MEDICAMENTO ANULADO

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Accordpharma 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 245 mg de tenofovir disoproxilo (equivalente a 300 mg de tenofovir disoproxilo fumarato o 136 mg de tenofovir).

Excipiente(s) con efecto conocido: Cada comprimido contiene 162 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película, de color azul, en forma de cápsula, de dimensiones 19 x 9 mm aproximadamente, marcado en una de las caras con “H” y en la otra con “E44”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la infección por VIH-1:
Emtricitabina/tenofovir disoproxilo está indicado en la terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana VIH-1 (ver sección 5.1).

Emtricitabina/tenofovir disoproxilo también está indicado para el tratamiento de adolescentes infectados por VIH-1 con resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) o toxicidades que impidan el uso de fármacos de primera línea (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Profilaxis pre-exposición (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 por vía sexual en adultos y adolescentes con alto riesgo (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilo se debe iniciar por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Posología

Tratamiento de VIH en adulto y adolescentes de 12 años o mayores, con un peso de al menos 35 kgs: Un comprimido, administrado una vez al día.

Prevención de VIH en adultos y adolescentes de 12 años o mayores, con un peso de al menos 35 kg:
Un comprimido, administrado una vez al día.

Están disponibles preparaciones separadas de emtricitabina y tenofovir disoproxilo 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Si se omite una dosis de Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Accordpharma en el plazo de 12 horas desde la hora habitual de administración, se debe tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Accordpharma 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 Accordpharma, se debe tomar otro comprimido. Si se vomita más de 1 hora después de tomar Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Accordpharma, no se debe tomar una segunda dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: No se requiere ningún ajuste en la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal: emtricitabina y tenofovir se eliminan mediante excreción renal y la exposición a emtricitabina y tenofovir aumenta en individuos con disfunción renal (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Adultos con insuficiencia renal:
Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Accordpharma sólo debe utilizarse en individuos con un aclaramiento de creatinina (CrCl) <80 ml/min si se considera que los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales. Ver Tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones de administración en adultos con insuficiencia renal

	Tratamiento de la infección por VIH-1	**Profilaxis pre-exposición**
Insuficiencia renal leve (CrCl 50-80 ml/min)	Datos limitados de estudios clínicos apoyan la administración una vez al día (ver sección 4.4).	Datos limitados de estudios clínicos apoyan la administración una vez al día en individuos no infectados por VIH-1 con CrCl 60–80 ml/min. No se recomienda el uso 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 la administración cada 48 horas, según la modelización de datos farmacocinéticos para emtricitabina y tenofovir disoproxilo obtenidos tras la administración de una dosis única en sujetos no infectados por VIH con diferentes grados de insuficiencia renal (ver sección 4.4).	No se recomienda en esta población.
Insuficiencia renal grave (CrCl <30 ml/min) y pacientes en hemodiálisis	No se recomienda, ya que no pueden conseguirse unas adecuadas reducciones de dosis con el comprimido de combinación.	No se recomienda su usoen esta población.

Pacientes pediátricos con insuficiencia renal:
No se recomienda el uso en personas menores de 18 años con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.4 y 5.2).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir disoproxilo en niños menores de 12 años (ver sección 5.2).

Forma de administración

Vía oral. Es preferible que Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Accordpharma se tome con alimentos.

Los comprimidos recubiertos con película pueden deshacerse en aproximadamente 100 ml de agua, zumo de naranja o de uva y tomarse inmediatamente.

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 profilaxis pre-exposición en individuos con estado del VIH-1 desconocido o positivo.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 disoproxilo no siempre es eficaz en la prevención del contagio de VIH-1. Se desconoce el tiempo hasta la aparición de la protección después de comenzar el tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilo.

Sólo se debe utilizar emtricitabina/tenofovir disoproxilo 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 infección por VIH-1 no detectada:
Sólo se debe utilizar emtricitabina/tenofovir disoproxilo para reducir el riesgo de contraer VIH-1 en individuos en los que se confirma que son VIH negativos (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 disoproxilo para la profilaxis pre-exposición.

Emtricitabina/tenofovir disoproxilo, por sí solo, no constituye una pauta completa para el tratamiento del VIH-1 y han aparecido mutaciones de resistencia del VIH-1 en individuos con infección por VIH-1 no detectada que sólo estaban tomando emtricitabina/tenofovir disoproxilo.

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 disoproxilo durante al menos un mes y volver a confirmar el estado del VIH-1 antes de iniciar el tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilo para la profilaxis pre-exposición.

Importancia de la adherencia al tratamiento:

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La eficacia de emtricitabina/tenofovir disoproxilo para reducir el riesgo de contraer VIH-1 está estrechamente relacionada con la adherencia al tratamiento, como muestran las concentraciones medibles del medicamento en la sangre (ver sección 5.1). Se debe aconsejar con frecuencia a los individuos no infectados por VIH-1 que cumplan estrictamente la pauta de administración diaria recomendada de emtricitabina/tenofovir disoproxilo.

Pacientes con infección 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 el 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 y la eficacia de emtricitabina/tenofovir disoproxilo para la profilaxis pre-exposición en pacientes con VHB o VHC.

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

Tenofovir disoproxilo está indicado para el tratamiento del VHB y emtricitabina ha mostrado actividad frente a VHB en estudios farmacodinámicos, pero no se han establecido específicamente la seguridad y la eficacia de emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes con infección crónica por VHB.

La interrupción del tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes infectados por VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes infectados por VHB que interrumpan el tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilo hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento. En caso de considerarse adecuado, se puede garantizar la reanudación del tratamiento contra la hepatitis B. No se recomienda interrumpir el tratamiento en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis ya que la exacerbación de la hepatitis tras el tratamiento puede provocar una descompensación hepática.

Enfermedad hepática

No se han establecido la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes. La farmacocinética de tenofovir se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y no se requiere ajuste de dosis. La farmacocinética de emtricitabina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Tomando como base el metabolismo hepático mínimo y la vía de eliminación renal de emtricitabina, es poco probable que se requiera un ajuste de dosis de emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes que presentan insuficiencia hepática (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Los pacientes infectados por VIH-1 con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen mayor frecuencia de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARc) y se deben monitorizar de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Efectos renales y óseos en adultos

Emtricitabina y tenofovir se eliminan principalmente por el riñón mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Con el uso de tenofovir disoproxilo se han notificado fallo renal, insuficiencia renal, elevación de creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluyendo síndrome de Fanconi) (Ver sección 4.8).

Monitorización renal

Antes de iniciar emtricitabina/tenofovir disoproxilo 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.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En los individuos sin factores de riesgo de enfermedad renal, se recomienda que se monitorice la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) tras dos a cuatro semanas de uso, tras tres meses de uso y cada tres a seis meses a partir de entonces.

En los individuos que presentan riesgo de enfermedad renal, es necesaria una monitorización más frecuente de la función renal.

Ver también *Administración concomitante de otros medicamentos* a continuación.

Control renal en pacientes infectados por VIH-1:
Si el valor del fosfato sérico es <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye <50 ml/min en cualquier paciente que reciba emtricitabina/tenofovir disoproxilo, la evaluación de la función renal ha de repetirse en la siguiente semana, incluyendo el control de la glucosa en sangre, potasio en sangre y los niveles de glucosa en orina (ver sección 4.8, tubulopatía proximal). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes que presentan una disminución del aclaramiento de creatinina <50 ml/min o disminución del fosfato sérico <1 mg/dl (0,32 mmol/l). También se debe considerar la interrupción del tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilo en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

La seguridad renal con emtricitabina/tenofovir disoproxilo sólo se ha estudiado de forma limitada en pacientes infectados por VIH-1 con insuficiencia renal(aclaramiento de creatinina <80 ml/min). Se recomienda ajustar el intervalo de dosis en pacientes infectados por VIH-1 con aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min (ver sección 4.2). Datos limitados de estudios clínicos sugieren que ampliar el intervalo entre dosis no es óptimo y podría dar lugar a un incremento de la toxicidad y, posiblemente, una respuesta inadecuada. Además, en un estudio clínico de pequeño tamaño, un subgrupo de pacientes con aclaramiento de creatinina entre 50 y 60 ml/min que recibieron tenofovir disoproxilo en combinación con emtricitabina cada 24 horas, tuvieron un exposición a tenofovir de 2 a 4 veces mayor y un empeoramiento de la función renal (ver sección 5.2). Por tanto, cuando se utiliza emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes con aclaramiento de creatinina <60 ml/min se necesita una valoración cuidadosa del beneficio-riesgo y la función renal debe ser cuidadosamente monitorizada. Además, la respuesta clínica al tratamiento debe ser cuidadosamente monitorizada en pacientes que reciban emtricitabina/tenofovir disoproxilo a un intervalo de dosis prolongado. El uso de emtricitabina/tenofovir disoproxilo no está recomendado en pacientes que presentan insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) ni en pacientes que requieren hemodiálisis, ya que no pueden conseguirse unas adecuadas reducciones de dosis con el comprimido de combinación (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Control renal en la profilaxis pre-exposición:
Emtricitabina/tenofovir disoproxilo no ha sido estudiado en individuos no infectados por VIH-1 con aclaramiento de creatinina <60 ml/min y, por lo tanto, no se recomienda su uso para esta población. Si el valor del fosfato sérico es <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye <60 ml/min en cualquier individuo que reciba emtricitabina/tenofovir disoproxilo para la profilaxis pre-exposición, la evaluación de la función renal ha de repetirse en la siguiente semana, incluyendo la medida de los niveles de glucosa en sangre, potasio en sangre y la concentración de glucosa en orina (ver sección 4.8, tubulopatía proximal). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes que presentan una disminución del aclaramiento de creatinina <60 ml/min o disminución del fosfato sérico <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). También se debe considerar la interrupción del tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilo en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

Efectos óseos
Las anormalidades óseas como la osteomalacia, la cual se puede manifestar como dolor de huesos persistente o que empeora, que rara vez pueden contribuir a fracturas, pueden estar relacionadas con la tubulopatía renal proximal provocada por tenofovir disoproxilo (ver sección 4.8).
Si se detectan o hay sospechas de anormalidades óseas se debe realizar la consulta adecuada.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tratamiento de la infección por VIH-1
Se han observado reducciones de la densidad mineral ósea (DMO) con tenofovir disoproxilo en ensayos clínicos controlados aleatorizados de hasta 144 semanas de duración en pacientes infectados por VIH o VHB. En general, estas disminuciones de la DMO mejoraban tras la interrupción del tratamiento.

En otros estudios (prospectivos y transversales), las disminuciones más pronunciadas en la DMO se observaron en los pacientes tratados con tenofovir disoproxilo como parte de una pauta que contenía un inhibidor de la proteasa potenciado.

En general, en vista de las anormalidades óseas relacionadas con tenofovir disoproxilo y las limitaciones de los datos a largo plazo sobre los efectos de tenofovir disoproxilo en la salud ósea y el riesgo de fracturas, se deben considerar pautas de tratamiento alternativos en los pacientes con osteoporosis o con un antecedentes de de fracturas óseas.

Profilaxis pre-exposición:
En estudios clínicos de individuos no infectados por VIH-1, se observaron pequeñas disminuciones de la DMO. En un estudio de 498 hombres, los cambios medios de la DMO desde el valor basal hasta la semana 24 oscilaron entre - 0,4% y - 1,0% en la cadera, la columna vertebral, el cuello femoral y el trocánter en los hombres que recibieron profilaxis diaria con emtricitabina/tenofovir disoproxilo 200 mg/245 mg comprimidos recubiertos con película (n=247) frente a 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 durante el tratamiento de la infección por VIH-1 en la población pediátrica y 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 la suspensión de tenofovir disoproxilo para el tratamiento del VIH-1 o la suspensión 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 pacientespediátricos infectados por 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 del VIH-1 o la profilaxis pre-exposición, y monitorizarla durante el 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, incluyendo mediciones de la concentración de glucosa en sangre, potasio en sangre y glucosa

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

en orina (ver sección 4.8, tubulopatía proximal). Si se sospechan o detectan anormalidades renales se debe consultar a un nefrólogo para considerar la interrupción del uso de emtricitabina/tenofovir disoproxilo. Se debe considerar también la interrupción del uso de emtricitabina/tenofovir disoproxilo 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 los adultos (ver a continuación, Administración concomitante de otros medicamentos).

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

Efectos óseos
El uso de tenofovir disoproxilo puede causar una reducción de la DMO. Los efectos de los cambios en la DMO, sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo de futuras fracturas asociados a tenofovir disoproxilo son inciertos (ver sección 5.1).

Si se detectan o se sospechan anormalidades óseas durante el uso de emtricitabina/tenofovir disoproxilo 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 la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para el aumento de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

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

Síndrome de Reconstitución Inmune
Cuando se instaura una TARc en pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la 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 y la hepatitis autoinmune) durante la

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Infecciones oportunistas
Los pacientes infectados por VIH-1 que reciban emtricitabina/tenofovir disoproxilo o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la estrecha observación clínica de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la 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 disoproxilo 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 fracaso renal agudo tras el inicio de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en dosis altas o en administración múltiple, en pacientes infectados por VIH-1 tratados con tenofovir disoproxilo y con factores de riesgo de disfunción renal. Si se administra emtricitabina/tenofovir disoproxilo 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 VIH-1 tratados con tenofovir disoproxilo en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir o cobicistat. En estos pacientes se requiere una monitorización estrecha de la función renal (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 disoproxilo con un inhibidor de la proteasa potenciado.

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

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

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

Administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina:
No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina (ver sección 4.5).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Triple terapia con análogos de nucleósidos

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

Pacientes de edad avanzada

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

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no debern tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Como emtricitabina/tenofovir disoproxilo contiene emtricitabina y tenofovir disoproxilo, 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.

Las farmacocinéticas en estado estacionario de emtricitabina y de tenofovir no se vieron afectadas cuando se administraron juntos emtricitabina y tenofovir disoproxilo *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 CYP450, entre emtricitabina y tenofovir disoproxilo con otros medicamentos, es escaso.

Uso concomitante no recomendado

Emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se debe administrar concomitantemente con otros medicamentos que contengan emtricitabina, tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida u otros análogos de citidina, como lamivudina (ver sección 4.4). Emtricitabina/tenofovir disoproxilo no debe ser administrado concomitantemente con adefovir dipivoxilo.

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

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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Debe evitarse el uso de emtricitabina/tenofovir disoproxilo si en la actualidad o recientemente se está administrando un medicamento nefrotóxico. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, aminoglucósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2 (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 "↑"; la disminución, como "↓"; la ausencia de cambios, como "↔"; la administración cada 12 horas, como "c/12 h"; y la administración una vez al día, como "c/24 h"). 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) individual(es) y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, C_{min} con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)**	**Recomendación relativa a la administración concomitante con (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)**
ANTIINFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
Inhibidores de la proteasa		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxilo (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h/300 mg c/24 h)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 to ↓ 3) C_{max}: ↓ 28% (↓ 50 to ↑ 5) C_{min}: ↓ 26% (↓ 46 to ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% Cmax: ↑ 34% Cmin: ↑ 29%	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).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxilo (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h/245 mg c/24 h)	Darunavir: AUC: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% Cmin: ↑ 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/Emtricitabine	Interacción no estudiada.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxilo (400 mg c/12 h/100 mg c/12 h/245 mg c/24 h)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 to ↑ 38) Cmax: ↔ Cmin: ↑ 51% (↑ 37 to ↑ 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.	
ITIANs		
Didanosina/Tenofovir	La administración concomitante de	No se recomienda la

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

disoproxilo	tenofovir disoproxilo y didanosina genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina.	administración concomitante de emtricitabina/tenofovir disoproxilo con didanosina (ver sección 4.4). El aumento de la exposición sistémica a didanosina puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La administración concomitante 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 concomitante de una dosis menor de didanosina, 250 mg, con tenofovir disoproxilo se ha asociado con notificaciones de altas tasas de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.
Didanosine/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Lamivudina/Tenofovir disoproxilo	Lamivudina: AUC: ↓ 3% (↓ 8% to ↑ 15) Cmax: ↓ 24% (↓ 44 to ↓ 12) Cmin: NC Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 to ↑ 8) Cmax: ↑ 102% (↓ 96 to ↑ 108) Cmin: NC	No se deben administrar de forma concomitante emtricitabina/tenofovir disoproxilo y lamivudina (ver sección 4.4).
Efavirenz/Tenofovir disoproxilo	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 to ↓ 1) Cmax: ↓ 4% (↓ 9 to ↑ 2) Cmin: NC Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 to ↑ 6) Cmax: ↑ 7% (↓ 6 to ↑ 22) Cmin: NC	No se requiere ajuste de dosis de efavirenz.
ANTIINFECCIOSOS		
Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis B (VHB)		
Adefovir dipivoxilo /Tenofovir disoproxilo	Adefovir dipivoxilo: AUC: ↓ 11% (↓ 14 to ↓ 7) Cmax: ↓ 7% (↓ 13 to ↓ 0) Cmin: NC Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 to ↑ 0)	No se deben administrar de forma concomitante emtricitabina/tenofovir disoproxilo y adefovir dipivoxilo (ver sección 4.4).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Cmax: ↓ 1% (↓ 7 to ↑ 6) Cmin: NC	
Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C (VHC)		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)[1]	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 to ↑ 121) Cmax: ↑ 68% (↑ 54 to ↑ 84) Cmin: ↑ 118% (↑ 91 to ↑ 150) Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42% (↑ 34 to ↑ 49) Atazanavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 63% (↑ 45 to ↑ 84) Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 45% (↑ 27 to ↑ 64) Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 47% (↑ 37 to ↑ 58) Cmin: ↑ 47% (↑ 38 to ↑ 57)	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la coadministración de tenofovir disoproxilo, ledipasvir/sofosbuvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)[1]	Ledipasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 to ↓ 18) Cmax: ↓ 37% (↓ 48 to ↓ 25) GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Darunavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 48% (↑ 34 to ↑ 63) Emtricitabina: AUC: ↔	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la coadministración de tenofovir disoproxilo, ledipasvir/sofosbuvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 4.4).

MEDICAMENTO AUTORIZADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 to ↑ 59) Cmax: ↑ 64% (↑ 54 to ↑ 74) Cmin: ↑ 59% (↑ 49 to ↑ 70)	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 to ↓ 25) Cmax: ↓ 34% (↓ 41 to ↑ 25) Cmin: ↓ 34% (↓ 43 to ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 to ↑ 123) Cmax: ↑ 79% (↑ 56 to ↑ 104) Cmin: ↑ 163% (↑ 137 to ↑ 197)	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).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)	Ledipasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 to ↑ 50)	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).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Cmax: ↔ Cmin: ↑ 91% (↑ 74 to ↑ 110)	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Dolutegravir (50 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007[2] AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 a ↑ 71) Cmax: ↑ 61% (↑ 51 a ↑ 72) Cmin: ↑ 115% (↑ 105 a ↑ 126)	No se requiere ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42% (↑ 37 a ↑ 49) Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 a ↑ 164) Cmax: ↑ 55% (↑ 41 a ↑ 71) Cmin: ↑ 301% (↑ 257 a ↑ 350) Atazanavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 39% (↑ 20 a ↑ 61) Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 29% (↑ 15 a ↑ 44) Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↔	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir y atazanavir/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).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Cmax: ↑ 55% (↑ 43 a ↑ 68) Cmin: ↑ 39% (↑ 31 a ↑ 48)	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 a ↓ 20) Cmax: ↓ 38% (↓ 46 a ↓ 29) GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 24% (↓ 35 a ↓ 11) Cmin: ↔ Darunavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 a ↑ 44) Cmax: ↑ 55% (↑ 45 a ↑ 66) Cmin: ↑ 52% (↑ 45 a ↑ 59)	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, 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).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 a ↓ 22) Cmax: ↓ 41% (↓ 51 a ↓ 29) GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 30% (↓ 41 a ↓ 17) Cmin: ↑ 63% (↑ 43 a ↑ 85) Lopinavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir y lopinavir/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).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 42% (↑ 27 a ↑ 57) Cmin: ↔	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Raltegravir (400 mg c/12 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 21% (↓ 58 a ↑ 48) Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 a ↑ 45) Cmax: ↑ 46% (↑ 39 a ↑ 54) Cmin: ↑ 70% (↑ 61 a ↑ 79)	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 38% (↑ 14 a ↑ 67) GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 a ↓ 43) Cmax: ↓ 47% (↓ 57 a ↓ 36) Cmin: ↓ 57% (↓ 64 a ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 a ↑ 94)	Se prevé que la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir y efavirenz disminuya las concentraciones plasmáticas de velpatasvir. No se recomienda la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir con pautas de tratamiento que contengan efavirenz.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Cmax: ↑ 77% (↑ 53 a ↑ 104) Cmin: ↑ 121% (↑ 100 a ↑ 143)	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/ Tenofovir disoproxilo (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 a ↑ 46) Cmax: ↑ 44% (↑ 33 a ↑ 55) Cmin: ↑ 84% (↑ 76 a ↑ 92)	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).
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg c/24 h)3 + Darunavir (800 mg c/24 h) + Ritonavir (100 mg c/24 h) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 30% Cmin: N/A GS-3310072: AUC: ↔ Cmax:↔ Cmin: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% Cmax:↑ 72% Cmin: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% Cmax: ↑ 60% Cmin: ↔ Emtricitabine:	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo no se ha establecido cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat). La combinación se debe utilizar con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% Cmax: ↑ 48% Cmin: ↑ 47%	
Sofosbuvir (400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/ Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 19% (↓ 40 to ↑ 10) GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↓ 23% (↓ 30 to ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 25% (↑ 8 to ↑ 45) Cmin: ↔	No se requiere ajuste de dosis.
Ribavirina/Tenofovir disoproxilo	Ribavirina: AUC: ↑ 26% (↑ 20 to ↑ 32) Cmax: ↓ 5% (↓ 11 to ↑ 1) Cmin: NC	No se requiere ajuste de dosis de ribavirina.
Fármacos antivirales contra el virus del herpes		
Famciclovir/Emtricitabina	Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 to ↓ 1) Cmax: ↓ 7% (↓ 22 to ↑ 11) Cmin: NC Emtricitabina: AUC: ↓ 7% (↓ 13 to ↓ 1) Cmax: ↓ 11% (↓ 20 to ↑ 1) Cmin: NC	No se requiere ajuste de dosis de famciclovir.
Antimicobacterianos		
Rifampicina/Tenofovir disoproxilo	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 to ↓ 8) Cmax: ↓ 16% (↓ 22 to ↓ 10) Cmin: ↓ 15% (↓ 12 to ↓ 9)	No se requiere ajuste de dosis.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato/Etinilestradiol/ Tenofovir disoproxilo	Norgestimato: AUC: ↓ 4% (↓ 32 to ↑ 34) Cmax: ↓ 5% (↓ 27 to ↑ 24) Cmin: NC Etinilestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 to ↑ 0) Cmax: ↓ 6% (↓ 13 to ↑ 0) Cmin: ↓ 2% (↓ 9 to ↑ 6)	No se requiere ajuste de dosis de norgestimato/etinilestradiol.
INMUNOSUPRESORES		
Tacrolimus/Tenofovir	Tacrolimus:	No se requiere ajuste de dosis

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

disoproxilo /Emtricitabina	AUC: ↑ 4% (↓ 3 to ↑ 11) Cmax: ↑ 3% (↓ 3 to ↑ 9) Cmin: NC Emtricitabina: AUC: ↓ 5% (↓ 9 to ↓ 1) Cmax: ↓ 11% (↓ 17 to ↓ 5) Cmin: NC Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 to ↑ 13) Cmax: ↑13% (↑ 1 to ↑ 27) Cmin: NC	de tacrolimus.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona/Tenofovir disoproxilo	Metadona: AUC: ↑ 5% (↓ 2 to ↑ 13) Cmax: ↑ 5% (↓ 3 to ↑ 14) Cmin: NC	No se requiere ajuste de dosis de metadona.

NC = no calculada.
N/A = no aplicable
1 Datos generados a partir de la administración simultánea de ledipasvir/sofosbuvir. La administración escalonada (12 horas de diferencia) proporcionó resultados similares.
2 El metabolito circulante predominante de sofosbuvir.
3 Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos de más de 1.000 embarazos) que indican que no se producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal asociadas con emtricitabina y tenofovir disoproxilo. Los estudios realizados en animales con emtricitabina y tenofovir disoproxilo no han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Por tanto, en casos necesarios, se puede considerar el uso de emtricitabina/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/niños. Por tanto, emtricitabina/tenofovir disoproxilo no debe utilizarse durante la lactancia.

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 tenofovir disoproxilo, fueron náuseas (12%) y diarrea (7%) en un estudio abierto aleatorizado (GS–01–934, ver sección 5.1). El perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir disoproxilo en este estudio, fue coherente con la experiencia previa con estos agentes, cuando cada uno fue administrado con otros agentes 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 2.830 adultos no infectados por 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 frecuente notificada en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxilo en el estudio iPrEx fue cefalea (1%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas con 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 VIH-1, se encuentran enumeradas 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 (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) o raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000).

Tabla 3: Resumen tabulado de reacciones adversas asociadas con los componentes individuales de emtricitabina/tenofovir disoproxilo 200 mg/245 mg comprimidos recubiertos con película a partir de la experiencia en estudios clínicos y post-comercialización

Frequencia	**Emtricitabina**	**Tenofovir disoproxilo**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:		
Frecuentes:	neutropenia	
Poco frecuentes:	anemia[2]	
Trastornos del sistema inmunológico:		
Frecuentes:	reacción alérgica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:		
Muy frecuentes:		hipofosfatemia[1]
Frecuentes:	hiperglucemia, hipertrigliceridemia	
Poco frecuentes:		hipopotasemia[1]
Raras:		acidosis láctica
Trastornos psiquiátricos:		
Frecuentes:	insomnio, sueños anormales	
Trastornos del sistema nervioso:		
Muy frecuentes:	cefalea	mareos
Frecuentes:	mareos	cefalea
Trastornos gastrointestinales:		
Muy frecuentes:	diarrea, náuseas	diarrea, vómitos, nauseas
Frecuentes:	elevación de amilasa incluyendo elevación de amilasa pancreática,	dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	elevación de lipasa sérica, vómitos, dolor abdominal, dispepsia	
Poco frecuentes:		pancreatitis
Trastornos hepatobiliares:		
Frecuentes:	aumento de la aspartato aminotransferasa sérica (AST) y/o aumento de la alanina aminotransferasa sérica (ALT), hiperbilirrubinemia	elevación de las transaminasas
Raras:		esteatosis hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:		
Muy frecuentes:		rash
Frecuentes:	erupción vesiculobulosa, erupción pustular, erupción maculopapular, exantema, prurito, urticaria, hiperpigmentación de la piel[2]	
Poco frecuentes:	angioedema[3]	
Raras:		angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:		
Muy frecuentes:	elevación de la creatinina quinasa	
Poco frecuentes:		rabdomiolisis[1], debilidad muscular[1]
Frecuentes:		disminución de la densidad mineral ósea
Rare:		osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas)[1,3], miopatía[1]
Trastornos renales y urinarios:		
Poco frecuentes:		aumento de creatinina, proteinuria, tubulopatía renal proximal incluyendo síndrome de Fanconi
Rare:		fracaso renal (agudo y crónico), necrosis tubular aguda, nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda)[3], diabetes insípida nefrogénica
General disorders and administration site conditions:		
Muy frecuentes:		astenia
Frecuentes:	dolor, astenia	

[1] Esta reacción adversa puede ocurrir como consecuencia de una tubulopatía renal proximal. En ausencia de ésta no se considera que esté causalmente asociada a tenofovir disoproxilo.
[2] Cuando se administró emtricitabina a pacientes pediátricos, fue frecuente la anemia y fueron muy frecuentes las alteraciones de coloración de la piel (pigmentación aumentada).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

[3] 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 en estudios clínicos aleatorizados, controlados, o en el programa de acceso expandido de tenofovir disoproxilo. 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 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 proximal generalmente se resolvió o mejoró tras la interrupción de tenofovir disoproxilo. Sin embargo, en algunos pacientes infectados por VIH-1, el descenso del aclaramiento de creatinina no se resolvió completamente a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxilo. Los pacientes en riesgo de insuficiencia renal (como los pacientes con factores de riesgo renal en el momento basal, enfermedad avanzada por VIH o en tratamiento con medicamentos nefrotóxicos concomitantes) presentan un riesgo aumentado de sufrir una recuperación incompleta de la función renal a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxilo (ver sección 4.4).

Acidosis láctica
Se han notificado casos de acidosis láctica con tenofovir disoproxilo solo o en combinación con otros antirretrovirales. Los pacientes con factores de predisposición, como pacientes con enfermedad hepática descompensada o pacientes que reciben medicamentos concomitantes que se conoce que causan acidosis láctica, tienen un mayor riesgo de presentar acidosis láctica grave durante el tratamiento con tenofovir disoproxilo, lo que incluye desenlaces mortales.

Parámetros metabólicos: El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la 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 inmunodeficiencia 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 y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo 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 = 123) 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 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 (n = 93) o placebo/comparador activo (n = 91) combinados 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 fueron consistentes con las observadas en los estudios clínicos de tenofovir disoproxilo en adultos (ver las secciones 4.8 Tabla de reacciones adversas y 5.1).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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 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 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 331 semanas. Ocho de los 89 pacientes (9,0 %) abandonaron el fármaco del estudio debido a acontecimientos adversos renales. Cinco sujetos (5,6 %) tuvieron datos de laboratorio compatibles clínicamente con tubulopatía renal proximal, de los cuales 4 interrumpieron el tratamiento con tenofovir disoproxilo. Siete pacientes presentaron valores estimados de la tasa de filtración glomerular (TFG) entre 70 y 90 ml/min/1,73 m2. De entre ellos, tres pacientes experimentaron una disminución clínicamente significativa de la TFG estimada durante el tratamiento que mejoró después de la interrupción de tenofovir disoproxilo.

Otras poblaciones especiales

Individuos con insuficiencia renal: Dado que tenofovir disoproxilo puede ocasionar toxicidad renal, se recomienda una estrecha monitorización de la función renal en cualquier adulto con insuficiencia renal tratado con 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 VIH/VHB o VHC: En el estudio GS-01-934, el perfil de las reacciones adversas de emtricitabina y tenofovir disoproxilo en un número limitado de pacientes infectados con el VIH, que fueron 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 en esta población, la AST y la ALT se elevaron con más frecuencia que en la población general infectada por el VIH.

Exacerbaciones de la hepatitis tras la interrupción del tratamiento: En pacientes infectados por VHB, han aparecido evidencias clínicas y de laboratorio de hepatitis, tras la interrupción 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: https://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.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

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

Actividad antiviral *in vitro*

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

Resistencia

In vitro: Se ha observado resistencia *in vitro* y en algunos pacientes infectados por el VIH-1, debida al desarrollo de la mutación M184V/I con emtricitabina o la mutación K65R con tenofovir. 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 sensibilidad reducida a estos agentes más lamivudina, emtricitabina y tenofovir. Tenofovir disoproxilo debe evitarse en pacientes con VIH-1 portadores 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 sensibilidad reducida a tenofovir disoproxilo.

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

- La mutación M184V/I se desarrolló en 2/19 (10,5%) aislados de los pacientes analizados en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxilo/efavirenz y en 10/29 (34,5%) aislados analizados del grupo de lamivudina/zidovudina/efavirenz (valor $p < 0,05$, según el test Exacto de Fisher comparando el grupo de emtricitabina+tenofovir disoproxilo con el grupo lamivudina/zidovudina entre todos los pacientes).
- Ningún virus analizado contenía las mutaciones K65R o K70E.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

In vivo, profilaxis pre-exposición: Las muestras de plasma de 2 estudios clínicos de sujetos no infectados por VIH-1, iPrEx y Partners PrEP, fueron analizadas para 4 variantes del VIH-1 que expresan sustituciones de aminoácidos (es decir, K65R, K70E, M184V y M184I) que potencialmente confieren resistencia a tenofovir o emtricitabina. En el estudio clínico iPrEx, no se detectaron variantes del VIH-1 que expresan K65R, K70E, M184V, o M184I en el momento de la seroconversión entre los sujetos que se infectaron con el VIH-1 después del reclutamiento en el estudio. En 3 de los 10 sujetos que tenían infección aguda por VIH en el reclutamiento del estudio, se detectaron mutaciones M184I y M184V en el VIH de 2 de los 2 sujetos en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxilo 200/245 mg comprimidos y de 1 de los 8 sujetos en el grupo de placebo.

En el estudio clínico Partners PrEP, no se detectaron variantes del VIH-1 que expresan K65R, K70E, M184V o M184I en el momento de la seroconversión entre los sujetos que se infectaron con VIH-1 durante el estudio. En 2 de 14 sujetos que tenían infección aguda por VIH en el reclutamiento del estudio, se detectó mutación K65R en el VIH de 1 de 5 sujetos en el grupo de tenofovir disoproxilo 245 mg y se detectó mutación M184V (asociada con la resistencia a emtricitabina) en el VIH de 1 de 3 sujetos en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxilo 200 mg/245 mg comprimidos.

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 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 se les dio emtricitabina/tenofovir disoproxilo 200 mg/245 mg comprimidos 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 $\log_{10}$ copias/ml) y recuento de CD4 (233 y 241 células/mm^3). 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 secundaria a lo largo de 144 semanas incluyeron la proporción de pacientes con concentraciones de ARN del VIH-1 <400 o <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 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 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 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 +efavirenz	Lamivudina+ zidovudina+efavirenz	Emtricitabina+ tenofovir disoproxilo +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–p	0,002**		0,004**	
% diferencia	11% (4% a 19%)		13% (4% a 22%)	

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

(95% IC)				
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
valor–p	0,021**		0,082**	
% diferencia (95%IC)	9% (2% a 17%)		8% (-1% a 17%)	
Cambio medio desde el nivel basal en el recuento de células CD4 (células/mm3)	+190	+158	+312	+271
valor–p	0,002[a]		0,089[a]	
Diferencia (95% IC)	32 (9 to 55)		41 (4 to 79)	

* A los pacientes que recibieron emtricitabina, tenofovir disoproxilo y efavirenz se les administró emtricitabina/tenofovir disoproxilo más efavirenz desde la semana 96 a la 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 la Respuesta Virológica)
a: Test de Van Elteren

En un estudio clínico aleatorizado (M02-418), 190 adultos que recibían por primera vez tratamiento antirretroviral fueron tratados una vez al día con emtricitabina y tenofovir disoproxilo 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 y 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^3 y de +196 células/mm^3, respectivamente.

La experiencia clínica limitada en pacientes coinfectados con VIH y VHB sugiere que el tratamiento con emtricitabina o tenofovir disoproxilo 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 $\log_{10}$, o una reducción de 4 a 5 log10, respectivamente) (ver sección 4.4).

Profilaxis pre-exposición: En el estudio iPrEx (CO-US-104-0288) se evaluó emtricitabina/tenofovir disoproxilo 200 mg/245 mg comprimidos o placebo en 2.499 hombres (o mujeres transexuales) no infectados por VIH que practican sexo con hombres y que se consideraron de alto riesgo para contraer la infección por VIH. Se efectuó un seguimiento de 4.237 personas-año. Las características basales se resumen en la Tabla 5.

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

	Placebo (n = 1248)	**Emtricitabina/ tenofovir disoproxilo 200 mg/245 mg comprimidos (n = 1251)**
Edad (años), media (DE)	27 (8.5)	27 (8.6)
Raza, N (%)		
Negra/afroamericana	97 (8)	117 (9)
Blanca	208 (17)	223 (18)
Mezcla/Otra	878 (70)	849 (68)
Asiática	65 (5)	62 (5)
Etnia hispana/latina , N (%)	906 (73)	900 (72)
Factores de riesgo sexual en la selección		
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)

MEDICAMENTO ANULADO
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

SARNP con parejas VIH+ (o estado desconocido) en los 6 meses anteriores, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Implicación en sexo transaccional en los Últimos 6 meses, 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 caso-control (Tabla 7).

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

	Placebo	**Emtricitabina/ tenofovir disoproxilo 200 mg/245 mg comprimidos**	**Valor de p [a,b]**
Análisis por ITT modificado			
Seroconversiones / N	83 / 1217	48 / 1224	0,002
Reducción del riesgo relativo (IC del 95%)b	42% (18%, 60%)		
SARNP durante 12 semanas anteriores a la selección, análisis por ITT modificado			
Seroconversiones / N	72 / 753	34 / 732	0,0349
Reducción del riesgo relativo (IC del 95%)b	52% (28%, 68%)		

[a] Valores de p mediante la 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, no SARNP).
[b] Reducción del riesgo relativo calculada el la 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 emparejado)

Cohorte	**Fármaco detectado**	**Fármaco no detectado**	**Reducción del riesgo relativo (IC del 95% bilateral)[a]**
Sujetos infectados por VIH	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%; 99%)
Sujetos control emparejados no infectados por VIH	63 (44%)	81 (56%)	---

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

El estudio clínico Partners PrEP (CO-US-104-0380) evaluó emtricitabina/tenofovir disoproxilo 200 mg/245 mg comprimidos, tenofovir disoproxilo 245 mg o placebo en 4.758 sujetos no infectados por VIH procedentes de Kenia o Uganda en parejas heterosexuales serodiscordantes. Se efectuó un seguimiento de 7.830 personas-año. Las características basales se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8: Población de estudio del estudio CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo (n = 1584)	**Tenofovir disoproxilo 245 mg (n = 1584)**	**Emtricitabina/ tenofovir disoproxilo 200 mg/245 mg comprimidos (n = 1579)**
Edad (años), mediana (Q1, Q3)	34 (28; 40)	33 (28;39)	33 (28;40)

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sexo, N (%)			
Hombre	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Mujer	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Características clave de la pareja, N (%) o mediana (Q1, Q3)			
Casado con pareja del estudio	1552 (98)	1543 (97)	1540 (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 la 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 disoproxilo 200 mg/245 mg comprimidos y en las mujeres fue de 0,95/100 personas-año de exposición a emtricitabina/tenofovir disoproxilo 200 mg/245 mg comprimidos. La eficacia se correlacionó estrechamente con la adherencia según se evaluó mediante la detección de los niveles de 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)

	Placebo	**Tenofovir disoproxilo 245 mg**	**Emtricitabina / tenofovir disoproxilo 200 mg/245 mg comprimidos**
Seroconversiones / N[a]	52/1.578	17/1.579	13/1.576
Incidencia por 100 personas-año (IC del 95%)	1,99 (1,49;2,62)	0,65 (0,38;1,05)	0,50 (0,27;0,85)
Reducción del riesgo relativo (IC del 95%)	—	67% (44%,81%)	75% (55%;87%)

[a] Reducción del riesgo relativo calculada para la cohorte por ITT modificado según la nueva seroconversión (después del periodo basal). Se realizan 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 de 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[a]	3/12 (25%)	375/465 (81%)	90% (56%;98%)	0,002
Grupo TDF[a]	6/17 (35%)	363/437 (83%)	86% (67%;95%)	< 0,001
Subestudio de adherencia	**Participantes del subestudio de adherencia[b]**		**Reducción del riesgo relativo (IC del 95%)**	**Valor de p**
	Placebo	**Tenofovir disoproxilo 245 mg + Emtricitabina/ tenofovir disoproxilo 200 mg/245 mg comprimidos**		
Seroconversiones / N[b]	14/404 (3,5%)	0/745 (0%)	100% (87%; 100%)	< 0,001

[a] "Caso" = seroconversor VIH; "Cohorte" = 100 sujetos seleccionados aleatoriamente de cada grupo de tenofovir disoproxilo 245 mg y emtricitabina/tenofovir disoproxilo 200 mg/245 mg comprimidos. Sólo se evaluaron las muestras de Caso o Cohorte de los pacientes aleatorizados a tenofovir disoproxilo 245 mg o a emtricitabina/tenofovir disoproxilo 200 mg/245 mg comprimidos para los niveles de tenofovir detectables en plasma.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

[b] 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 eficacia de emtricitabina/tenofovir disoproxilo en niños menores de 12 años.

Tratamiento para la infección por VIH-1 en población pediátrica
No se han realizado estudios clínicos con emtricitabina/tenofovir disoproxilo en la población pediátrica con infección por el VIH-1.

La eficacia y seguridad clínicas de emtricitabina/tenofovir disoproxilo se han establecido a partir de los estudios realizados con emtricitabina y tenofovir disoproxilo 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 ≤400 copias/ml y el 77% logró ≤50 copias/ml).

Estudios con tenofovir disoproxilo
En el estudio GS-US-104-0321, 87 pacientes con tratamiento previo infectados por VIH-1 de 12 a <18 años de edad se trataron con tenofovir disoproxilo (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 de tenofovir disoproxilo sobre 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 o placebo la media de la puntuación Z de la DMO de la columna lumbar fue -1,004 y -0,809, y la media de la puntuación Z de la DMO de todo el cuerpo fue -0,866 y -0,584, respectivamente, al inicio. Los cambios medios en la semana 48 (final de la fase de doble ciego) fueron -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 y placebo, de forma respectiva. La tasa media de aumento de DMO fue inferior en el grupo de tenofovir disoproxilo comparado con el grupo de placebo. En la semana 48, seis adolescentes del grupo de tenofovir disoproxilo 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, 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 (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 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 elporcentaje 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. Cuando se excluyeron los datos ausentes (missing data), el 91% de los
pacientes del grupo de tratamiento de tenofovir disoproxilo 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, 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 -

MEDICAMENTO ANULADO
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 de tenofovir disoproxilo, 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 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 comparado con el grupo de tratamiento de estavudina o zidovudina. Un sujeto tratado con tenofovir disoproxilo 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 quefueron tratados con tenofovir disoproxilo durante 96 semanas. Las puntuaciones Z de la DMO no se ajustaron por estatura y peso.

En el estudio GS-US-104-0352, 8 de los 89 pacientes pediátricos (9,0 %) expuestos a tenofovir disoproxilo abandonaron el fármaco del estudio debido a acontecimientos adversos renales. Cinco sujetos (5,6 %) tuvieron datos de laboratorio compatibles clínicamente con tubulopatía renal proximal, de los cuales 4 interrumpieron el tratamiento con tenofovir disoproxilo (mediana de exposición a tenofovir disoproxilo de 331 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 similares 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 200 mg/245 mg con una cápsula dura de emtricitabina 200 mg y un comprimido recubierto con película de tenofovir disoproxilo 245 mg, se estableció tras la administración de una dosis única a sujetos sanos en ayunas. Tras la administración oral de emtricitabina/tenofovir disoproxilo 200 mg/ 245 mg comprimidos recubiertos con película a sujetos sanos, emtricitabina y tenofovir disoproxilo se absorben rápidamente y tenofovir disoproxilo se convierte en tenofovir. Las concentraciones máximas de emtricitabina y tenofovir se observan en suero entre 0,5 y 3,0 h de la administración en ayunas. La administración de emtricitabina/tenofovir disoproxilo 200 mg/245 mg comprimidos recubiertos con película con alimentos dio como resultado un retraso de aproximadamente tres cuartos de hora para alcanzar las concentraciones máximas de tenofovir y un incremento del AUC y 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 su administración intravenosa, el volumen de distribución de emtricitabina y tenofovir fue aproximadamente 1,4 l/kg y 800 ml/kg, respectivamente. Tras la administración oral de emtricitabina y tenofovir disoproxilo, emtricitabina y tenofovir se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo. La unión *in vitro* de emtricitabina a proteínas plasmáticas fue <4% y resultó independiente de la concentración sobre el rango de 0,02 a 200 microgramos (µg)/ml. A concentraciones de tenofovir entre 0,01 y 25 microgramos (µg)/ml la unión *in vitro* de tenofovir a proteínas tanto plasmáticas como séricas fue inferior a 0,7 y 7,2%, respectivamente.

Biotransformación

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Emtricitabina se metaboliza de forma limitada. La biotransformación de emtricitabina comprende la oxidación del radical tiólico, para dar los diastereoisómeros 3'-sulfóxido (aproximadamente el 9% de la dosis), y la conjugación con el ácido glucurónico, para formar el 2'-O-glucurónido (aproximadamente el 4% de la dosis). Estudios *in vitro* han determinado que ni tenofovir disoproxilo ni tenofovir son substratos para las enzimas CYP450. Ni emtricitabina ni tenofovir inhibieron *in vitro* el metabolismo de medicamentos 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, su semivida de eliminación de emtricitabina es de aproximadamente 10 horas.

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

Pacientes de edad avanzada

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

Sexo
La farmacocinética de emtricitabina y tenofovir es similar en pacientes masculinos y femeninos.

Raza

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

Población pediátrica

No se han hecho estudios de farmacocinética con emtricitabina/tenofovir disoproxilo 200 mg/245 mg comprimidos recubiertos con película en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad). Se evaluaron las propiedades farmacocinéticas de tenofovir en estado estacionario en 8 pacientes adolescentes (de 12 a <18 años), infectados por el VIH-1, con un peso corporal ≥ 35 kg y en 23 niños de 2 a <12 años infectados por el VIH-1. La exposición al tenofovir alcanzada en estos pacientes pediátricos que recibieron dosis diarias por vía oral de tenofovir disoproxilo de 245 mg o de 6,5 mg/kg de peso corporal de tenofovir disoproxilo hasta una dosis máxima de 245 mg fue similar a las exposiciones conseguidas en los adultos que recibieron dosis una vez al día de 245 mg de tenofovir disoproxilo. No se han hecho estudios de farmacocinética con tenofovir disoproxilo en niños menores de 2 años. En general, la farmacocinética de emtricitabina en lactantes, niños y adolescentes (de 4 meses a 18 años) es similar a la observada en adultos.

Dadas las exposiciones similares a emtricitabina y tenofovir (administrado como tenofovir disoproxilo) en adultos y adolescentes infectados por el VIH-1 y las exposiciones similares a emtricitabina y tenofovir en

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 200 mg/245 mg comprimidos recubiertos con película, en pacientes con insuficiencia renal. Los parámetros farmacocinéticos principalmente se determinaron después de la administración de dosis únicas de emtricitabina 200 mg o tenofovir disoproxilo 245 mg a sujetos no infectados por VIH con varios grados de insuficiencia renal. El grado de insuficiencia renal se definió de acuerdo al aclaramiento de creatinina basal (CrCl) (función renal normal cuando el CrCl >80 ml/min; insuficiencia leve con CrCl = 50–79 ml/min; insuficiencia moderada con CrCl = 30–49 ml/min, e insuficiencia grave con CrCl = 10–29 ml/min).

La media (% CV) de exposición al fármaco emtricitabina aumentó de 12 (25%) microgramos (µg)•h/ml en sujetos con una función renal normal, a 20 (6%) microgramos (µg)•h/ml, 25 (23%) microgramos (µg)•h/ml y 34 (6%) microgramos (µg)•h/ml, en aquellos con insuficiencia renal leve, moderada o grave, respectivamente. La exposición media (% CV) de tenofovir se incrementó desde 2.185 (12%) ng•h/ml en sujetos con función renal normal, hasta 3.064 (30%) ng•h/ml, 6.009 (42%) ng•h/ml y 15.985 (45%) ng•h/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_{min} en comparación con pacientes con función renal normal. En sujetos con enfermedad renal en estado terminal (ESRD) que requieren hemodiálisis, la exposición al fármaco entre las diálisis aumenta sustancialmente después de 72 horas a 53 (19%) microgramos (µg) •h/ml de emtricitabina, y después de 48 horas a 42.857 (29%) ng•h/ml de tenofovir.

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

No se ha estudiado la farmacocinética de emtricitabina y tenofovir (administrado como tenofovir disoproxilo) en pacientes pediátricos con insuficiencia renal. No se dispone de datos para hacer recomendaciones posológicas (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de emtricitabina/tenofovir disoproxilo 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.

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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Emtricitabina: Los datos de los estudios preclínicos de emtricitabina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

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

Se han realizado estudios de genotoxicidad que revelaron resultados positivos en el 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 disoproxilo redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en un estudio peri- y postnatal de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:
Croscarmelosa sódica
Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio
Almidón pregelatinizado

Cubierta:
Hipromelosa
Lactosa monohidrato
Dióxido de titanio (E171)
Triacetina
Laca de aluminio índigo carmín (E132)

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blíster de OPA-Alu-PVC/Alu: Conservar por debajo de 30 ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster:
Blíster unidosis perforado de OPA-Alu-PVC/Alu con 30x1 comprimidos por envase.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Accord Healthcare SLU
World Trade Center,
Moll de Barcelona s/n,
Efici Est 6ª planta
08039 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

84414

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

Julio 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2024

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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios