

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Amneal 200 mg/245 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato, equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxilo.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película, con forma de cápsula y de color azul, con unas dimensiones de 19 mm x 8,5 mm, con la marca «AC24» grabada en una cara y la otra, lisa.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

##### Tratamiento de la infección por el VIH-1:

Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo está indicado en el tratamiento combinado antirretrovírico de pacientes adultos infectados por el VIH-1 (ver sección 5.1).

Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo también está indicado en el tratamiento de pacientes adolescentes infectados por el VIH-1, que presenten resistencia a los inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (ITIANs) o toxicidades que impidan el empleo de fármacos de primera línea (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

##### Profilaxis a una exposición previa (PrEP):

Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo está indicado en combinación con prácticas sexuales más seguras para la profilaxis preexposición para reducir el riesgo de infección por VIH-1 adquirida sexualmente en adultos y adolescentes con alto riesgo (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

#### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

##### Posología

Tratamiento de la infección por el VIH en adultos y adolescentes de 12 años de edad y en adelante, con un peso de al menos 35 kg: un comprimido una vez al día.

Tratamiento profiláctico de la infección por el VIH en adultos y adolescentes de 12 años de edad y en adelante, con un peso de al menos 35 kg: un comprimido una vez al día.

Están disponibles preparaciones separadas de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato para el tratamiento de la infección por VIH-1 si fuera necesario suspender o modificar la dosis de uno de los componentes de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo. Consultar la Ficha Técnica de estos medicamentos.

Si se omite una dosis de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo en el plazo de 12 horas desde la hora habitual de administración, se debe tomar lo antes posible y se debe continuar con la pauta habitual de administración. Si se omite una dosis de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo más de 12 horas y es casi la hora de la siguiente dosis, no se debe tomar la dosis omitida y se debe continuar con la pauta habitual de administración.

Si se vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo, se debe tomar otro comprimido. Si se vomita más de 1 hora después de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo, no se debe tomar una segunda dosis.

### **Poblaciones especiales**

#### Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

#### Insuficiencia renal

La emtricitabina y el tenofovir se eliminan mediante la excreción renal, y la exposición a la emtricitabina y el tenofovir aumenta en personas con una alteración de la función renal (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### Pacientes adultos con insuficiencia renal

Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo debe emplearse únicamente en pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) <80 ml/min, si se considera que los posibles beneficios superan los posibles riesgos. Ver Tabla 1.

**Tabla 1. Recomendaciones posológicas en adultos con insuficiencia renal**

	<b>Tratamiento de la infección por el VIH-1</b>	<b>Profilaxis previa a la exposición</b>
Insuficiencia renal leve (CrCl 50-80 ml/min)	Los datos reducidos procedentes de los ensayos clínicos respaldan una administración de una vez al día (ver sección 4.4).	Datos limitados de estudios clínicos apoyan la administración de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo una vez al día en individuos no infectados por VIH-1 con CrCl 60–80 ml/min. No se recomienda el uso de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo en pacientes no infectados por VIH-1 con CrCl < 60 ml/min, ya que no se ha estudiado en esta población (ver las secciones 4.4 y 5.2).
Insuficiencia renal moderada (CrCl 30-49 ml/min)	Se recomienda una administración cada 48 horas, según el modelo de los datos farmacocinéticos de una dosis única en el caso de la emtricitabina y tenofovir disoproxilo en personas que no estén infectadas por el VIH-1 que presenten distintos grados de	Su uso no está recomendado en esta población.

	insuficiencia renal (ver sección 4.4).	
Insuficiencia renal grave (CrCl <30 ml/min) y pacientes en hemodiálisis	No recomendado porque con el comprimido combinado no se pueden obtener las reducciones adecuadas de la dosis.	Su uso no está recomendado en esta población.

#### Pacientes pediátricos con insuficiencia renal:

Emtricitabine/Tenofovir disoproxilo no se debe utilizar en niños menores de 18 años con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

#### Insuficiencia hepática:

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes que padezcan una insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo en niños menores de 12 años (ver sección 5.2).

#### Forma de administración

Administración oral. Es preferible tomar Emtricitabin/Tenofovir disoproxilo con alimentos.

El comprimido recubierto con película se puede disolver en aproximadamente 100 ml de agua, zumo de naranja o uva y se debe tomar de inmediato.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Uso de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo para la profilaxis de pre-exposición en individuos con estado del VIH-1 desconocido o positivo.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Transmisión del 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 de VIH por personas infectadas.

#### **Pacientes infectados con cepas de VIH-1 portadoras de mutaciones**

Se debe evitar la administración de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo en pacientes, previamente tratados con tratamiento antirretroviral, infectados con cepas de VIH-1 portadoras de la mutación K65R (ver sección 5.1).

#### Estrategia general para la prevención de la infección por VIH-1

Emtricitabina/tenofovir disoproxilato no siempre es eficaz en la prevención de la adquisición del VIH-1. Se desconoce el tiempo que transcurre hasta la aparición de la protección después de iniciar el tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilato.

Sólo se debe utilizar Emtricitabina/Tenofovir disoproxilato para la profilaxis pre-exposición como parte de una estrategia general para la prevención de la infección por VIH-1 que incluya el uso de otras medidas de prevención del VIH-1 (por ejemplo, uso correcto y constante del preservativo, conocimiento del estado del VIH-1, realización de pruebas regulares para otras infecciones de transmisión sexual).

#### Riesgo de resistencia con una infección por el VIH-1 no detectada:

Sólo se debe utilizar Emtricitabina/Tenofovir disoproxilato para reducir el riesgo de contraer VIH-1 en individuos no infectados por VIH confirmados (ver sección 4.3). Se debe volver a confirmar que los individuos no están infectados por VIH con frecuencia (por ejemplo, al menos cada 3 meses) con una prueba combinada de antígeno/anticuerpo mientras tomen emtricitabina/tenofovir disoproxilato para la profilaxis pre-exposición.

El tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilato por sí mismo no constituye una pauta terapéutica completa en el tratamiento de la infección por VIH-1, y han surgido mutaciones de resistencia del VIH-1 en personas con una infección por el VIH-1 indetectable que únicamente toman emtricitabina/tenofovir disoproxilato.

Si aparecen síntomas clínicos consistentes con una infección viral aguda y se sospecha de exposiciones recientes (< 1 mes) al VIH-1, se debe retrasar el uso de emtricitabina/tenofovir disoproxilato durante al menos un mes y volver a confirmar el estado del VIH-1 antes de iniciar el tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilato para la profilaxis pre-exposición.

#### Importancia de la adherencia al tratamiento:

La eficacia de emtricitabina/tenofovir disoproxilato en la reducción del riesgo de adquirir el VIH-1 está estrechamente relacionada con la adherencia al tratamiento, como muestran las concentraciones medibles del fármaco en sangre (ver sección 5.1). Se debe recomendar a las personas que no estén infectadas por el VIH-1 que cumplan estrictamente la pauta posológica recomendada de emtricitabina/tenofovir disoproxilato.

### **Pacientes infectados por el virus de la hepatitis B o C**

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 ha establecido la seguridad ni la eficacia de emtricitabina/tenofovir disoproxilato para la profilaxis pre-exposición en pacientes con VHB o VHC.

En caso de terapia antiviral concomitante para hepatitis B o C, consultar las Fichas Técnicas de estos medicamentos. Ver también *Uso con ledipasvir y sofosbuvir o sofosbuvir y velpatasvir* a continuación.

El tenofovir (disoproxilato) está indicado en el tratamiento de la infección por el VHB, y la emtricitabina ha mostrado actividad contra el VHB en los estudios farmacodinámicos, pero no se ha establecido específicamente la seguridad ni la eficacia de emtricitabina/tenofovir disoproxilato en pacientes que padecen una infección crónica por el VHB.

En pacientes infectados por el VHB, la interrupción del tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilato puede asociarse a exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. Los pacientes infectados por el VHB que interrumpen el tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilato deben someterse a un seguimiento

estrecho, clínico y analítico, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento. Si es adecuado, deberá garantizarse la reanudación del tratamiento de la hepatitis B. No se recomienda la interrupción del tratamiento en pacientes con una hepatopatía avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación posterior al tratamiento de la hepatitis podría provocar una descompensación hepática.

## **Enfermedad hepática**

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de emtricitabina/tenofovir disoproxilato en pacientes que padezcan trastornos hepáticos subyacentes importantes. La farmacocinética de tenofovir disoproxilato se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y no precisa un ajuste de la dosis. No se ha estudiado la farmacocinética de la emtricitabina en pacientes con insuficiencia hepática. Según el metabolismo hepático mínimo y la vía renal de eliminación de la emtricitabina, es poco probable que fuera necesario un ajuste de la dosis de emtricitabina/tenofovir disoproxilato en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 5.2).

Los pacientes infectados por el VIH-1 y que presenten una alteración de la función hepática preexistente, lo que incluye la hepatitis crónica activa, presentan un aumento de la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretrovírico combinado y deben ser controlados de acuerdo con la práctica clínica habitual. Si en dichos pacientes existen indicios de empeoramiento de la hepatopatía, se debe contemplar la interrupción o la suspensión del tratamiento.

## **Efectos renales y óseos en adultos**

### Efectos renales

Emtricitabina/tenofovir se excreta principalmente a través de los riñones mediante una combinación de filtración glomerular y una secreción tubular activa. Se han notificado casos de fallo renal, insuficiencia renal, aumento de la concentración de creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (lo que incluye el síndrome de Fanconi) con el uso de tenofovir disoproxilato (ver sección 4.8).

### Monitorización renal

Antes de comenzar emtricitabina/tenofovir disoproxilato para el tratamiento de la infección por VIH-1 o para su uso en la profilaxis pre-exposición, se recomienda que se calcule el aclaramiento de creatinina en todos los individuos.

En aquellas personas que no presenten factores de riesgo de nefropatía, se recomienda supervisar la actividad renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) transcurridas de dos a cuatro semanas de uso, a los tres meses y, a partir de entonces, cada 3-6 meses.

En aquellas personas que presenten un riesgo de nefropatía es necesaria una supervisión de la actividad renal con mayor frecuencia.

Consulte también el apartado siguiente *Administración concomitante de otros medicamentos.*

### Control renal en pacientes infectados por el VIH-1:

Si en algún paciente que esté tomando emtricitabina/tenofovir disoproxilato el fosfato sérico es  $<1,5$  mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye por debajo de  $<50$  ml/min, se debe evaluar de nuevo la actividad renal en el plazo de una semana, lo que incluye mediciones de la glucosa en sangre, el potasio en sangre y las concentraciones de glucosa en la orina (consulte el apartado de tubulopatía proximal de la sección 4.8). En los pacientes cuyo aclaramiento de creatinina disminuya a  $<50$  ml/min o el fosfato sérico disminuya a  $<1,0$  mg/dl (0,32 mmol/l), se debe contemplar la interrupción del tratamiento con

emtricitabina/tenofovir disoproxilo. También se debe tener en cuenta la interrupción del tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilo en el caso de un deterioro progresivo de la actividad renal cuando no se haya identificado ninguna otra causa.

La seguridad renal con emtricitabina/tenofovir disoproxilo solo se ha estudiado en un grado muy limitado en pacientes infectados por el VIH-1 e insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <80 ml/min). En pacientes infectados por el VIH-1 y un aclaramiento de creatinina de 30-49 ml/min se recomiendan ajustes de los intervalos de dosificación (ver sección 4.2). Los reducidos datos de ensayos clínicos sugieren que el intervalo de dosis prolongado no es óptimo y que podría tener como resultado un aumento de la toxicidad y, posiblemente, una reducción inadecuada. Además, en un ensayo clínico reducido, un subgrupo de pacientes con un aclaramiento de creatinina comprendido entre 50 y 60 ml/min y que estaban recibiendo tenofovir disoproxilo en combinación con emtricitabina cada 24 horas tuvieron una exposición al tenofovir y un empeoramiento de la actividad renal 2-4 veces más elevada (ver sección 5.2). Por tanto, es necesario efectuar una evaluación riesgo/beneficio cuando se emplee emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes con un aclaramiento de creatinina <60 ml/min, y se debe supervisar estrechamente la actividad renal. Además, se debe supervisar estrechamente la respuesta clínica al tratamiento en pacientes que estén recibiendo emtricitabina/tenofovir disoproxilo con un intervalo de dosificación prolongado. El uso de emtricitabina/tenofovir disoproxilo no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) ni en pacientes que precisen hemodiálisis, ya que con el comprimido combinado no se pueden obtener reducciones adecuadas de la dosis (ver secciones 4.2 y 5.2).

#### Control renal en la profilaxis pre-exposición

Emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se ha estudiado en personas no infectadas por el VIH-1 y un aclaramiento de creatinina <60 ml, por lo que no se recomienda su uso en esta población. Si en algún paciente que esté recibiendo emtricitabina/tenofovir disoproxilo como tratamiento profiláctico previo a la exposición, el fosfato sérico es <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye a <60 ml/min, se debe evaluar de nuevo la actividad renal en el plazo de una semana, lo que incluye mediciones de la glucosa en sangre, el potasio en sangre y las concentraciones de glucosa en la orina (consulte el apartado de tubulopatía proximal de la sección 4.8). En los pacientes cuyo aclaramiento de creatinina disminuya a <60 ml/min o el fosfato sérico disminuya a <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), se debe contemplar la interrupción del uso de emtricitabina/tenofovir disoproxilo. También se debe tener en cuenta la interrupción del uso de emtricitabina/tenofovir disoproxilo en el caso de un deterioro progresivo de la actividad renal cuando no se haya identificado ninguna otra causa.

#### Efectos óseos

Podrían asociarse anomalías óseas (que contribuyan de forma poco frecuente a fracturas) a una tubulopatía renal proximal (ver sección 4.8). Si se tiene la sospecha de anomalías óseas, se debe realizar la consulta apropiada con el especialista.

#### Tratamiento de la infección por el VIH-1:

En un ensayo clínico controlado, de 144 semanas de duración, que comparaba tenofovir disoproxilo con estavudina en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes que no habían recibido tratamiento antirretrovírico previamente, en los dos grupos de tratamiento se observaron pequeñas disminuciones de la densidad mineral ósea (DMO) de la cadera y la columna. Las disminuciones de la DMO de la columna y las variaciones de los biomarcadores óseos respecto al momento basal fueron significativamente superiores en el grupo de tratamiento con tenofovir disoproxilo a las 144 semanas. Las disminuciones de la DMO de la cadera fueron significativamente superiores en este grupo hasta las 96 semanas. No obstante, no se

produjo ningún aumento del riesgo de fracturas o indicios de anomalías óseas clínicamente significativas después de 144 semanas.

En otros estudios (prospectivo y transversal), las disminuciones de la DMO más pronunciadas se observaron en los pacientes que fueron tratados con tenofovir disoproxilo, como parte de un tratamiento que contenía un inhibidor de la proteasa reforzado. En el caso de los pacientes que padezcan osteoporosis que tengan un riesgo elevado de fracturas, se debe contemplar el empleo de tratamientos alternativos.

#### Profilaxis pre-exposición

En los ensayos clínicos llevados a cabo en personas no infectadas por el VIH-1, se observaron pequeñas disminuciones de la DMO. En un estudio llevado a cabo en 498 varones, las variaciones medias con respecto al momento basal hasta la Semana 24 de la DMO oscilaron entre  $-0,4\%$  y  $-1,0\%$  en la cadera, la columna, el cuello femoral y el trocánter en los varones que recibieron un profilaxis diaria con emtricitabina/tenofovir disoproxilo ( $n = 247$ ), en comparación con el placebo ( $n = 251$ ).

#### Efectos renales y óseos en la población pediátrica

Existen dudas asociadas con los efectos renales y óseos a largo plazo de tenofovir disoproxilo fumarato durante el tratamiento de la infección por VIH-1 en la población pediátrica..

No existen datos sobre los efectos renales y óseos a largo plazo de emtricitabina/tenofovir disoproxilo cuando se usa para la profilaxis preexposición en adolescentes no infectados (ver sección 5.1).. Además, no se puede determinar por completo la reversibilidad de la toxicidad renal tras el abandono de tenofovir disoproxilo fumarato para el tratamiento del VIH-1 o el abandono de emtricitabina/tenofovir disoproxilo para la profilaxis pre-exposición.

Se recomienda un enfoque multidisciplinar para sopesar la relación beneficio/riesgo del uso de emtricitabina/tenofovir disoproxilo para el tratamiento de la infección por VIH-1 o para la profilaxis pre-exposición, decidir la supervisión adecuada durante el tratamiento (incluida la decisión de retirar el tratamiento) y considerar caso a caso la necesidad de complementarlo. Cuando se utilice emtricitabina/tenofovir disoproxilo para la profilaxis pre-exposición se debe volver a evaluar en cada visita a las personas para determinar si siguen presentando un riesgo alto de infección por VIH-1. Se debe sopesar el riesgo de infección por VIH-1 frente a los posibles efectos renales y óseos con el uso de emtricitabina/tenofovir disoproxilo a largo plazo.

#### Efectos renales:

Se han notificado reacciones adversas renales compatibles con tubulopatía renal proximal en pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 de 2 a  $< 12$  años en el estudio clínico GS-US-104-0352 (ver secciones 4.8 y 5.1).

#### Monitorización renal

Se debe evaluar la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) antes del inicio de emtricitabina/tenofovir disoproxilo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 o la profilaxis pre-exposición y monitorizarla durante su uso siguiendo las mismas recomendaciones que en adultos (ver más arriba).

#### Control renal

Si se confirma que el valor de fosfato sérico es  $< 3,0$  mg/dl ( $0,96$  mmol/l) en cualquier paciente pediátrico que reciba emtricitabina/tenofovir disoproxilo, la evaluación de la función renal ha de repetirse dentro de una semana, lo que incluye mediciones de la concentración de glucosa en sangre, potasio en sangre y glucosa en orina (ver sección 4.8, tubulopatía proximal). Si se sospecha o detectan anomalías renales se debe consultar a un nefrólogo para considerar la interrupción del uso de

emtricitabina/tenofovir disoproxil. También se debe tener en cuenta la interrupción del uso de emtricitabina/tenofovir disoproxil en caso de disminución progresiva de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

#### Administración concomitante y riesgo de toxicidad renal

Se aplican las mismas recomendaciones que en adultos (ver a continuación, Administración concomitante de otros medicamentos).

#### Insuficiencia renal

El uso de emtricitabina/tenofovir disoproxil no se recomienda en menores de 18 años con insuficiencia renal (ver sección 4.2). No se debe iniciar tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxil en pacientes pediátricos con insuficiencia renal y se debe interrumpir en los pacientes pediátricos que desarrollen insuficiencia renal durante el uso de emtricitabina/tenofovir disoproxil.

#### Efectos óseos

El uso de tenofovir disoproxil pueden causar una reducción de la DMO. Actualmente se desconocen los efectos de los cambios de la DMO asociados a tenofovir disoproxil fumarato sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo de futuras fracturas (ver sección 5.1).

Si se detectan o se sospechan de anomalías óseas durante el uso de emtricitabina/tenofovir disoproxil en cualquier paciente pediátrico se debe consultar a un endocrino y/o un nefrólogo.

#### **Peso y parámetros metabólicos**

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento de peso y de los niveles de glucosa y lípidos en sangre. Tales cambios pueden estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, en algunos casos hay evidencia de un efecto 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 sangre se hace referencia a las 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 utero***

Los análogos de nucleó(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento 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 de forma rara 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 expuesto *in útero* a análogos de nucleó(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 TARC en pacientes infectados por VIH con una deficiencia inmune 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 son: 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. 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 reciben 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 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.

### **Administración concomitante de otros medicamentos**

Se debe evitar el uso de emtricitabina/tenofovir disoproxil con el uso concomitante o reciente de medicamentos nefrotóxicos (ver sección 4.5). Si el uso concomitante con fármacos nefrotóxicos es inevitable, se ha de controlar semanalmente la función renal.

Se han notificado casos de fracasos renal agudo tras el inicio de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en dosis altas o en administración múltiple, en pacientes infectados por VIH-1 fueron tratados con tenofovir disoproxil fumarato y con factores de riesgo para disfunción renal. Si se administra emtricitabina/tenofovir disoproxil de forma concomitante con un AINE, se debe controlar adecuadamente la función renal.

Se ha notificado un riesgo más alto de insuficiencia renal en los pacientes infectados por el VIH-1 tratados con tenofovir disoproxil fumarato 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 (ver sección 4.5). En los pacientes infectados por VIH-1 con factores de riesgo renal, se debe evaluar cuidadosamente la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con un inhibidor de la proteasa potenciado.

Emtricitabina/tenofovir disoproxil no debe administrarse de forma concomitante con otros medicamentos que contengan emtricitabina, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida u otros análogos de citidina como lamivudina (ver sección 4.5). Emtricitabina/tenofovir disoproxil no se debe administrar de forma concomitante con adefovir dipivoxil.

### **Uso con ledipasvir y sofosbuvir o sofosbuvir y velpatasvir**

Se ha demostrado que la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con ledipasvir/sofosbuvir o

*sofosbuvir/velpatasvir* aumenta las concentraciones plasmáticas de tenofovir, especialmente cuando se utiliza en combinación con una pauta para el VIH que contiene tenofovir disoproxilo fumarato y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat).

No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxilo fumarato cuando se administra de forma concomitante con ledipasvir/sofosbuvir o *sofosbuvir/velpatasvir* 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 deben controlar a los pacientes que reciben ledipasvir/sofosbuvir o *sofosbuvir/velpatasvir* de forma concomitante con tenofovir disoproxilo fumarato y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado para detectar reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo fumarato.

#### Administración con comitante de tenofovir disoproxilo fumarato y didanosina:

No se recomienda la administración con comitante porque genera un aumento de un 40-60 % en la exposición sistémica de la 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. La administración concomitante de tenofovir disoproxilo fumarato y didanosina a una dosis de 400 mg al día, se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa la didanosina fosforilada (activa). Una administración de la dosis a 250 mg de didanosina administrada de forma concomitante con el tratamiento de tenofovir disoproxilo fumarato se ha asociado con notificaciones de altos porcentajes de fallo virológico en varias combinaciones evaluadas.

### **Triple terapia con análogos de nucleósidos triple**

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 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 farmacodinámica de estos dos fármacos. Por tanto, pueden observarse los mismos problemas si emtricitabina/tenofovir disoproxilo se administra con un tercer análogo de nucleósido.

### **Pacientes de edad avanzada**

Emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se ha estudiado en individuos 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 disoproxilo a las personas mayores.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Dado que este medicamento contiene emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato, cualquier interacción que se haya identificado con estos fármacos individualmente puede ocurrir con emtricitabina/tenofovir disoproxilo. Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

La farmacocinética en estado estacionario de emtricitabina y de tenofovir no se vieron afectadas cuando se administraron conjuntos emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato *versus*, cada fármaco administrado solo.

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

### 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 la citidina, como lamivudina (ver sección 4.4).

Emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se debe administrar de forma concomitante con adefovir dipivoxil.

#### Didanosina:

No se recomienda la administración concomitantemente de emtricitabina/tenofovir disoproxilo y didanosina (ver sección 4.4 y Tabla 2).

#### Medicamentos eliminados por vía renal:

Puesto que emtricitabina y tenofovir se eliminan principalmente por los riñones, la administración concomitantemente 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, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2 (ver sección 4.4).

### Otras interacciones

Las interacciones entre emtricitabina/tenofovir disoproxilo o su(s) componente(s) individual(es) y otros medicamentos se enumeran a continuación en la Tabla 2 (el aumento está indicado como 2↑2; la disminución, como 2↓2; la ausencia de cambios, como 2↔2; la administración dos veces al día como «2 v./día»; y la administración una vez al día, como «1 v./día»). Si se dispone de los intervalos de confianza del 90 %, se muestran entre paréntesis.

**Tabla 2. Interacciones entre Emtricitabina/tenofovir disoproxilo o su(s) componente(s) y otros medicamentos**

Medicamentos por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del fármaco Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervalos de confianza del 90 % si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir disoproxilo (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)
<b>ANTIINFECIOSOS</b>		
<b>Antirretrovirales</b>		
<b>Inhibidores de la proteasa</b>		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofovir disoproxilo	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 a ↓ 3)	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la

fumarato (300 mg 1 v./día/100 mg 1. v./día/245 mg 1. v./día)	$C_{max}$ : ↓ 28 % (↓ 50 a ↑ 5) $C_{min}$ : ↓ 26 % (↓ 46 a ↑ 10)  Tenofovir: AUC: ↑ 37 % $C_{max}$ : ↑ 34 % $C_{min}$ : ↑ 29 %	exposición de tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/ Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Darunavir/Ritonavir/ Tenofovir disoproxilo fumarato (300 mg 1 v./día/100 mg 1. v./día/245 mg 1. v./día)	Darunavir: AUC: ↔ $C_{min}$ : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 22 % $C_{min}$ : ↑ 37 %	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Darunavir/Ritonavir/ Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Lopinavir/Ritonavir/ Tenofovir disoproxilo fumarato (400 mg 2 v./día/100 mg 2 v./día/245 mg 1 v./día)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 a ↑ 38) $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↑ 51 % (↑ 37 a ↑ 66)	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Lopinavir/ritonavir/ emtricitabina	Interacción no estudiada.	
<b>ITIANs</b>		
Didanosina/Tenofovir disoproxilo fumarato	La administración concomitante de tenofovir disoproxilo fumarato y didanosina 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. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La coadministración de tenofovir disoproxilo y didanosina en 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 el nivel de didanosina fosforilada (activa). La administración de una dosis menor de didanosina, 250 mg, junto con tenofovir	No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato y didanosina (ver sección 4.4).

	disoproxilo se ha asociado con un elevado número de casos de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.	
Didanosina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Lamivudina/Tenofovir disoproxilo fumarato	Lamivudina: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 % a ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 44 a ↓ 12) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 a ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102 % (↓ 96 a ↑ 108) C <sub>min</sub> : NC	No se deben administrar de forma concomitante emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato y lamivudina (ver sección 4.4).
Efavirenz/Tenofovir disoproxilo fumarato	Efavirenz: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 a ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4 % (↓ 9 a ↑ 2) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↓ 1 % (↓ 8 a ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7 % (↓ 6 a ↑ 22) C <sub>min</sub> : NC	No se requiere ajuste de dosis de efavirenz.
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis B (VHB)</b>		
Adefovir dipivoxilo/Tenofovir disoproxilo fumarato	Adefovir dipivoxilo: AUC: ↓ 11 % (↓ 14 a ↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7 % (↓ 13 a ↓ 0) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↓ 2 % (↓ 5 a ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 1 % (↓ 7 a ↑ 6) C <sub>min</sub> : NC	No se deben administrar de forma concomitante emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato y adefovir dipivoxil (ver sección 4.4).
<b>Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C (VHC)</b>		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg 1 v./día) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg 1 v./día/100 mg 1 v./día) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo fumarato (200 mg/245 mg 1 v./día) <sup>1</sup>	Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % (↑ 74 a ↑ 121) C <sub>max</sub> : ↑ 68 % (↑ 54 a ↑ 84) C <sub>min</sub> : ↑ 118 % (↑ 91 a ↑ 150)  Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 42 % (↑ 34 a ↑ 49)  Atazanavir:	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la coadministración de tenofovir disoproxilo fumarato, ledipasvir/sofosbuvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador

	<p>AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↑ 63 % (↑ 45 a ↑ 84)</p> <p>Ritonavir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↑ 45 % (↑ 27 a ↑ 64)</p> <p>Emtricitabina:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↑ 47 % (↑ 37 a ↑ 58)  <math>C_{min}</math>: ↑ 47 % (↑ 38 a ↑ 57)</p>	<p>farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat).</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg 1 v./día) + Darunavir/Ritonavir (800 mg 1 v./día/100 mg 1 v./día) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo fumarato (200 mg/245 mg 1 v./día)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Sofosbuvir:  AUC: ↓ 27 % (↓ 35 a ↓ 18)  <math>C_{max}</math>: ↓ 37 % (↓ 48 a ↓ 25)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Darunavir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Ritonavir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↑ 48 % (↑ 34 a ↑ 63)</p> <p>Emtricitabina:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↑ 50 % (↑ 42 a ↑ 59)  <math>C_{max}</math>: ↑ 64 % (↑ 54 a ↑ 74)  <math>C_{min}</math>: ↑ 59 % (↑ 49 a ↑ 70)</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la coadministración de tenofovir disoproxilo fumarato, ledipasvir/sofosbuvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat).</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg 1 v./día) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo</p>	<p>Ledipasvir:  AUC: ↓ 34 % (↓ 41 a ↓ 25)  <math>C_{max}</math>: ↓ 34 % (↓ 41 a ↑ 25)  <math>C_{min}</math>: ↓ 34 % (↓ 43 a ↑ 24)</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones</p>

<p>fumarato (600 mg/200 mg/245 mg 1 v./día)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 a ↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79 % (↑ 56 a ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 163 % (↑ 137 a ↑ 197)</p>	<p>adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg 1 v./día) + Emtricitabina/Rilpivirina/ Tenofovir disoproxilo fumarato(200 mg/25 mg/2 45 mg 1 v./día)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 31 a ↑ 50) C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91 % (↑ 74 a ↑ 110)</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg 1 v./día) + Dolutegravir (50 mg</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>No se requiere ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las</p>

<p>1 v./día) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo fumarato (200 mg/245 mg 1 v./día)</p>	<p>GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65 % (↑ 59 a ↑ 71) C<sub>max</sub>: ↑ 61 % (↑ 51 a ↑ 72) C<sub>min</sub>: ↑ 115 % (↑ 105 a ↑ 126)</p>	<p>reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg 1 v./día) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg 1 v./día/100 mg 1 v./día) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo fumarato (200 mg/245 mg 1 v./día)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 % (↑ 37 a ↑ 49)</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % (↑ 123 a ↑ 164) C<sub>max</sub>: ↑ 55 % (↑ 41 a ↑ 71) C<sub>min</sub>: ↑ 301 % (↑ 257 a ↑ 350)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39 % (↑ 20 a ↑ 61)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29 % (↑ 15 a ↑ 44)</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo fumarato, sofosbuvir/velpatasvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluyendo trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).</p>

	<p><b>Emtricitabina:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Tenofovir:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 55 % (↑ 43 a ↑ 68)  C<sub>min</sub>: ↑ 39 % (↑ 31 a ↑ 48)</p>	
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir  (400 mg/100 mg 1 v./día)  +  Darunavir/Ritonavir  (800 mg 1 v./día/100 mg  1 v./día) +  Emtricitabina/Tenofovir  disoproxilo fumarato  (200 mg/245 mg 1 v./día)</p>	<p><b>Sofosbuvir:</b>  AUC: ↓ 28 % (↓ 34 a ↓ 20)  C<sub>max</sub>: ↓ 38 % (↓ 46 a ↓ 29)</p> <p><b>GS-331007<sup>2</sup>:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Velpatasvir:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↓ 24 % (↓ 35 a ↓ 11)  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Darunavir:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Ritonavir:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Emtricitabina:</b>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><b>Tenofovir:</b>  AUC: ↑ 39 % (↑ 33 a ↑ 44)  C<sub>max</sub>: ↑ 55 % (↑ 45 a ↑ 66)  C<sub>min</sub>: ↑ 52 % (↑ 45 a ↑ 59)</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo fumarato, sofosbuvir/velpatasvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución, con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir  (400 mg/100 mg 1 v./día)  +  Lopinavir/Ritonavir  (800 mg/200 mg 1 v./día)</p>	<p><b>Sofosbuvir:</b>  AUC: ↓ 29 % (↓ 36 a ↓ 22)  C<sub>max</sub>: ↓ 41 % (↓ 51 a ↓ 29)</p> <p><b>GS-331007<sup>2</sup>:</b></p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo fumarato,</p>

<p>+ Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo fumarato (200 mg/245 mg 1 v./día)</p>	<p>AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30 % (↓ 41 a ↓ 17) C<sub>min</sub>: ↑ 63 % (↑ 43 a ↑ 85)</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42 % (↑ 27 a ↑ 57) C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>sofosbuvir/velpatasvir y lopinavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo fumarato, incluidos trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo fumarato cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg 1 v./día) + Raltegravir (400 mg 2 v./día) + Emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (200 mg/245 mg 1 v./día)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21 % (↓ 58 a ↑ 48)</p> <p>Emtricitabina:</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo fumarato, incluidos los trastornos renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).</p>

	<p>AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↑ 40 % (↑ 34 a ↑ 45)  C<sub>max</sub>: ↑ 46 % (↑ 39 a ↑ 54)  C<sub>min</sub>: ↑ 70 % (↑ 61 a ↑ 79)</p>	
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir  (400 mg/100 mg 1 v./día)  +  Efavirenz/Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxilo  (600 mg/200 mg/245 mg 1 v./día)</p>	<p>Sofosbuvir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 38 % (↑ 14 a ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir:  AUC: ↓ 53 % (↓ 61 a ↓ 43)  C<sub>max</sub>: ↓ 47 % (↓ 57 a ↓ 36)  C<sub>min</sub>: ↓ 57 % (↓ 64 a ↓ 48)</p> <p>Efavirenz:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↑ 81 % (↑ 68 a ↑ 94)  C<sub>max</sub>: ↑ 77 % (↑ 53 a ↑ 104)  C<sub>min</sub>: ↑ 121 % (↑ 100 a ↑ 143)</p>	<p>Se prevé que la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir y efavirenz disminuya las concentraciones plasmáticas de velpatasvir.</p> <p>No se recomienda la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir con pautas de tratamiento que contengan efavirenz.</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir  (400 mg/100 mg 1 v./día)  +  Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxilo fumarato  (200 mg/25 mg/245 mg 1 v./día)</p>	<p>Sofosbuvir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo fumarato, incluidos los trastornos renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).</p>

	<p><math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 a ↑ 46) <math>C_{max}</math>: ↑ 44 % (↑ 33 a ↑ 55) <math>C_{min}</math>: ↑ 84 % (↑ 76 a ↑ 92)</p>	
<p>Sofosbuvir (400 mg 1 v./día) + Efavirenz/Emtricitabina/ Tenofovir disoproxilo fumarato (600 mg/200 mg/245 mg 1 v./día)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↓ 19 % (↓ 40 a ↑ 10) GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↓ 23 % (↓ 30 a ↑ 16)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↑ 25 % (↑ 8 a ↑ 45) <math>C_{min}</math>: ↔</p>	No se requiere ajuste de dosis.
Ribavirina/Tenofovir disoproxilo fumarato	<p>Ribavirina: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 a ↑ 32) <math>C_{max}</math>: ↓ 5 % (↓ 11 a ↑ 1) <math>C_{min}</math>: NC</p>	No se requiere ajuste de ribavirina.
<b>Fármacos antivirales contra el virus del herpes</b>		
Famciclovir/Emtricitabina	<p>Famciclovir: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 a ↓ 1) <math>C_{max}</math>: ↓ 7 % (↓ 22 a ↑ 11) <math>C_{min}</math>: NC</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 a ↓ 1) <math>C_{max}</math>: ↓ 11 % (↓ 20 a ↑ 1) <math>C_{min}</math>: NC</p>	No se requiere ajuste de famciclovir.
<b>Antimicobacterianos</b>		

Rifampicina/Tenofovir disoproxilo fumarato	Tenofovir: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 a ↓ 8) C <sub>max</sub> : ↓ 16 % (↓ 22 a ↓ 10) C <sub>min</sub> : ↓ 15 % (↓ 12 a ↓ 9)	No se requiere ajuste de dosis.
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>		
Norgestimato/Etinilestradiol/Tenofovir disoproxilo fumarato	Norgestimato: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 a ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↓ 5 % (↓ 27 a ↑ 24) C <sub>min</sub> : NC  Etinilestradiol: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 a ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6 % (↓ 13 a ↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2 % (↓ 9 a ↑ 6)	No se requiere ajuste de dosis de norgestimato/etinilestradiol.
<b>INMUNOSUPRESORES</b>		
Tacrolimús/Tenofovir disoproxilo fumarato/Emtricitabina	Tacrolimús: AUC: ↑ 4 % (↓ 3 a ↑ 11) C <sub>max</sub> : ↑ 3 % (↓ 3 a ↑ 9) C <sub>min</sub> : NC  Emtricitabina: AUC: ↓ 5 % (↓ 9 a ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11 % (↓ 17 a ↓ 5) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↑ 6 % (↓ 1 a ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13 % (↑ 1 a ↑ 27) C <sub>min</sub> : NC	No se requiere ajuste de dosis de tacrolimús.
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>		
Metadona/Tenofovir disoproxilo fumarato	Metadona: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 a ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 5 % (↓ 3 a ↑ 14) C <sub>min</sub> : NC	No se requiere ajuste de dosis de metadona.

NC: no calculada

<sup>1</sup> Datos generados a partir de la administración simultánea de ledipasvir/sofosbuvir. La administración escalonada (12 horas de diferencia) proporcionó resultados similares.

<sup>2</sup> El metabolito circulante predominante de sofosbuvir.

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos en 300-1.000 embarazos) que indican que no se producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal asociadas con emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato. Los estudios realizados en animales con emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato no han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Por tanto, en casos necesarios se puede considerar el uso de Emtricitabine/Tenofovir disoproxilo durante el embarazo.

##### 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. Por lo tanto, Emtricitabine/Tenofovir disoproxilo no debe utilizarse durante la lactancia.

Como regla general, se recomienda que las mujeres que presentan infección por VIH no alimenten a sus hijos con leche materna bajo ningún concepto, para evitar la transmisión del VIH al lactante.

### Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de Emtricitabina/tenofovir disoproxilo. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de emtricitabina o tenofovir disoproxilo fumarato en términos de fertilidad.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre 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 disoproxilo fumarato.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

#### Infección por VIH-1:

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas, consideradas posible o probablemente relacionadas con emtricitabina y/o el tenofovir disoproxilo fumarato fueron náuseas (12 %) y diarrea (7 %) en un estudio abierto (GS-01-934, ver sección 5.1). El perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato en este estudio fue coherente con la experiencia previa con estos fármacos, cuando cada uno fue administrado con otros fármacos antirretrovirales.

#### Profilaxis pre-exposición:

No se identificaron nuevas reacciones adversas a emtricitabina/tenofovir disoproxilo a partir de dos estudios aleatorizados controlados con placebo (iPrEx, Partners PrEP), en los que 2830 adultos no infectados por el VIH-1 recibieron emtricitabina/tenofovir disoproxilo una vez al día para la profilaxis pre-exposición. Se efectuó un seguimiento de los individuos durante una mediana de 71 semanas y 87 semanas, respectivamente. La reacción adversa más frecuentemente notificada en el grupo de Emtricitabina/tenofovir disoproxilo en el estudio iPrEx fue cefalea (1 %).

#### **Tabla de reacciones adversas**

Las reacciones adversas con sospecha (o al menos posibilidad) de estar relacionadas con los componentes de Emtricitabina/tenofovir disoproxilo a partir de la experiencia en estudios clínicos y post-comercialización en pacientes infectados por el VIH-1, se encuentran listadas en la Tabla 3, a continuación, según la clasificación de sistemas de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) o raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

**Tabla 3. Resumen tabulado de reacciones adversas asociadas con los componentes individuales de Emtricitabina/tenofovir disoproxilo a partir de la experiencia en estudios clínicos y post-comercialización**

Frecuencia	Emtricitabina	Tenofovir disoproxilo fumarato
------------	---------------	--------------------------------

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		
Frecuentes:	neutropenia	
Poco frecuentes:	anemia <sup>2</sup>	
<i>Trastornos del sistema inmunológico:</i>		
Frecuentes:	reacción alérgica	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i>		
Muy frecuentes:		hipofosfatemia <sup>1</sup>
Frecuentes:	hiperglucemia, hipertrigliceridemia	
Poco frecuentes:		hipopotasemia <sup>1</sup>
Raras:		acidosis láctica
<i>Trastornos psiquiátricos:</i>		
Frecuentes:	insomnio, sueños anormales	
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>		
Muy frecuentes:	cefalea	mareo
Frecuentes:	mareo	cefalea
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>		
Muy frecuentes:	diarrea, náuseas	diarrea, vómitos, náuseas
Frecuentes:	Elevación de amilasa, incluyendo elevación de amilasa pancreática, elevación de lipasa sérica, vómitos, dolor abdominal, dispepsia	dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:		pancreatitis
<i>Trastornos hepatobiliares:</i>		
Frecuentes:	Aumento de la aspartato- aminotransferasa (AST) y/o aumento de la alanina- aminotransferasa (ALT), hiperbilirrubinemia	elevación de las transaminasas
Raras:		esteatosis hepática, hepatitis
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>		
Muy frecuentes:		exantema
Frecuentes:	erupción vesicoampollar, erupción pustular, erupción maculopapular, exantema, prurito, urticaria, hiperpigmentación de la piel <sup>2</sup>	
Poco frecuentes:	angioedema <sup>3</sup>	
Raras:		angioedema
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		
Muy frecuentes:	elevación de la creatinina	

	quinasa	
Poco frecuentes:		rabdomiólisis <sup>1</sup> , debilidad muscular <sup>1</sup>
Raras:		osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas) <sup>1,3</sup> , miopatía <sup>1</sup>
<i>Trastornos renales y urinarios:</i>		
Poco frecuentes:		Aumento de creatinina, proteinuria, tubulopatía renal proximal, incluyendo síndrome de Fanconi
Raras:		Fracaso renal (agudo y crónico), necrosis tubular aguda, nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda) <sup>3</sup> , diabetes insípida nefrogénica
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>		
Muy frecuentes:		astenia
Frecuentes:	dolor, astenia	

<sup>1</sup> Esta reacción adversa puede ocurrir como consecuencia de una tubulopatía renal proximal. En ausencia de esta no se considera que esté causalmente asociada a tenofovir disoproxilo fumarato.

<sup>2</sup> Cuando se administró emtricitabina a pacientes pediátricos fue frecuente la anemia y fueron muy frecuentes las alteraciones de coloración de la piel (hiperpigmentación).

<sup>3</sup> Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia post-comercialización, pero no se observó para emtricitabina en los estudios clínicos aleatorizados, controlados, en adultos, o estudios clínicos de VIH pediátricos, o para tenofovir disoproxilo fumarato en estudios clínicos aleatorizados, controlados, o en el programa de acceso expandido de tenofovir disoproxilo fumarato. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a emtricitabina en estudios clínicos aleatorizados, controlados (n = 1.563) o tenofovir disoproxilo fumarato en estudios clínicos aleatorizados, controlados y en el programa de acceso expandido (n = 7.319).

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### Insuficiencia renal:

Dado que Emtricitabina/tenofovir disoproxilo puede causar daño renal, se recomienda monitorizar la función renal (ver sección 4.4). La tubulopatía renal generalmente se resolvió o mejoró tras el abandono de tenofovir disoproxilo. Sin embargo, en algunos pacientes infectados por VIH-1, el descenso del aclaramiento de creatinina no se resolvió completamente a pesar del abandono de tenofovir disoproxilo fumarato. Los pacientes en riesgo de insuficiencia renal (como los pacientes con factores de riesgo renal en el momento basal, enfermedad avanzada por VIH en tratamiento con medicamentos nefrotóxicos concomitantes) presentan un riesgo mayor de sufrir una recuperación incompleta de la función renal a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxilo fumarato (ver sección 4.4).

### Interacción con didanosina:

No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxilo fumarato con didanosina ya que 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 raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales.

### Parámetros metabólicos:

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

### Síndrome de Reconstitución inmune:

Al inicio de la TARC en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves); sin embargo, el tiempo de notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

### 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 (ver sección 4.4).

## **Población pediátrica**

La evaluación de las reacciones adversas relacionadas con emtricitabina se basa en la experiencia de tres estudios pediátricos (n = 169) en los que se trató a pacientes pediátricos infectados por VIH sin tratamiento previo (n = 1213) y con tratamiento previo (n = 46), de entre 4 meses y 18 años, con emtricitabina combinada con otros fármacos antirretrovirales. Además de las reacciones adversas notificadas en adultos, se observó anemia (9,5 %) y alteraciones de la coloración de la piel (31,8 %) con mayor frecuencia en los ensayos clínicos en pacientes pediátricos que en adultos (ver sección 4.8 *Tabla de reacciones adversas*).

La evaluación de las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo fumarato se basa en dos ensayos aleatorizados (estudios GS-US 104-0321 y GS-US 104-0352), datos de 184 pacientes pediátricos infectados por VIH-1 (de 2 a <18 años), que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo fumarato (n = 93) o placebo/comparador activo (n = 91) combinado con otros fármacos antirretrovirales durante 48 semanas (ver sección 5.1). Las reacciones adversas observadas en los pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo fumarato fueron comparables con las observadas en los estudios clínicos de tenofovir disoproxilo fumarato en adultos (ver las secciones 4.8 y 5.1).

Se han notificado disminuciones de la DMO en pacientes pediátricos. En los adolescentes infectados por VIH-1 (de 12 a <18 años), las puntuaciones Z de la DMO observadas en sujetos que recibieron tenofovir disoproxilo fumarato fueron inferiores a las observadas en los sujetos que recibieron placebo. En los niños infectados por VIH-1 (de 2 a 15 años), las puntuaciones Z de la DMO observadas en sujetos que cambiaron a tenofovir disoproxilo fumarato fueron inferiores a las observadas en los sujetos que siguieron con la pauta que contenía estavudina o zidovudina (ver las secciones 4.4 y 5.1).

En el estudio GS-US-104-0352, se expusieron a tenofovir disoproxilo fumarato a 89 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 con una mediana de edad de 7 años (intervalo de 2 a 15 años), durante una mediana de 313 semanas. Cuatro de los 89 pacientes interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas compatibles con tubulopatía renal proximal. Siete pacientes presentaron valores estimados de la tasa de filtración glomerular (TFG) entre 70 y 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. De entre ellos, dos pacientes experimentaron una disminución clínicamente significativa de la TFG estimada durante el tratamiento, que mejoró después de la interrupción de tenofovir disoproxilo fumarato.

## **Otras poblaciones especiales**

### Individuos con insuficiencia renal:

Dado que tenofovir disoproxilo fumarato puede ocasionar toxicidad renal, se recomienda una estrecha monitorización de la función renal en cualquier adulto con insuficiencia renal que reciba Emtricitabina/tenofovir disoproxilo (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2). El uso de Emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se recomienda en menores de 18 años de edad con insuficiencia renal (ver las secciones 4.2 y 4.4).

#### Pacientes coinfectados por el VIH/VHB o VHC:

En el estudio GS-01-934, el perfil de reacciones adversas de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato en un número limitado de pacientes infectados con el VIH, que estaban coinfectados con VHB (n = 13) o VHC (n = 26), fue similar al observado en los pacientes infectados por el VIH sin coinfección. No obstante, como cabe esperar de esta población la AST y ALT se elevaron con más frecuencia que en la población general infectada por el VIH.

#### Exacerbaciones de la hepatitis tras la suspensión del tratamiento:

En pacientes infectados por VHB han aparecido evidencias clínicas y de laboratorio de hepatitis, tras la suspensión del tratamiento (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas 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 sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

### **4.9 Sobredosis**

En caso de sobredosis, deberá vigilarse al individuo por si hay evidencia de toxicidad (ver sección 4.8), y administrarse tratamiento de apoyo si fuera necesario.

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.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral para uso sistémico; antivirales para el tratamiento de infecciones de VIH, combinaciones. Código ATC: J05AR03

#### Mecanismo de acción

Emtricitabina es un análogo nucleósido de citidina. Tenofovir disoproxilo fumarato 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 demostrado que tanto emtricitabina como tenofovir pueden ser completamente fosforilados cuando se combinan juntos en las células. Emtricitabina trifosfato y el tenofovir difosfato inhiben competitivamente la transcriptasa inversa del VIH-1, produciendo la interrupción de la cadena de ADN.

Tanto emtricitabina trifosfato como el 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 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. 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 fumarato 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 fumarato.

### *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 en 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 fumarato/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 fumarato 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 fumarato/efavirenz y en virus de 21/29 pacientes (72 %) en el grupo comparado.

### *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 expresara K70E, M184V o M184I en el momento de la seroconversión entre los sujetos que se infectaron con el VIH-1 después del reclutamiento del 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 en 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 una infección aguda por VIH en el reclutamiento del estudio, se

detectó la mutación K65R en el VIH de 1 de los 5 sujetos en el grupo de tenofovir disoproxilo 245 mg (en forma de fumarato), 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.

## Datos clínicos

### Tratamiento de la infección por VIH-1:

En un estudio clínico abierto, aleatorizado (GS-01-934), pacientes adultos infectados con VIH-1 que no habían recibido antes tratamiento antirretroviral recibieron o un régimen de una vez al día de emtricitabina, tenofovir disoproxilo fumarato y efavirenz (n = 255), o una combinación fija de lamivudina y zidovudina administrada dos veces al día y efavirenz una vez al día (n = 254). A los pacientes en el grupo de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato se les dio emtricitabina/tenofovir disoproxilo y efavirenz desde la semana 96 a la semana 144. En el momento basal, los grupos aleatorizados tenían similar mediana plasmática de ARN del VIH-1 (5,02 y 5,00 log<sub>10</sub> copias/ml) y recuento de CD4 (233 y 241 células/mm<sup>3</sup>). La variable primaria de eficacia para este estudio era alcanzar y mantener las concentraciones confirmadas de ARN del VIH-1 <400 copias/ml a lo largo de 48 semanas. Los análisis de eficacia a las 144 semanas incluyeron la proporción de pacientes con concentraciones de ARN del VIH-1 <400 ó <50 copias/ml, y el cambio desde el nivel basal en el recuento de células CD4.

Los datos de la variable primaria a 48 semanas mostraron que la combinación de emtricitabina, tenofovir disoproxilo fumarato y efavirenz proporcionaron una eficacia antiviral superior en comparación con la combinación fija de lamivudina y zidovudina con efavirenz como se muestra en la Tabla 4. Los datos de la variable de valoración secundaria a 144 semanas también se presentan en la Tabla 4.

**Tabla 4. Datos de eficacia a 48 y 144 semanas, del estudio GS-01-934, en el cual se administró emtricitabina, tenofovir disoproxilo fumarato y efavirenz a pacientes con infección por VIH-1 que no habían recibido antes tratamiento antirretroviral**

	GS-01-934 Tratamiento durante 48 semanas		GS-01-934 Tratamiento durante 144 semanas	
	Emtricitabina + tenofovir disoproxilo fumarato + efavirenz	Lamivudina + zidovudina + efavirenz	Emtricitabina + tenofovir disoproxilo fumarato + efavirenz*	Lamivudina + zidovudina + efavirenz
ARN del VIH-1 <400 copias/ ml (TLOVR)	84 % (206/244)	73 % (177/243)	71 % (161/227)	58 % (133/229)
valor <i>p</i>	0,002**		0,004**	
% diferencia (95 %IC)	11 % (4-19 %)		13 % (4-22 %)	
ARN del VIH-1 <50 copias/m l (TLOVR)	80 % (194/244)	70 % (171/243)	64 % (146/227)	56 % (130/231)
valor <i>p</i>	0,021**		0,082**	
% diferencia (95 %IC)	9 % (2-17 %)		8 % (de -1% al 17 %)	

Cambio medio desde el nivel basal en el recuento de células CD4 (células/mm <sup>3</sup> )	+190	+158	+312	+271
valor <i>p</i>	0,002 <sup>a</sup>		0,089 <sup>a</sup>	
Diferencia (95 %IC)	32 (9-55)		41 (4-79)	

\* A los pacientes que recibieron emtricitabina, tenofovir disoproxilo fumarato y efavirenz se les administró emtricitabina/tenofovir disoproxilo más efavirenz desde la semana 96 a la semana 144.

\*\* El valor *p* basado en el Test Cochran-Mantel-Haenszel, estratificado para el recuento de células CD4 en el nivel basal.

TLOVR= Time to Loss of Virologic Response (Tiempo hasta la Pérdida de Respuesta Viroológica)

a: Test de Van Elteren

En un estudio clínico aleatorizado (M02-418), 190 adultos que recibieron por primera vez tratamiento antirretroviral fueron tratados una vez al día con emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato en combinación con lopinavir/ritonavir dado una o dos veces al día. A las 48 semanas, el 70 % y el 64 % de los pacientes presentaron un ARN del VIH-1 <50 copias/ml con regímenes diarios de una o dos tomas de lopinavir/ritonavir, respectivamente. La media del cambio en el recuento de células CD4 desde el momento basal fue de +185 células/mm<sup>3</sup> y de +196 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente.

La experiencia clínica limitada en pacientes coinfectados con VIH y VHB sugiere que el tratamiento con emtricitabina o tenofovir disoproxilo fumarato en una terapia antirretroviral combinada para controlar la infección por VIH da como resultado una reducción en el ADN del VHB (una reducción de 3 log<sub>10</sub> o una reducción de 4 a 5 log<sub>10</sub>, respectivamente) (ver sección 4.4).

#### Profilaxis pre-exposición:

En el estudio iPrEx (CO-US-104-0288) se evaluó emtricitabina/tenofovir disoproxilo o placebo en 2499 hombres (o mujeres transexuales) no infectados por el VIH practicaban sexo con hombres y que se consideraron de alto riesgo para contraer la infección por VIH. Se efectuó un seguimiento de 4237 personas-año. Las características basales se resumen en la Tabla 5.

**Tabla 5. Población de estudio del estudio CO-US-104-0288 (iPrEx)**

	<b>Placebo (n = 1.248)</b>	<b>Emtricitabina/tenofovir disoproxilo (n = 1.251)</b>
<b>Edad (años), media (DE)</b>	27 (8,5)	27 (8,6)
<b>Raza, N (%)</b>		
Negras/afroamericanas	97 (8)	117 (9)
Blanca	208 (17)	223 (18)
Mezclas/Otra	878 (70)	849 (68)

Asiática	65 (5)	62 (5)
<b>Etnia hispana/latina, N (%)</b>	906 (73)	900 (72)
<b>Factores de riesgo sexual en la selección</b>		
Número de parejas en las 12 semanas anteriores, media (DE)	18 (43)	18 (35)
SARNP en las 12 semanas anteriores, N (%)	753 (60)	732 (59)
SARNP con parejas VIH+ (o estado desconocido) en los 6 meses anteriores, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Implicado en sexo transaccional en los 6 meses anteriores, N (%)	510 (41)	517 (41)
Pareja VIH+ conocido en los últimos 6 meses, N (%)	32 (3)	23 (2)
Serorreactividad para sífilis, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Infección sérica por el virus del herpes simple tipo 2, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Esterasa leucocitaria positiva en orina, N (%)	22 (2)	23 (2)

SARNP =sexo anal receptivo no protegido

En la Tabla 6 se muestran las incidencias de la seroconversión de VIH en general y en el subgrupo que notifica sexo anal receptivo no protegido. La eficacia se correlacionó estrechamente con la adherencia según se evaluó mediante la detección de los niveles de fármaco intracelulares o en plasma en un estudio de caso-control (Tabla 7).

**Tabla 6. Eficacia en el estudio CO-US-104-0288 (iPrEx)**

	Placebo	Emtricitabina /tenofovir disoproxilo	Valor de p <sup>a, b</sup>
<b>Análisis por ITT modificado</b>			
Seroconversiones/N	83/1217	48/1224	0,002
Reducción del riesgo relativo (IC del 95 %) <sup>b</sup>	42 % (18 %, 60 %)		
<b>SARNP durante 12 semanas anteriores a la selección, análisis por ITT modificado</b>			
Seroconversiones/N	72/753	34/732	0,0349
Reducción del riesgo relativo (IC del 95 %) <sup>b</sup>	52 % (28 %, 68 %)		

<sup>a</sup> Valores de p mediante una prueba de rango logarítmico. Los valores de p de SARNP hacen referencia a la hipótesis nula de que la eficacia difería entre los estratos de subgrupos (SARNP y no SARNP).

<sup>b</sup> Reducción del riesgo relativo calculado por ITT modificado según la nueva seroconversión, es decir, que se produce después del periodo basal durante la primera visita posterior al tratamiento (aproximadamente 1 mes después de la última dispensación del fármaco del estudio).

**Tabla 7. Eficacia y adherencia en el estudio CO-US-104-0288 (iPrEx, análisis de caso-control emparejados)**

Cohorte	Fármaco	Fármaco no	Reducción del riesgo
---------	---------	------------	----------------------

	<b>detectado</b>	<b>detectado</b>	<b>relativo (IC del 95 % bilateral)<sup>a</sup></b>
Sujetos infectados por	4 (8 %)	44 (92 %)	94 % (78 %, 99 %)
Sujetos control emparejados no infectados por VIH	63 (44 %)	81 (56 %)	—

<sup>a</sup>Reducción del riesgo relativo calculada sobre la nueva seroconversión (después del periodo basal) del período de tratamiento de doble ciego y durante un periodo de seguimiento de 8 semanas. Sólo se evaluaron las muestras de plasma de los sujetos aleatorizados a emtricitabina/tenofovir disoproxilato para determinar niveles plasmáticos o intracelulares detectables de TDF-DP.

El estudio clínico Partners PrEP (CO-US-104-0380) evaluó emtricitabina/tenofovir disoproxilato, tenofovir disoproxilato 245 mg (en forma de fumarato) o placebo en 4758 sujetos no infectados por VIH procedentes de Kenia o Uganda en parejas heterosexuales serodiscordantes. Se efectuó un seguimiento de 7830 personas-año. Las características basales se resumen en la Tabla 8.

**Tabla 8. Población del estudio del estudio CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

	<b>Placebo (n = 1.584)</b>	<b>Tenofovir disoproxilato 245 mg (en forma de fumarato) (n = 1.584)</b>	<b>Emtricitabina /tenofovir disoproxilato (n = 1.579)</b>
<b>Edad (años), mediana (Q1, Q3)</b>	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
<b>Sexo, N (%)</b>			
Hombre	963 (61)	986 (62)	1.013 (64)
Mujer	621 (39)	598 (38)	566 (36)
<b>Características clave de la pareja, N (%) o mediana (Q1, Q3)</b>			
Casado con pareja del estudio	1.552 (98)	1.543 (97)	1.540 (98)
Años viviendo con pareja del estudio	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)
Años consciente de estado discordante	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

La incidencia de seroconversión de VIH se presenta en la Tabla 9. La tasa de seroconversión del VIH-1 en los hombres fue de 0,24/100 personas-año de exposición a emtricitabina/tenofovir disoproxilato y en las mujeres fue de 0,95/100 personas-año de exposición a emtricitabina/tenofovir disoproxilato. La eficacia se correlacionó con la adherencia según se evaluó mediante la detección de los niveles del fármaco intracelulares o en plasma, y fue mayor entre los participantes del subestudio que recibieron asesoramiento activo sobre la adherencia al tratamiento, como se muestra en la Tabla 10.

**Tabla 9. Eficacia en el estudio CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

	<b>Placebo</b>	<b>Tenofovir disoproxilato 245 mg (en forma de fumarato)</b>	<b>Emtricitabina/tenofovir disoproxilato</b>
<b>Seroconversiones/N<sup>a</sup></b>	52/1578	17/1579	13/1576
<b>Incidencia por 100 personas-año</b>	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38,	0,50 (0,27, 0,85)

(IC del 95 %)		1,05)	
Reducción del riesgo relativo (IC del 95 %)	—	67 % (44 %, 81 %)	75 % (55 %, 87 %)

<sup>a</sup> Reducción del riesgo relativo calculado para la cohorte por ITT modificado según la nueva seroconversión (después del periodo basal). Se realizan las comparaciones de grupos de estudio activos frente a placebo.

**Tabla 10. Eficacia y adherencia en el estudio CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

Cuantificación del fármaco del estudio	Número con Tenofovir detectado/ Muestras totales (%)		Riesgo estimado para protección VIH-1: Detección frente a no detección de tenofovir	
	Caso	Cohorte	Reducción del riesgo relativo (IC del 95 %)	Valor de p
Grupo FTC/TDF <sup>a</sup>	3/12 (25 %)	375/465 (81 %)	90 % (56 %, 98 %)	0,002
Grupo TDF <sup>a</sup>	6/17 (35 %)	363/437 (83 %)	86 % (67 %, 95 %)	<0,001
Subestudio de adherencia	Participantes del subestudio de adherencia <sup>b</sup>		Reducción del riesgo relativo (IC del 95 %)	Valor de p
	Placebo	Tenofovir disoproxilo 245 mg (en forma de fumarato) + emtricitabina/tenofovir disoproxilo		
Seroconversiones/N <sup>b</sup>	14/404 (3,5 %)	0/745 (0 %)	100 % (87 %, 100 %)	<0,001

<sup>a</sup> "Caso": seroconversor VIH; Cohorte: 100 sujetos seleccionados aleatoriamente de grupo de tenofovir disoproxilo 245 mg (en forma de fumarato) y emtricitabina/tenofovir disoproxilo. Sólo se evaluaron las muestras de Casos o Cohortes de los pacientes aleatorizados a tenofovir disoproxilo 245 mg (en forma de fumarato) o a emtricitabina/tenofovir disoproxilo para los niveles de tenofovir detectables en plasma.

<sup>b</sup> Los participantes del subestudio recibieron monitorización activa de la adherencia al tratamiento, por ejemplo, visitas a casa sin previo aviso y recuento de comprimidos, y asesoramiento para mejorar el cumplimiento con el medicamento del estudio.

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de emtricitabina/tenofovir disoproxilo en niños menores de 12 años.

La eficacia y seguridad de emtricitabina/tenofovir disoproxilo se ha establecido a partir de los estudios realizados con emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato, administrados como fármacos únicos.

### Estudios con emtricitabina

En lactantes y niños mayores de 4 meses, la mayoría de los pacientes que recibieron emtricitabina lograron o mantuvieron una supresión completa del ARN del VIH-1 en plasma durante 48 semanas (el 89 % logró  $\leq 400$  copias/ml y el 77 % logró  $\leq 50$  copias/ml).

### Estudios con tenofovir disoproxilo fumarato

En el estudio GS-US-104-0321, 87 pacientes con VIH-1 tratamiento previo infectados por VIH-1 de 12 a < 18 años de edad se trataron con tenofovir disoproxilo fumarato (n = 45) o placebo (n = 42), combinados con una pauta de base optimizada (PBO) durante 48 semanas. Debido a las limitaciones del estudio, no se demostró un beneficio del tenofovir disoproxilo fumarato sobre el placebo basado en los niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 en la semana 24. Sin embargo, se espera un beneficio para la población adolescente basándose en la extrapolación de datos en adultos y datos de farmacocinética comparativa (ver sección 5.2).

En los pacientes que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo fumarato o placebo la media de la puntuación Z de la DMO de la columna lumbar fue de  $-1,004$  y  $-0,809$ , y la media de la puntuación Z de la DMO de todo el cuerpo fue de  $-0,866$  y  $-0,584$ , respectivamente, al inicio. Los cambios medios en la semana 48 (final de la fase de doble ciego) fueron de  $-0,215$  y  $-0,165$  en la puntuación Z de la DMO de la columna lumbar, y  $-0,254$  y  $-0,179$  en la puntuación Z de la DMO de todo el cuerpo para los grupos de tenofovir disoproxilo fumarato y placebo, de forma respectiva. La tasa media de aumento de DMO fue inferior en el grupo de tenofovir disoproxilo fumarato comparado con el grupo de placebo. En la semana 48, seis adolescentes del grupo de tenofovir disoproxilo fumarato y un adolescente del grupo de placebo presentaron una pérdida significativa de DMO de la columna lumbar (definida como una pérdida de  $>4\%$ ). En 28 pacientes que recibieron 96 semanas de tratamiento con tenofovir disoproxilo fumarato, las puntuaciones Z de la DMO disminuyeron a  $-0,341$  para la columna lumbar y  $-0,458$  para todo el cuerpo.

En el estudio GS-US-104-0352, se aleatorizaron 97 pacientes con tratamiento previo de 2 a <12 años de edad con supresión viral estable con pautas que contenían estavudina o zidovudina, para sustituir estavudina o zidovudina por tenofovir disoproxilo fumarato (n = 48) o continuar con su pauta original (n = 49) durante 48 semanas. En la semana 48, el 83 % de los pacientes del grupo de tratamiento de tenofovir disoproxilo fumarato y el 92 % de los pacientes del grupo de tratamiento de estavudina o zidovudina presentaron concentraciones de ARN del VIH-1  $<400$  copias/ml. La diferencia en el porcentaje de pacientes que mantuvieron  $<400$  copias/ml a la semana 48 se vio principalmente influenciada por el mayor número de interrupciones en el grupo de tratamiento de tenofovir disoproxilo fumarato. Cuando se excluyeron los datos ausentes (missing data), el 91 % de los pacientes del grupo de tratamiento de tenofovir disoproxilo fumarato y el 94 % de los pacientes del grupo de tratamiento de estavudina o zidovudina presentaron concentraciones de ARN del VIH-1  $<400$  copias/ml en la semana 48.

Se han notificado disminuciones de la DMO en pacientes pediátricos. En los pacientes que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo fumarato, o estavudina o zidovudina, la media de la puntuación Z de la DMO de la columna lumbar fue  $-1,034$  y  $-0,498$ , y la media de la puntuación Z de la DMO de todo el cuerpo fue  $-0,471$  y  $-0,386$ , respectivamente, al inicio. Los cambios medios en la semana 48 (final de la fase de aleatorización) fueron  $0,032$  y  $0,087$  en la puntuación Z de la DMO de la columna lumbar, y  $-0,184$  y  $-0,027$  en la puntuación Z de la DMO de todo el cuerpo para los grupos tenofovir disoproxilo fumarato, y estavudina o zidovudina, de forma respectiva. La tasa media de aumento óseo de la columna lumbar en la semana 48 fue similar entre el grupo de tratamiento de tenofovir disoproxilo fumarato y el grupo de tratamiento de estavudina o zidovudina. El aumento óseo de todo el cuerpo fue inferior en el grupo de tratamiento de tenofovir disoproxilo fumarato comparado con el grupo de tratamiento de estavudina o zidovudina. Un sujeto tratado con tenofovir disoproxilo fumarato y ningún sujeto tratado con estavudina o zidovudina experimentaron una pérdida significativa de DMO de la columna lumbar ( $>4\%$ ) en la semana 48. Las puntuaciones Z de la DMO disminuyeron a  $-0,012$  para la columna lumbar y  $-0,338$  para todo el cuerpo en los 64 sujetos que fueron tratados con tenofovir disoproxilo fumarato durante 96 semanas. Las puntuaciones Z de la DMO no se ajustaron por estatura y peso.

En el estudio GS-US-104-0352, 4 de los 89 pacientes pediátricos expuestos a tenofovir disoproxilo fumarato interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas compatibles con tubulopatía renal proximal (mediana de exposición a tenofovir disoproxilo fumarato a las 104 semanas).

### Profilaxis pre-exposición en la población pediátrica

Se espera que la eficacia y la seguridad de emtricitabina/tenofovir disoproxilo para la profilaxis pre-exposición en los adolescentes que cumplan con la posología diaria sean semejantes a las de los adultos con el mismo nivel de adherencia al tratamiento. Se desconocen los posibles efectos óseos y renales con el uso a largo plazo de emtricitabina/tenofovir disoproxilo para la profilaxis pre-exposición en adolescentes (ver sección 4.4).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

La bioequivalencia de un comprimido recubierto con película de emtricitabina/tenofovir disoproxilo con una cápsula dura de emtricitabina 200 mg y un comprimido recubierto con película de tenofovir disoproxilo fumarato 245 mg, se estableció tras la administración de una dosis única a sujetos sanos en ayunas. Tras la administración oral de emtricitabina/tenofovir disoproxilo a sujetos sanos, emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato se absorben rápidamente y tenofovir disoproxilo fumarato se convierte en tenofovir. Las concentraciones máximas de emtricitabina y tenofovir se observan en suero entre 0,5 y 3,0 horas de la administración en ayunas. La administración de emtricitabina/tenofovir disoproxilo con alimentos dio como resultado un retraso aproximadamente de tres cuartos de hora para alcanzar las concentraciones máximas de tenofovir y un incremento del AUC y  $C_{max}$  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 emtricitabina/tenofovir disoproxilo 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 o tenofovir disoproxilo fumarato, 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 ( $\mu$ g)/ml. A concentraciones de tenofovir entre 0,01 y 25 microgramos ( $\mu$ g)/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 toólico para dar diastereoisómeros 3'-sulfóxido (aproximadamente el 9 % de la dosis), y la conjugación con el ácido glucurónico para formar 2'-O-glucuronido (aproximadamente el 4 % de la dosis). Estudios *in vitro* han determinado que ni tenofovir disoproxilo fumarato ni tenofovir son sustratos para las enzimas CYP450. Ni emtricitabina ni tenofovir inhibieron 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 %). El trece por ciento 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 la administración intravenosa. El aclaramiento aparente de tenofovir se estima en un promedio de aproximadamente 307 ml/min. El aclaramiento renal se estima que 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 fumarato) 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 fumarato) en diferentes grupos étnicos.

#### Población pediátrica

No se han hecho estudios de farmacocinética con emtricitabina/tenofovir disoproxilo 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  $\geq 35$  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 (en forma de fumarato) o de 6,5 mg/kg de peso corporal de tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato) 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 (en forma de fumarato). No se han hecho estudios de farmacocinética con tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato) 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 fumarato) 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.

#### Insuficiencia renal

Existen datos farmacocinéticos limitados de emtricitabina y tenofovir tras la coadministración de las preparaciones separadas o como emtricitabina/tenofovir disoproxilo 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 es  $>80$  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 de exposición (% CV) 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 y grave, respectivamente. La exposición media (% CV) de tenofovir se incrementó de 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 emtricitabina/tenofovir disoproxilo 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  $C_{\text{min}}$ , en comparación con pacientes con una 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 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  de tenofovir.

Se realizó un pequeño estudio clínico para evaluar la seguridad, actividad antiviral y farmacocinética de tenofovir disoproxilo fumarato, 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 fumarato) en pacientes pediátricos con insuficiencia renal. No se dispone de datos para hacer recomendaciones posológicas (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### Insuficiencia hepática

La farmacocinética de emtricitabina/tenofovir disoproxilo comprimidos 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.

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  $C_{\text{max}}$   $\text{AUC}_{0-\infty}$  fue 223 (34,8 %)  $\text{ng}/\text{ml}$  y 2.050 (50,8 %)  $\text{ng}/\text{ml}$ , respectivamente, en sujetos normales, comparada con 289 (46,0 %)  $\text{ng}/\text{m}$  y 2.310 (43,5 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  en sujetos con insuficiencia hepática moderada, y 305 (24,8 %)  $\text{ng}/\text{ml}$  y 2.740 (44,0 %)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  en sujetos con insuficiencia hepática grave.

### **5.3 Datos preclínicos 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 fumarato:**

Los estudios no clínicos de farmacología de seguridad de tenofovir disoproxilo fumarato no muestran riesgos especiales para los seres humanos. Los hallazgos en estudios de toxicidad con 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 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  $\geq 5$  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 ( $\geq 40$  veces la exposición en los pacientes). Los 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 ensayo *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 ensayo *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 disoproxil fumarato 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 disoproxil fumarato:**

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 ninguna exacerbación de los efectos toxicológicos, en comparación con los estudios de los componentes por separado.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina  
Almidón pregelatinizado  
Croscarmelosa de sodio  
Estearato de calcio

#### Recubrimiento:

Hipromelosa  
Dióxido de titanio (E-171)  
Triacetina  
Laca de aluminio carmín índigo (E-132)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE), de color blanco, con tapón roscado de seguridad a prueba de niños, que contiene 30 comprimidos.

Cada frasco contiene un desecante de gel de sílice que se debe mantener en el frasco para proteger las cápsulas. El desecante de gel de sílice está contenido en una bolsita o cartucho independientes que no se debe tragar.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Amneal Pharma Europe Limited  
70 Sir John Rogerson's Quay  
Dublin 2  
Irlanda

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Diciembre 2018

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio 2018

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>