+Tenofovir disoproxilo con el grupo lamivudina-zidovudina entre todos los pacientes).

Ningún virus analizado contenía las mutaciones K65R o K70E.

Se desarrolló resistencia genotípica a efavirenz, predominantemente la mutación K103N, en virus de 13/19 pacientes (68%) en el grupo de Emtricitabina-Tenofovir disoproxilo-efavirenz y en virus de 21/29 pacientes (72%) en el grupo comparador.

***In vivo*, profilaxis pre-exposición:** Las muestras de plasma de 2 estudios clínicos de sujetos no infectados por VIH-1, iPrEx y Partners PrEP, se analizaron para 4 variantes del VIH-1 que expresan sustituciones de aminoácidos (es decir, K65R, K70E, M184V y M184I) que potencialmente confieren resistencia a Tenofovir o Emtricitabina. En el estudio clínico iPrEx, no se detectaron variantes del VIH-1 que expresan K65R, K70E, M184V, o M184I en el momento de la seroconversión entre los sujetos que se infectaron con el VIH-1 después del reclutamiento en el estudio. En 3 de los 10 sujetos que tenían infección aguda por VIH en el reclutamiento del estudio, se detectaron las mutaciones M184I y M184V en el VIH de 2 de los 2 sujetos en el grupo de Emtricitabina - Tenofovir disoproxilo y de 1 de los 8 sujetos en el grupo de placebo.

En el estudio clínico Partners PrEP, no se detectaron variantes del VIH-1 que expresan K65R, K70E, M184V o M184I en el momento de la seroconversión entre los sujetos que se infectaron con VIH-1 durante el estudio.





En 2 de 14 sujetos que tenían infección aguda por VIH en el reclutamiento del estudio, se detectó la mutación K65R en el VIH de 1 de 5 sujetos en el grupo de Tenofovir disoproxilo 245 mg y se detectó mutación M184V (asociada con la resistencia a Emtricitabina) en el VIH de 1 de 3 sujetos en el grupo de Emtricitabina - Tenofovir disoproxilo.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tras la administración oral de un comprimido recubierto con película (una cápsula dura de Emtricitabina 200 mg y un comprimido recubierto con película de Tenofovir disoproxilo 245 mg), a sujetos sanos, Emtricitabina y Tenofovir disoproxilo se absorben rápidamente y Tenofovir disoproxilo se convierte en Tenofovir. Las concentraciones máximas de Emtricitabina y Tenofovir se observan en suero entre 0,5 y 3,0 h de la administración en ayunas. La administración del producto con alimentos dio como resultado un retraso de aproximadamente tres cuartos de hora para alcanzar las concentraciones máximas de Tenofovir y un incremento del AUC y Máx. de Tenofovir de aproximadamente 35% y 15%, respectivamente, cuando se administró con una comida muy grasa o ligera, comparado con la administración en ayunas. Para optimizar la absorción de Tenofovir se recomienda que se tome el producto preferiblemente con alimentos.

Distribución

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución de Emtricitabina y Tenofovir fue aproximadamente 1,4 L/kg y 800 ml/kg, respectivamente. Tras la administración oral de Emtricitabina y Tenofovir disoproxilo, Emtricitabina y Tenofovir se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo. La unión in vitro de Emtricitabina a proteínas plasmáticas fue < 4% y resultó independiente de la concentración sobre el rango de 0,02 a 200 microgramos (μg)/ml. A concentraciones de Tenofovir entre 0,01 y 25 microgramos (μg)/ml la unión in vitro de Tenofovir a proteínas tanto plasmáticas como séricas fue inferior a 0,7 y 7,2%, respectivamente.

Biotransformación

Emtricitabina se metaboliza poco. La biotransformación de Emtricitabina comprende la oxidación del radical tiólico para dar los diastereoisómeros 3'-sulfóxido (aproximadamente el 9% de la dosis), y la conjugación con el ácido glucurónico para formar el 2'-O-glucurónido (aproximadamente el 4% de la dosis). Estudios in vitro han determinado que ni Tenofovir disoproxilo ni Tenofovir son sustratos para las enzimas CYP450. Ni Emtricitabina ni Tenofovir inhibieron in vitro el metabolismo de fármacos mediado por cualquiera de las principales isoformas CYP450 humanas implicadas en la biotransformación de medicamentos. Además, Emtricitabina tampoco inhibió la uridin-5'-difosfoglucuronil transferasa, enzima responsable de la glucuronización.

Eliminación

Emtricitabina se excreta fundamentalmente por el riñón y la dosis se recupera por completo en orina (aproximadamente 86%) y en heces (aproximadamente 14%).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

El trece por ciento (13%) de la dosis de Emtricitabina se recoge en la orina en forma de tres metabolitos. El aclaramiento sistémico 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.

Tenofovir se excreta principalmente por el riñón, tanto por filtración como por un sistema de transporte tubular activo, excretándose aproximadamente un 70–80% de la dosis en forma inalterada por la orina tras administración intravenosa. El aclaramiento aparente de Tenofovir se estima en un promedio de aproximadamente 307 ml/min. El aclaramiento renal se estima que es aproximadamente 210 ml/min, lo cual excede la tasa de filtración glomerular. Esto indica que la secreción tubular activa representa una parte importante de la eliminación de Tenofovir. Tras la administración oral, la semivida de eliminación de Tenofovir es de aproximadamente 12 a 18 horas.

Pacientes de edad avanzada

No se han hecho estudios de farmacocinética con Emtricitabina o Tenofovir (administrado como Tenofovir disoproxilo) en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad).

Sexo

La farmacocinética de Emtricitabina y Tenofovir es similar en pacientes masculinos y femeninos.

Etnia

No se ha identificado ninguna diferencia farmacocinética clínicamente relevante en relación con la etnia para la Emtricitabina. No se ha estudiado específicamente la farmacocinética del Tenofovir (administrado como Tenofovir disoproxilo) en diferentes grupos étnicos.

Población pediátrica

No se han hecho estudios de farmacocinética en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad). Se evaluaron las propiedades farmacocinéticas de Tenofovir en estado estacionario en 8 pacientes adolescentes (de 12 a < 18 años), infectados por el VIH-1, con un peso corporal ≥ 35 kg y en 23 niños de 2 a < 12 años infectados por el VIH-1. La exposición a Tenofovir alcanzada en estos pacientes pediátricos que recibieron dosis diarias por vía oral de Tenofovir disoproxilo de 245 mg o de 6,5 mg/kg de peso corporal de Tenofovir disoproxilo hasta una dosis máxima de 245 mg fue similar a las exposiciones conseguidas en los adultos que recibieron dosis una vez al día de 245 mg de Tenofovir disoproxilo. No se han hecho estudios de farmacocinética con Tenofovir disoproxilo en niños menores de 2 años. En general, la farmacocinética de Emtricitabina en lactantes, niños y adolescentes (de 4 meses a 18 años) es similar a la observada en adultos.

Dadas las exposiciones similares a Emtricitabina y Tenofovir (administrado como Tenofovir disoproxilo) en adultos y adolescentes infectados por el VIH-1 y las exposiciones similares a Emtricitabina y Tenofovir en los adultos infectados por el VIH-1 y los no infectados, se espera que la farmacocinética de Emtricitabina y Tenofovir sea similar en los adolescentes infectados por el VIH-1 y en los no infectados.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Insuficiencia renal

Existen datos farmacocinéticos limitados de Emtricitabina y Tenofovir tras la coadministración de las preparaciones separadas o como Truvada, en pacientes con insuficiencia renal. Los parámetros farmacocinéticos principalmente se determinaron después de la administración de dosis únicas de Emtricitabina 200 mg o Tenofovir disoproxilo 245 mg a sujetos no infectados por VIH con varios grados de insuficiencia renal. El grado de insuficiencia renal se definió de acuerdo al aclaramiento de creatinina basal (CrCl) (función renal normal cuando el CrCl > 80 ml/min; insuficiencia leve con CrCl = 50 - 79 ml/min; insuficiencia moderada con CrCl = 30 - 49 ml/min, e insuficiencia grave con CrCl = 10 - 29 ml/min).

La media (%CV) de exposición al fármaco Emtricitabina aumentó de 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ en sujetos con una función renal normal, a 20 (6%) microgramos ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$), 25 (23%) microgramos ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) y 34 (6%) microgramos ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$), en aquellos con insuficiencia renal leve, moderada o grave, respectivamente. La exposición media (%CV) de Tenofovir se incrementó desde 2.185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ en sujetos con función renal normal, hasta 3.064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 6.009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y 15.985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente.

El incremento del intervalo de dosis para la asociación en pacientes infectados por VIH-1 con insuficiencia renal moderada se espera que dé lugar a concentraciones plasmáticas más altas y a menores niveles de $C_{\text{mín}}$ en comparación con pacientes con función renal normal. En sujetos con enfermedad renal en estado terminal (ESRD) que requieren hemodiálisis, la exposición al fármaco entre las diálisis aumenta sustancialmente después de 72 horas a 53 (19%) microgramos ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) de Emtricitabina, y después de 48 horas a 42.857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ de Tenofovir.

Se realizó un pequeño estudio clínico para evaluar la seguridad, actividad antiviral y farmacocinética de Tenofovir disoproxilo en combinación con Emtricitabina en pacientes infectados por VIH con insuficiencia renal. Un subgrupo de pacientes con aclaramiento de creatinina basal entre 50 y 60 ml/min, que recibieron una dosis diaria, tuvieron un incremento de 2 a 4 veces en exposición a Tenofovir y un empeoramiento en la función renal.

No se ha estudiado la farmacocinética de Emtricitabina y Tenofovir (administrado como Tenofovir disoproxilo) en pacientes pediátricos con insuficiencia renal. No se dispone de datos para hacer recomendaciones posológicas.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de la asociación no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia hepática.

No se ha investigado la farmacocinética de Emtricitabina en personas no infectadas por el VHB con diferentes grados de insuficiencia hepática. En general, la farmacocinética de Emtricitabina en sujetos infectados por el VHB se asemejó a la de las personas sanas y a la de los pacientes infectados por el VIH.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se administró una dosis única de 245 mg de Tenofovir disoproxilo a sujetos no infectados por el VIH, con distintos grados de insuficiencia hepática, definida según la clasificación de Child–Pugh–Turcotte (CPT). Los parámetros farmacocinéticos de Tenofovir no se alteraron sustancialmente en sujetos con insuficiencia hepática, lo cual sugiere que no se requiere ajuste de dosis en estos sujetos. La media (%CV) de los valores de Tenofovir de $C_{máx}$ y $AUC_{0-\infty}$ fue 223 (34,8%) ng/ml y 2.050 (50,8%) ng•h/ml, respectivamente, en sujetos normales, comparada con 289 (46,0%) ng/ml y 2.310 (43,5%) ng•h/ml en sujetos con insuficiencia hepática moderada, y 305 (24,8%) ng/ml y 2.740 (44,0%) ng•h/ml en sujetos con insuficiencia hepática grave.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Emtricitabina: Los datos de los estudios no clínicos 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 y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Tenofovir disoproxilo: Los estudios no clínicos de farmacología de seguridad de no muestran riesgos especiales para los seres humanos. Los hallazgos en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, perros y monos con niveles de exposición mayores o iguales a los niveles de exposición clínicos y con posible repercusión en el uso clínico incluyen toxicidad renal y ósea y un descenso en la concentración de fosfato sérico. La toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia (monos) y reducción de la DMO (ratas y perros). La toxicidad ósea en ratas y perros adultos jóvenes se produjo a exposiciones ≥ 5 veces la exposición en los pacientes pediátricos o adultos; se produjo toxicidad ósea en monos infectados jóvenes, a exposiciones muy altas después de la administración por vía subcutánea (≥ 40 veces la exposición en los pacientes). Los resultados de los estudios en las ratas y monos indicaron que se produjo una disminución en la absorción intestinal de fosfatos atribuible al fármaco, con una posible reducción secundaria de la DMO ósea.

Se han realizado estudios de genotoxicidad que revelaron resultados positivos en el estudio *in vitro* de linfoma de ratón, resultados equívocos en una de las cepas usadas en el test de Ames y resultados ligeramente positivos en un test de SDA en hepatocitos primarios de rata. Sin embargo, el resultado fue negativo en un estudio *in vivo* del micronúcleo de la médula ósea de ratón.

Los estudios de carcinogenicidad oral en ratas y ratones sólo revelaron una baja incidencia de tumores duodenales a una dosis extremadamente alta en ratones. Estos tumores no parecen ser de relevancia para 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, el Tenofovir disoproxilo redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en un estudio peri- y postnatal de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.

Combinación de Emtricitabina y Tenofovir disoproxilo: Estudios de genotoxicidad y de toxicidad a dosis repetidas, de un mes o menos, con la combinación de estos dos componentes encontraron que no se produjo exacerbación de los efectos toxicológicos en comparación con los estudios de los componentes por separado

4. INDICACIONES

Terapia de combinación antirretroviral para el tratamiento de adultos mayores de 18 años infectados por el virus de la inmunodeficiencia.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos: Un (1) comprimido (200 mg de Emtricitabina, y 300 mg de Tenofovir Disoproxil fumarato), tomado una vez al día por vía oral.

5.2. Dosis máxima diaria

Las dosis recomendadas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en pacientes especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ningún ajuste en la dosis.

Insuficiencia renal

Emtricitabina y Tenofovir se eliminan mediante excreción renal y la exposición a Emtricitabina y Tenofovir aumenta en individuos con disfunción renal.

Emtricitabina-Tenofovir disoproxilo sólo debe utilizarse en los individuos con un aclaramiento de creatinina (CrCl) < 80 ml/min si se considera que los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de Emtricitabina-Tenofovir disoproxilo en niños menores de 18 años.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Vía oral. Es preferible que Emtricitabina-Tenofovir disoproxilo (TDF-FTC) se tome con alimentos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Si un paciente omite una dosis de TDF-FTC en el plazo de 12 horas desde la hora normal de administración, debe tomar TDF-FTC lo antes posible y continuar la pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de TDF-FTC más de 12 horas y es casi la hora de la siguiente dosis, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar TDF-FTC, debe tomar otro comprimido. Si vomita más de 1 hora después de tomar TDF-FTC, no es necesario que tome otra dosis.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida: notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio.

Resumen de reacciones adversas asociadas con los componentes por separados a partir de la experiencia en estudios clínicos y post-comercialización.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Emtricitabina

Frecuente: Neutropenia.

Poco frecuente: Anemia².

Trastornos del sistema inmunológico

Emtricitabina

Frecuentes: Reacción alérgica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Emtricitabina

Frecuentes: Hiperglucemia, hipertrigliceridemia.

Tenofovir

Muy frecuentes: hipofosfatemia¹.

Poco frecuentes: hipopotasemia¹.

Raras: acidosis láctica.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos psiquiátricos

Emtricitabina

Frecuentes: Insomnio, pesadillas.

Trastornos del Sistema nervioso

Emtricitabina

Muy frecuentes: Cefalea, mareos.

Tenofovir

Frecuentes: Mareos, cefalea.

Trastornos gastrointestinales

Emtricitabina

Muy frecuentes: Diarrea, náuseas.

Frecuentes: Elevación de amilasa incluyendo elevación de amilasa pancreática, elevación de lipasa sérica, vómitos, dolor abdominal, dispepsia.

Tenofovir

Muy Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarreas.

Frecuentes: Dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia.

Poco Frecuente: Pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Emtricitabina

Frecuentes: Aumento de la aspartato aminotransferasa sérica (AST) y/o aumento de la alanina aminotransferasa sérica (ALT), hiperbilirrubinemia.

Tenofovir

Frecuentes: Elevación de transaminasas.

Raras: Esteatosis hepática y hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Emtricitabina

Frecuente: Erupción vesiculobullosa, erupción pustular, erupción maculopapular, exantema, prurito, urticaria, hiperpigmentación de la piel².

Poco frecuentes: Angioedema³.

Tenofovir

Raros: Angioedema.

Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo.

Emtricitabina

Muy Frecuente: Elevación de la creatinina-cinasa.

Tenofovir

Poco frecuentes: Rabdomiolisis¹ y debilidad muscular¹.





Raras: Osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas) ^{1,3} y miopatías¹.

Trastornos renales y urinarios

Tenofovir

Poco Frecuentes: Aumento de la creatinina en la sangre, proteinuria, tubulopatía renal proximal incluyendo síndrome de Fanconi.

Rara: Necrosis tubular aguda, nefritis, fracaso renal (agudo y crónico), nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda)³, diabetes insípida neurogénica.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Emtricitabina

Frecuentes: Dolor y fatiga.

Tenofovir

Muy Frecuentes: Astenia.

1 esta reacción adversa puede ocurrir como consecuencia de una tubulopatía renal proximal. En ausencia de ésta no se considera que esté causalmente asociada a Tenofovir disoproxil.

2 Cuando se administró Emtricitabina a pacientes pediátricos, fue frecuente la anemia y fueron muy frecuentes las alteraciones de coloración de la piel (pigmentación aumentada).

3 esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia post-comercialización, pero no se observó para Emtricitabina en los ensayos clínicos, aleatorizados controlados, en adultos, o ensayos clínicos de VIH pediátricos, o para Tenofovir disoproxil en ensayos clínicos aleatorizados, controlados, o en el programa de acceso expandido de Tenofovir disoproxil. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a Emtricitabina en ensayos clínicos aleatorizados controlados (n = 1.563) o Tenofovir disoproxil en ensayos clínicos aleatorizados controlados y en el programa de acceso expandido (n = 7.319).

“Agradecemos a los profesionales de la salud y a la comunidad en general, notificar las sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos, con el fin de mantener la calidad, seguridad y eficacia de los Productos Farmacéuticos”.

Es importante la notificación al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) a través la página web del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, www.inhrr.gob.ve”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Los estudios *in vitro* y los estudios clínicos de interacción farmacocinética han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por CYP450, entre Emtricitabina y Tenofovir disoproxil con otros medicamentos, es escaso.

Administración concomitante de otros medicamentos

Se debe evitar el uso de Emtricitabina/Tenofovir disoproxil con el uso concomitante o reciente de medicamentos nefrotóxicos.





Si el uso concomitante de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo y fármacos nefrotóxicos es inevitable, se ha de controlar semanalmente la función renal.

Se han notificado casos de daño renal agudo tras el inicio de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en dosis altas o en administración múltiple, en pacientes infectados por VIH-1 tratados con Tenofovir disoproxilo y con factores de riesgo para disfunción renal. Si se administra Emtricitabina-Tenofovir disoproxilo de forma concomitante con un AINEs se debe controlar adecuadamente la función renal.

Se ha notificado un riesgo más alto de insuficiencia renal en los pacientes infectados por VIH-1 tratados con Tenofovir disoproxilo en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir o cobicistat. En estos pacientes se requiere una monitorización estrecha de la función renal. En los pacientes infectados por VIH-1 con factores de riesgo renal, se debe evaluar cuidadosamente la administración concomitante de Tenofovir disoproxilo con un inhibidor de la proteasa potenciado.

Emtricitabina-Tenofovir disoproxilo no debe administrarse de forma concomitante con otros medicamentos que contengan Emtricitabina, Tenofovir disoproxilo, Tenofovir alafenamida u otros análogos de citidina como lamivudina.

Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo no se debe administrar de forma concomitante con adefovir dipivoxilo.

Uso con Ledipasvir y Sofosbuvir

Se ha demostrado que la administración concomitante de Tenofovir disoproxilo con ledipasvir/sofosbuvir aumenta las concentraciones plasmáticas de Tenofovir, especialmente cuando se utiliza en combinación con una pauta para el VIH que contiene Tenofovir disoproxilo y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat).

No se ha establecido la seguridad de Tenofovir disoproxilo cuando se administra de forma concomitante con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético. Se deben considerar los riesgos y beneficios potenciales asociados a la administración concomitante, particularmente en los pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Se debe controlar a los pacientes que reciben ledipasvir/sofosbuvir de forma concomitante con Tenofovir disoproxilo y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado para detectar reacciones adversas relacionadas con Tenofovir disoproxilo.

Administración concomitante de Tenofovir disoproxilo y didanosina

No se recomienda la administración concomitante porque genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina (ver sección 4.5). Se han notificado de forma rara pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La administración concomitante de Tenofovir disoproxilo y didanosina a una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa la didanosina fosforilada (activa). Una disminución de la dosis a 250 mg de didanosina administrada de forma concomitante con el tratamiento de Tenofovir disoproxilo se ha asociado con notificaciones de altos porcentajes de fallo virológico en varias combinaciones evaluadas.

Triple terapia con análogos de nucleósidos

Se ha notificado una alta tasa de fallos virológicos y de aparición de resistencias en una fase temprana en pacientes infectados por VIH-1 cuando Tenofovir disoproxilo fumarato se combinó con lamivudina y abacavir y también con lamivudina y didanosina en regímenes de administración de una vez al día. Hay una estrecha similitud estructural entre lamivudina y Emtricitabina y hay similitudes en la farmacocinética y farmacodinamia de estos dos agentes. Por tanto, pueden observarse los mismos problemas si Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo se administra con un tercer análogo de nucleósido.

Los estudios *in vitro* y los estudios clínicos de interacción farmacocinética han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por CYP450, entre Emtricitabina y Tenofovir disoproxilo con otros medicamentos, es escaso.

Uso concomitante no recomendado

Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo no se debe administrar concomitantemente con otros medicamentos que contengan Emtricitabina, Tenofovir disoproxilo, Tenofovir alafenamida u otros análogos de citidina, como lamivudina.

Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo no debe ser administrado concomitantemente con adefovir dipivoxilo.

Didanosina: No se recomienda la administración concomitante de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo y didanosina.

Medicamentos eliminados por vía renal: Puesto que Emtricitabina y Tenofovir son eliminados principalmente por los riñones, la coadministración de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa (p.ej.: cidofovir) pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de Emtricitabina, Tenofovir y/o de otros medicamentos administrados de forma conjunta.

Debe evitarse el uso de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo si en la actualidad o recientemente se está administrando un medicamento nefrotóxico. Algunos ejemplos





incluyen, aunque no se limitan a, aminoglucósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Se desconoce.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Transmisión de VIH: A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Pacientes infectados con cepas de VIH-1 portadoras de mutaciones: Se debe evitar la administración de Emtricitabina-Tenofovir disoproxilato en pacientes, previamente tratados con tratamiento antirretroviral, infectados con cepas de VIH-1 portadoras de la mutación K65R.

Los pacientes infectados por VIH-1 con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. Los médicos deben consultar las guías actuales de tratamiento del VIH para un manejo de la infección del VIH en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC).

No se han establecido la seguridad y eficacia de Emtricitabina-Tenofovir disoproxilato en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes. La farmacocinética de Tenofovir se ha estudiado en pacientes con alteración hepática y no se requiere ajuste de dosis. La farmacocinética de Emtricitabina no se ha estudiado en pacientes con alteraciones hepáticas. Tomando como base el metabolismo hepático mínimo y la vía de eliminación renal de Emtricitabina, es poco probable que se requiera un ajuste de dosis de Emtricitabina-Tenofovir disoproxilato en pacientes que presentan insuficiencia hepática.

Los pacientes infectados por VIH-1 con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen mayor frecuencia de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARc) y se deben monitorizar 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.

Emtricitabina y Tenofovir se eliminan principalmente por el riñón mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Con el uso de Tenofovir disoproxilo fumarato se han notificado fallo renal, insuficiencia renal, elevación de creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluyendo síndrome de Fanconi).

Antes de iniciar Emtricitabina-Tenofovir disoproxilo para el tratamiento de la infección por VIH-1, se recomienda que se calcule el aclaramiento de creatinina en todos los individuos.

En los individuos sin factores de riesgo para enfermedad renal, se recomienda que se monitoree la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) tras dos a cuatro semanas de uso, tras tres meses de uso y cada tres a seis meses a partir de entonces. En los individuos que presentan riesgo de enfermedad renal, es necesaria una monitorización más frecuente de la función renal.

Pacientes infectados por VIH-1:

Si el valor del fosfato sérico es $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye < 50 ml/min en cualquier paciente que reciba Emtricitabina-Tenofovir disoproxilo, la evaluación de la función renal ha de repetirse en la siguiente semana, incluyendo niveles de concentración de glucosa en sangre, potasio en sangre y glucosa en orina. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Emtricitabina-Tenofovir disoproxilo en pacientes que presentan una disminución del aclaramiento de creatinina < 50 ml/min o disminución del fosfato sérico $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). También se debe considerar la interrupción del tratamiento con Emtricitabina-Tenofovir disoproxilo en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

La seguridad renal con Emtricitabina-Tenofovir disoproxilo sólo se ha estudiado en un número muy limitado de pacientes infectados por VIH-1 con función renal alterada (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min). Se recomienda ajustar el intervalo de dosis en pacientes infectados por VIH-1 con aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min. Datos limitados de estudios clínicos sugieren que ampliar el intervalo entre dosis no es óptimo y podría dar como resultado un incremento de la toxicidad y, posiblemente, una respuesta inadecuada. Por tanto, cuando se utiliza Emtricitabina-Tenofovir disoproxilo en pacientes con aclaramiento de creatinina < 60 ml/min se necesita una valoración cuidadosa del beneficio-riesgo y la función renal debe ser cuidadosamente monitorizada. Además, la respuesta clínica al tratamiento debe ser cuidadosamente monitorizada en pacientes que reciban Emtricitabina-Tenofovir disoproxilo a un intervalo de dosis prolongado. El uso de Emtricitabina-Tenofovir disoproxilo no está recomendado en pacientes que presentan insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) ni en pacientes que requieren hemodiálisis, ya que no pueden conseguirse unas adecuadas reducciones de dosis con el comprimido de combinación.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Efectos óseos: Las anormalidades óseas (que contribuyen rara vez a las fracturas) pueden asociarse con tubulopatía renal proximal. Si hay sospechas de anormalidades óseas se debe realizar la consulta adecuada.

Se deben considerar pautas de tratamiento alternativos en los pacientes con osteoporosis que presenten un alto riesgo de fracturas.

Peso y parámetros metabólicos: Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento de peso y de 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. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para el aumento de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un 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 según se considere clínicamente apropiado.

Toxicidad mitocondrial tras la exposición en el útero: Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con la estavudina, la didanosina y la zidovudina. Ha habido informes de toxicidad mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos en el útero y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto en el útero a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Cuando se instaura una TAR en pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia 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 TAR. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Infecciones oportunistas: Los pacientes infectados por VIH-1 que reciban Emtricitabina-Tenofovir disoproxil o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la estrecha observación clínica 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 TAR, 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.

Pacientes de edad avanzada

Emtricitabina-Tenofovir disoproxil no se ha estudiado en individuos mayores de 65 años de edad. Es más probable que los individuos mayores de 65 años tengan la función renal disminuida, por tanto debe tenerse precaución al administrar Emtricitabina-Tenofovir disoproxil a las personas mayores.

8.2. Embarazo

Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos de más de 1.000 embarazos) que indican que no se producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal asociadas con Emtricitabina y Tenofovir disoproxil. Los estudios realizados en animales con Emtricitabina y Tenofovir disoproxil no han mostrado toxicidad para la reproducción.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que, a criterio médico, el balance riesgo/beneficio sea favorable.

8.3. Lactancia

Se ha observado que Emtricitabina y Tenofovir se excretan en la leche materna. No hay datos suficientes sobre los efectos de Emtricitabina y Tenofovir en recién nacidos/lactantes.

Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no amamenten a sus hijos bajo ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH.





En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento

8.4. Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto del producto. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de Emtricitabina o Tenofovir disoproxilato en términos de fertilidad.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los individuos deben saber que se han descrito mareos durante el tratamiento tanto con Emtricitabina como con Tenofovir disoproxilato

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

En caso de sobredosis, deberá vigilarse al individuo por si hay evidencia de toxicidad, y administrarse tratamiento de apoyo si fuera necesario.

10.2. Tratamiento

Hasta un 30% de la dosis de Emtricitabina y aproximadamente un 10% de la dosis de Tenofovir se pueden eliminar mediante hemodiálisis. Se desconoce si Emtricitabina o Tenofovir pueden eliminarse con diálisis peritoneal.

11. TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que el médico lo indique. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

