

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	EMTRICITABINA/TENOFOVIR DISOPROXILO 200 mg/245 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta revestida
<b>Fortaleza:</b>	-
<b>Presentación:</b>	Estuche por un frasco de PEAD con 30 tabletas revestidas.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	AUROBINDO PHARMA LIMITED, HYDERABAB, INDIA.
<b>Fabricante, país:</b>	AUROBINDO PHARMA LIMITED (UNIT III), RANGA REDDY, INDIA. AUROBINDO PHARMA LIMITED (UNIT VII), MAHBOOBNAGAR, INDIA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-12-072-J05
<b>Fecha de Inscripción:</b>	21 de mayo de 2012.
<b>Composición:</b>	
Cada tableta revestida contiene:	
Emtricitabina	200,0 mg
Tenofovir disoproxilo (eq. a 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo)	245,0 mg
Lactosa monohidratada	80,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

La combinación fija de los dos antirretrovirales, Emtricitabina y Fumarato de Tenofovir Disoproxilo está indicada para el tratamiento en adultos infectados por el VIH-1. Esta indicación se basa en estudios en pacientes naive (no previamente tratados con antirretrovirales).

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos Emtricitabina, Tenofovir, Fumarato de Tenofovir Disoproxilo o a cualquiera de los excipientes de la tableta.

Contiene lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

## **Precauciones:**

Ver Advertencias.

## **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Edad, género, grupo étnico: La farmacocinética de la combinación Emtricitabina / Tenofovir resultó ser similar al comparar pacientes femeninos y masculinos. De manera general, la farmacocinética de la Emtricitabina en niños y adolescentes (edades entre 4 meses y 18 años) resultó ser similar a la observada en adultos. Para el tenofovir no se han efectuado estudios en niños y en adolescentes. Tampoco se cuenta con estudios para Emtricitabina o para Tenofovir en ancianos (edad de más de 65 años).

En pacientes con insuficiencia renal: La farmacocinética de la combinación Emtricitabina / Tenofovir no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal. No obstante sí se ha estudiado en la administración de dosis simple de Emtricitabina 200 mg y de Fumarato de Tenofovir Disoproxilo 245 mg en voluntarios sanos (no infectados por VIH) con fallo renal de diferente magnitud. El nivel de fallo renal fue determinado según la creatinina (CrCl) (función normal cuando CrCl > 80 mL/min.; fallo medio con CrCl = 50-79 mL/min.; fallo moderado con CrCl = 30-49 mL/min.; y fallo severo con CrCl = 10-29 mL/min.).

Para la Emtricitabina, el valor %CV incrementó a partir de 12 (25%)  $\mu\text{g} \times \text{h} / \text{mL}$  en sujetos con función renal normal; hasta 20 (6%)  $\mu\text{g} \times \text{h} / \text{mL}$ , 25  $\mu\text{g} \times \text{h} / \text{mL}$  y 34  $\mu\text{g} \times \text{h} / \text{mL}$ , en pacientes con fallo renal medio, moderado y severo, respectivamente.

Para el Tenofovir, el valor %CV incrementó a partir de 2,185 (12%)  $\text{ng} \times \text{h} / \text{mL}$  en sujetos con función renal normal; hasta 3,064 (30%)  $\text{ng} \times \text{h} / \text{mL}$ , 6,009 (42%)  $\text{ng} \times \text{h} / \text{mL}$  y 15,985 (45%)  $\text{ng} \times \text{h} / \text{mL}$ , en pacientes con fallo renal medio, moderado y severo, respectivamente.

Se estima que pueden aparecer complicaciones en pacientes con fallo renal moderado a los que se le administre Emtricitabina 200 mg / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo 300 mg Tabletas; no se conocen las implicaciones clínicas de esto. En casos necesarios, a estos pacientes habrá que modificarle la dosis diaria y deberán ser monitoreados de cerca. Está contraindicado el uso de esta combinación en pacientes con fallo renal más severo (CrCl < 30 mL/min.) o en aquellos pacientes que estén en hemodiálisis.

Si en los pacientes que recibieron Emtricitabina 200 mg / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo 300 mg Tabletas el fosfato sérico es < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l), o la disponibilidad creatinina es < 50mL/min., la función renal debe ser evaluada cada una semana, incluyendo mediciones de glucosa en sangre, potasio en sangre y glucosa en orina. En casos necesarios, a estos pacientes habrá que modificarle la dosis diaria y deberán ser monitoreados de cerca.

Se recomienda que antes iniciar la terapia con Emtricitabina 200 mg / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo 300 mg Tabletas los pacientes deben someterse a un análisis para determinar el nivel de creatinina y de fosfato sérico en cada uno (y repetir el análisis cada 4 semanas durante el primer año, y luego cada 3 meses).

En pacientes con fallo hepático: La farmacocinética de la combinación Emtricitabina / Tenofovir no ha sido estudiada en pacientes con fallo hepático. Sin embargo, es improbable que un ajuste de dosis se requerirá para Emtricitabina 200 mg / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo 300 mg Tabletas en pacientes con fallo hepático.

Según un estudio, una dosis simple de 245 mg de Tenofovir Disoproxilo fue administrada a voluntarios sanos (no infectados por VIH) con grado variable de daño hepático (según la clasificación Child-Pugh-Turcotte) (CPT). La farmacocinética no se vió alterada en los sujetos estudiados. Por tanto, se estima que no se requerirá ajuste de la dosis. Los valores obtenidos (%CV,  $C_{\text{máx}}$ , AUC) para los sujetos normales fueron los siguientes: 223 (34,8%) ng/mL y 2,05 (50,8%)  $\text{ng} \times \text{h} / \text{mL}$ , respectivamente. Los valores obtenidos (%CV,  $C_{\text{máx}}$ , AUC) para los sujetos con fallo hepático moderado fueron los siguientes: 289 (46%) ng/mL y 2,31 (43,5%)  $\text{ng} \times \text{h} / \text{mL}$ , respectivamente. Los valores obtenidos (%CV,  $C_{\text{máx}}$ , AUC) para

los sujetos con fallo hepático severo fueron los siguientes: 305 (24,8%) ng/mL y 2,74 (44%) ng x h / mL, respectivamente.

En pacientes con VIH y hepatitis B o C: En los pacientes que presentan hepatitis B o C y que son tratados con terapia antirretroviral se incrementa el riesgo de padecer reacciones adversas en forma de fallo renal severo o fatal. Por tanto, tales pacientes deben ser tratados con mucho cuidado.

La seguridad y la eficacia de Emtricitabina 200 mg / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo 300 mg Tabletas no ha sido establecida para los pacientes con hepatitis B crónica. Se han observado exacerbaciones de hepatitis en pacientes con VIH y hepatitis B los cuales interrumpieron la terapia con Emtricitabina o Fumarato de Tenofovir Disoproxilo. Se cree que esto se debe a una descompensación y fallo hepático.

La seguridad y la eficacia de Emtricitabina 200 mg / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo 300 mg Tabletas no ha sido bien establecida tampoco para los pacientes con otros desórdenes hepáticos, pero se estima que no habrán complicaciones en este sentido y que no se requerirá ajuste de la dosis. No obstante, si en los pacientes tratados se observa incremento del daño hepático pre - existente, se debe evaluar si es recomendable discontinuar el tratamiento.

Acidosis láctica: La acidosis láctica, usualmente asociada con steatosis hepática, ha sido reportada durante el uso de análogos sintéticos del nucleósido. Síntomas tempranos (hiperlactatemia sintomática) incluyen problemas digestivos (nausea, vómito y dolor abdominal), pérdida del apetito, pérdida de peso, problemas respiratorios (respiración rápida o profunda), problemas neurológicos (debilidad motora). En presencia de estos síntomas, el personal médico especializado debe evaluar el abandono del tratamiento. La acidosis láctica tiene una alta mortalidad y puede estar asociada con pancreatitis, fallo hepático o insuficiencia renal. Cuando ocurre, lo hace al cabo de varios meses de tratamiento.

Lipodistrofia: En general, la terapia atirretroviral combinada ha sido asociada con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con VIH. Las consecuencias a largo plazo de estos eventos son poco conocidas. Un alto riesgo de lipodistrofia se ha asociado con factores individuales como edad avanzada, drogas y desórdenes metabólicos. Por tanto, en los pacientes tratados se recomienda una evaluación de la distribución de la grasa corporal. Se deben realizar análisis a los pacientes para conocer previamente el nivel de lípidos y de glucosa en sangre. Los desórdenes hallados deben tratarse tempranamente. No obstante, un ensayo clínico de 144 semanas demostró que los pacientes tratados con Fumarato de Tenofovir Disoproxilo tienen menos riesgo de padecer lipodistrofia que los pacientes tratados con Stavudina (ambos en terapia combinada con Lamivudina y Efavirenz).

Disfunción mitocondrial: En general, en ensayos in vitro e in vivo se ha demostrado que los análogos sintéticos del nucleósido citidina pueden provocar daño mitocondrial de grado variable. Existen reportes de disfunción mitocondrial en pacientes infantes VIH negativo expuestos al nucleósido in utero y en etapa posnatal. Los principales efectos adversos reportados fueron desórdenes hematológicos (anemia, neutropenia) y metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Normalmente tales eventos son transitorios. Se reportaron también algunos desórdenes neurológicos tardíos (hipertonía, convulsión, conducta anormal); no se pudo conocer si son transitorios o permanentes. Por tanto, los infantes expuestos al medicamento deben ser monitoreados aunque sean VIH negativos por riesgo de padecer disfunción mitocondrial. Este riesgo no debe invalidar el uso de esta terapia para evitar la transmisión del VIH al feto en la mujer embarazada VIH positiva.

Síndrome de reactivación inmune: En los pacientes con VIH que presenten severa inmunodeficiencia, en el momento de fijar la terapia antirretroviral (CART), puede aparecer una reacción inflamatoria a los patógenos oportunistas que provoca una condición clínica seria o un agravamiento de los síntomas. Normalmente, tales reacciones han sido observadas durante las primeras semanas o meses de iniciar la terapia CART. Se ha

presentado, por ejemplo, retinitis citomegalovirus, generalizada, también infección mico bacteriana y neumonía *Pneumocystis carinii*. Por tanto, cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado y, de ser necesario, debidamente tratado.

**Osteonecrosis:** Aunque este padecimiento es considerado de causa multifactorial (por uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, severa inmunodepresión y alto índice de masa corporal), se puede presentar en pacientes con VIH avanzado o en pacientes que han estado expuestos por largo tiempo a la terapia CART. Por tanto, se recomienda que estos pacientes deban ser alertados para que le informen a su médico si comienzan a presentar dolores en las articulaciones, rigidez muscular o dificultad de movimiento.

**Niños y adolescentes:** No se recomienda el uso de Emtricitabina 200 mg / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo 300 mg Tabletas en menores de 18 años debido a falta de información sobre su uso (se ha probado el uso de Emtricitabina 200 mg en dosis simple en niños que pesan más de 33 Kg; una vez al día).

**Ancianos:** Hay falta de información sobre su uso en personas mayores de 65 años. No obstante, puede usarse siempre y cuando no haya síntomas de insuficiencia renal.

### **Efectos indeseables:**

En un estudio clínico (GS-01-934) abierto, aleatorio, que involucró a pacientes naive, los pacientes recibieron Emtricitabina, Fumarato de Tenofovir Disoproxilo y Efavirenz durante un período de 144 semanas (administrando la formulación combinada Emtricitabina 200 mg / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo 300 mg Tabletas más Efavirenz a partir de la semana 96). El perfil de seguridad de la combinación Emtricitabina 200 mg / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo 300 mg Tabletas fue similar al probado en experiencias anteriores cuando estos principios se combinaron con otros antirretrovirales. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron náusea (12%) y diarrea (7%).

Efectos adversos (clasificación por frecuencia de aparición: Muy Común ( $\geq 1/10$ ), Común ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Poco Común ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) y Muy Raro ( $< 1/10000$ ):

Desórdenes en sistema linfático y sanguíneo:

Común: neutropenia.

Poco Común: anemia.

Desórdenes en sistema inmune:

Común: reacción alérgica.

Desórdenes del metabolismo y la nutrición:

Muy Común: hipofosfatemia.

Común: hiperglucemia, hipertrigliceridemia.

Raro: acidosis láctica.

Desórdenes psiquiátricos:

Común: insomnio, pesadillas.

Desórdenes del sistema nervioso central:

Muy Común: dolor de cabeza, mareo.

Respiración, tórax y mediastino:

Muy Raro: disnea.

Desórdenes gastrointestinales:

Muy Común: diarrea, vómito, náusea.

Común: lipasa sérica elevada, amilasa elevada, dolor abdominal, dispepsia y flatulencia.

Raro: pancreatitis.

Desórdenes hepatobiliares:

Común: transaminasa incrementada, hiperbilirrubinemia.

Muy Raro: hepatitis.

Desórdenes en la piel y tejido subcutáneo:

Común: urticaria, rash vesiculobuloso, rash pustular, rash maculopapular, prurito, decoloración de la piel (pigmentación incrementada; se observa sobre todo en niños).

Desórdenes en tejidos músculo esquelético y conectivo:

Muy Común: elevada creatina kinasa.

Desórdenes renales:

Raro: insuficiencia renal (aguda y crónica), tubulopatía proximal incluyendo Síndrome de Fanconi, creatinina incrementada y proteinuria.

Muy Raro: necrosis tubular aguda.

### **Posología y método de administración:**

La terapia debe ser iniciada por un médico especializado en tratamiento de VIH.

Adultos: la dosis recomendada de Emtricitabina 200 mg / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo 300 mg Tabletas es de 1 tableta una vez al día. Para optimizar la absorción de Tenofovir, se recomienda que la tableta se tome con alimento.

(Para los pacientes que no puedan tragar bien la tableta, esta se puede desintegrar en aproximadamente 100 mL de agua, jugo de naranja o de toronja y tomar inmediatamente).

(Existen en el mercado preparaciones separadas de Emtricitabina y de Fumarato de Tenofovir Disoproxilo, para el caso de que se necesite separar estos componentes).

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Los estudios sobre interacciones se han llevado a cabo solamente en pacientes adultos.

Ensayos in vitro han mostrado que el uso de Emtricitabina 200 mg / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo 300 mg Tabletas tiene muy bajo potencial de interacción para CYP450. La Emtricitabina tampoco inhibe la enzima responsable de la glucoronidación.

Emtricitabina 200 mg / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo 300 mg Tabletas no debe ser administrado de forma concomitante con otros productos medicinales que contengan otro análogo sintético del nucleósido citidina, como Lamivudina y Zalcitabina.

Se tienen reportes de fallo viral y resistencia en estado primario durante la administración de Fumarato de Tenofovir Disoproxilo combinado con Lamivudina y Abacavir, así como con Lamivudina y Didanosina, en dosis simple diaria. Debido a que hay cierta similitud estructural entre la Lamivudina y la Emtricitabina, así como similitud en la farmacocinética, se estima que se observará el mismo problema de resistencia si se incorpora a la combinación un tercer análogo del nucleósido.

Se ha demostrado que la co administración de Fumarato de Tenofovir Disoproxilo con Didanosina en dosis de 400 mg al día se asocia con una significativa disminución en el conteo celular CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular por creciente fosforilación didanosina.

Se ha demostrado que la co administración de Tenofovir con Atazanavir / Ritonavir provoca un peligroso incremento de exposición al Tenofovir, resultando en un incremento de sus efectos adversos, incluyendo la insuficiencia renal.

El Tenofovir es excretado vía renal con ayuda del anión transportador 1 (hOATI). Por tanto, la co administración de Fumarato de Tenofovir Disoproxilo con otros medicamentos que también activen el mismo anión transportador 1, por ejemplo el Cidofovir, puede resultar en un incremento en las concentraciones de Tenofovir o del producto co administrado.

Debido a que no se tiene información suficiente, el Fumarato de Tenofovir Disoproxilo no debe ser co administrado con medicamentos nefrotóxicos (Aminoglicósidos, Anfotericina B, Fosfocarnet, Ganciclovir, Pentamidina, Vancomicina, Cidofovir, Interleukin-2). No obstante, si es muy necesario el uso concomitante de Emtricitabina 200 mg / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo 300 mg Tabletas con alguno de estos medicamentos, los pacientes deben ser monitoreados semanalmente en cuanto a función renal.

Los pacientes que son tratados con Emtricitabina 200 mg / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo 300 mg Tabletas pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones propias del VIH, por lo que deben ser observados por el personal médico especializado en VIH. Esta terapia no impide que los pacientes puedan transmitir el VIH a otras personas por contacto sexual o por la sangre, por lo que deben seguir tomando medidas de precaución en este sentido.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

No se tienen suficiente información acerca del uso de Emtricitabina 200 mg / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo 300 mg Tabletas en mujeres embarazadas. Los estudios efectuados en animales hembras no han indicado ningún efecto dañino después del uso de Emtricitabina o de Fumarato de Tenofovir Disoproxilo. No obstante, se estima que no debe usarse en mujeres embarazadas, a menos que no exista otra alternativa.

No se sabe si la Emtricitabina o el Fumarato de Tenofovir Disoproxilo son excretados en la leche materna. No obstante, se recomienda que las embarazadas con VIH no lacten a sus hijos.

#### **ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO: PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:**

En estudios efectuados con ratas y ratones, la Emtricitabina no mostró ningún potencial carcinogénico tras una administración oral a tiempo real.

Los estudios preclínicos efectuados con el Fumarato de Tenofovir Disoproxilo, efectuados en ratas, perros y monos, reveló efectos enfocados en órganos como riñones, tracto intestinal y huesos, así como un decrecimiento en la concentración de fosfato sérico. La toxicidad ósea fue diagnosticada como osteomalacia (en monos) y como una reducción en la densidad ósea (en ratas y perros) (se cree que debido a la mala absorción de fosfato en el intestino). Los mecanismos de esta toxicidad ósea no han sido completamente comprendidos.

Los estudios de toxicidad reproductiva, efectuados con Emtricitabina 200 mg / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo 300 mg Tabletas no han revelado amenazas para los humanos.

El Fumarato de Tenofovir Disoproxilo resultó positivo en dos de tres ensayos de genotoxicidad in vitro, pero negativo en los ensayos micronucleus in vivo.

El Fumarato de Tenofovir Disoproxilo no mostró ningún potencial carcinogénico en las ratas de laboratorio después de una administración oral a tiempo real. En los ratones se observaron algunos pocos tumores duodenales, los cuales se cree que se relacionaron con la alta dosis (600 mg/Kg/día) mantenida en el tracto intestinal.

La combinación Emtricitabina / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo resultó positiva en un ensayo in vitro de linfoma llevado a cabo en ratones.

La combinación Emtricitabina / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo resultó negativa en el ensayo bacteriano Ames.

En un estudio de un mes de duración, llevado a cabo en perros de laboratorio, se usó la combinación Emtricitabina / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo y estos componentes por separado. La comparación de los grupos de estudio no reveló la exacerbación de efectos toxicológicos.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

#### **Sobredosis:**

Si ocurre una sobredosificación, los pacientes deben ser monitoreados para buscar evidencias de toxicidad y en casos positivos aplicar el tratamiento paliativo adecuado. Por hemodiálisis puede ser removido hasta un 30% de la Emtricitabina ingerida, y hasta un 10% del Tenofovir ingerido.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Emtricitabina es un análogo sintético del nucleósido citidina con actividad específica sobre los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2) y de la hepatitis B (VHB). Emtricitabina se fosforila por medio de enzimas celulares a la forma trifosfato de emtricitabina y difosfato de emtricitabina, que son inhibidores competitivos de la transcriptasa inversa del VIH-1, produciendo una interrupción de la cadena de ADN. Ambas formas inhiben débilmente las polimerasas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\epsilon$  del ADN de los mamíferos.

La actividad antiviral de esta combinación ha sido observada en estudios in vitro.

La resistencia ha sido observada in vitro y también en algunos pacientes con VIH-1 debido al desarrollo de la mutación M184V/I con emtricitabina, o la mutación K65R con tenofovir. No se han identificado otras vías de resistencia.

La resistencia in vivo ha sido estudiada en un ensayo clínico abierto, por etapas, (GS-01-934) que involucró a pacientes naive. Se extrajo plasma HIV-1 de pacientes con confirmado VIH RNA > 400 copias/mL en las semanas 48, 96 o 144, o en el momento de discontinuar el medicamento.

En la semana 144:

La mutación M184V/I se desarrolló en 2/19 (el 10,5 %) de las muestras analizadas, en el grupo que recibió la combinación Emtricitabina / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo / Efavirenz. La mutación M184V/I se desarrolló en 10/29 (el 34,5 %) de las muestras analizadas, en el grupo que recibió la combinación Lamvudina / Zidovudina / Efavirenz (valor-p < 0,05, por Prueba Fisher comparando ambas combinaciones).

Ninguno de los grupos analizados contenía la mutación K65R.

La resistencia genotípica al Efavirenz, predominando la mutación K103N, se desarrolló en 13/19 (68%) de las muestras analizadas, en el grupo Emtricitabina / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo / Efavirenz. Y la misma mutación se desarrolló en 21/29 (72%) de las muestras analizadas, en el grupo de comparación.

La experiencia clínica de esta combinación ha sido evaluada en un estudio clínico (GS-01-934) llevado a cabo con pacientes VIH-1 naive. Estos recibieron una dosis diaria de la combinación Emtricitabina / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo / Efavirenz (Grupo 1) (n=255), o la combinación Lamivudina / Zidovudina (Combivir) dos veces al día y Efavirenz una vez al día (Grupo 2) (n=254). Los pacientes del Grupo 1 recibieron Emtricitabina 200 mg / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo 300 mg Tabletas más Efavirenz a partir de la semana 96 hasta la semana 144. Los grupos tuvieron un conteo similar en cuanto a plasma VIH-1 RNA (5,02 y 5,00 log<sub>10</sub> copias/mL) y conteos CD4 (233 y 241 células/mm<sup>3</sup>). Como se muestra en la Tabla No.1, en el Grupo 1 se logró mayor eficacia (concentraciones VIH1 RNA < 400 copias/mL en 48 semanas).

Tabla No.1 Información sobre eficacia (según estudio GS-01-934).

	GS-01-934 Tratamiento para 48 semanas		GS-01-934 Tratamiento para 144 semanas	
	Emtricitabina / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo / Efavirenz	Lamivudina / Zidovudina / Efavirenz	Emtricitabina / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo / Efavirenz*	Lamivudina / Zidovudina / Efavirenz
VIH-1 RNA <400 copias/mL (TLOVIR).	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
valor-p.	0,002**		0,004**	
% diferencia (95%CI)	11% (del 4% al 19%)		13% (del 4% al 22%)	
VIH-1 RNA <50 copias/mL (TLOVIR).	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
valor-p	0,021**		0,082**	
% diferencia (95%CI).	9% (del 2% al 17%)		8% (del -1% al 17%)	
Según conteo celular CD4 (células/mm <sup>3</sup> ).	+190	+158	+312	+271
valor-p.	0,002*		0,089*	
% diferencia (95%CI)	32% (del 9% al 55%)		41% (del 4% al 79%)	

\*administrando el medicamento a partir de la semana 96 hasta la 144.

\*\* el valor de p se basa en la Prueba Cochran-Mantel-Haenszel para conteo celular CD4.

TLOVIR- "Time to Loss of Virologic Response" – Tiempo Pérdida de Respuesta Viral.

a: Prueba Van Elteren.

En un estudio clínico (M02-418) se incluyó a un grupo de 109 adultos naive – antirretroviral que fueron tratados con las combinaciones Emtricitabina / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo y Lopinavir / Ritonavir, administradas una vez al día o dos veces al día. En la semana 48, un 70% y un 60% de los pacientes, respectivamente, mostraron VIH-1 RNA < 50 copias/mL. El conteo celular CD4 mostró valores aceptables de +185 y + 196 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente.

La Emtricitabina Cápsulas fue autorizada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) el 2 de julio del 2003 para uso con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en adultos. La Emtricitabina Solución Oral fue autorizada por la FDA el 28 de septiembre del 2005 y ahora está autorizada para uso con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes mayores de tres meses de edad. Este medicamento no reduce el riesgo de transmisión del virus a otras personas.

La bioequivalencia del medicamento Emtricitabina 200 mg / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo 300 mg Tabletas con respecto a Emtricitabina cápsulas duras 200 mg y a

Fumarato de Tenofovir Disoproxilo 300 mg Tabletas quedó establecida después de un estudio donde se administraron estos medicamentos en dosis simple a voluntarios sanos. Después de la administración oral de Emtricitabina 200 mg / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo 300 mg Tabletas, tanto la Emtricitabina como el Fumarato de Tenofovir Disoproxilo fueron absorbidos rápidamente, siendo el fumarato convertido en tenofovir. Las concentraciones máximas en sangre se observaron al cabo de 0,5 – 3,0 horas de la administración en ayuna. Similar condición, pero con alimento incluido, resultó en una demora de casi una hora para alcanzar las concentraciones máximas en sangre, y en un incremento del 35 % al 15 % en las AUC y  $C_{máx}$ , respectivamente. Para optimizar la absorción, se recomienda que esta combinación se administre con alimento.

Distribución: Después de la administración de un volumen de emtricitabina y tenofovir por vía intravenosa, la distribución se comportó de la siguiente manera: 1,4L/Kg y 800mL/Kg, respectivamente. Después de la administración oral de Emtricitabina o de Fumarato de Tenofovir Disoproxilo, la distribución se comportó de la siguiente manera: tanto la emtricitabina como el fumarato se distribuyeron ampliamente por el cuerpo. In vitro, la unión de la emtricitabina a las proteínas plasmáticas fue < 4% y de forma independiente encima del rango 0,02 – 200 µg/mL. Para el tenofovir, la unión a las proteínas plasmáticas fue del 0,7 %, y la unión a las proteínas séricas del 7,2%, encima del rango de concentración 0,01 – 25 µg/mL.

Metabolismo: La biotransformación de la emtricitabina incluye la oxidación del grupo tiol para formar los diastereómeros 3'-sulfoxide (aproximadamente el 9% de la dosis), y también incluye la conjugación con ácido glucurónico para formar el 2'-O-glucurónido (aproximadamente el 4% de la dosis).

Estudios in vitro han determinado que ni el Fumarato de Tenofovir Disoproxilo ni el Tenofovir son sustratos de la CYP450. La Emtricitabina no inhibió la transferasa uridina-5'-difosfoglucuronil, la enzima responsable de la glucuronidación.

Eliminación: La Emtricitabina es primariamente excretada por los riñones, con una completa recuperación de la dosis en la orina (aproximadamente el 86%) (307 mL/min) y en las heces (aproximadamente el 14%). Un 13% de la dosis de Emtricitabina fue recuperada en la orina en forma de tres metabolitos. La vida media de eliminación fue de aproximadamente 10 horas.

El Tenofovir es primariamente excretado por los riñones (tras una administración intravenosa, se recuperó sin cambio en la orina entre el 70% y el 80% de la dosis (210 mL/min). Después de una administración oral de Tenofovir, su vida media de eliminación fue de aproximadamente 12 – 18 horas.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Ver Farmacodinamia.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de mayo de 2017.