

# PREVID® EMTRICITABINA 200 mg TENOFIVIR ALAFENAMIDA (COMO MONOFUMARATO) 25 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina Venta Bajo Receta Archivada

## FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Emtricitabina.....200 mg  
Tenofovir alafenamida (como monofumarato).....25 mg  
Excipientes: Celulosa microcristalina 102, croscarmelosa sódica, povidona PVP K30, almidón de maíz, estearato de magnesio, hionmelosa 2910/5, polietilenglicol 8000, talco, dióxido de titanio, lactosa monohidrato micronizada, laca indigolina E132 (33%),.....c.s.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiviral para uso sistémico; antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH y combinaciones  
Código ATC: J05AR17.

## INDICACIONES

Emtricitabina/tenofovir alafenamida está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores con un peso corporal de al menos 35 kg) infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

### Mecanismo de acción:

Emtricitabina es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y un análogo nucleósido de 2'-desoxicitidina. Emtricitabina es fosforilada por enzimas celulares para formar emtricitabina trifosfato. Emtricitabina trifosfato inhibe la replicación del VIH a través de su incorporación en el ADN viral mediante la transcriptasa reversa (TR) del VIH, lo que produce la interrupción de la cadena de ADN. Emtricitabina muestra actividad frente al VIH-1, el VIH-2 y el VHB.

Tenofovir alafenamida es un inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de nucleósidos (ITIAN) y un profármaco fosfonoamido de tenofovir (análogo de 2'-desoxiadenosina monofosfato). Tenofovir alafenamida es permeable en las células y, debido a su mayor estabilidad plasmática y activación intracelular mediante hidrólisis por la catepsina A, tenofovir alafenamida es más eficaz que tenofovir disoproxil fumarato a la hora de concentrar tenofovir en las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) o las células diana del VIH incluyendo los linfocitos y los macrófagos. Tenofovir intracelular es fosforilado a continuación al metabolito farmacológicamente activo tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inhibe la replicación del VIH mediante su incorporación en el ADN viral por la TR del VIH, lo que produce la interrupción de la cadena de ADN.  
Tenofovir muestra actividad frente al VIH-1, el VIH-2 y el VHB.

### Actividad antiviral *in vitro*

Emtricitabina y tenofovir alafenamida demostraron actividad antiviral sinérgica en los cultivos celulares. No se observó antagonismo con emtricitabina o tenofovir alafenamida cuando se combinaron con otros fármacos antirretrovirales.

La actividad antiviral de emtricitabina frente a aislados clínicos y de laboratorio del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, en la línea celular MACH-CCRS y en PBMCs. Los valores de la concentración efectiva al 50% (CE<sub>50</sub>) para emtricitabina oscilaron entre 0,0013 y 0,64 µM. Emtricitabina mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a los clados del VIH-1 A, B, C, D, E, F y G (con valores de CE<sub>50</sub> de 0,007 a 0,075 µM) y presentó actividad específica de cepa frente al VIH-2 (con valores de CE<sub>50</sub> de 0,007 a 1,5 µM).

La actividad antiviral de tenofovir alafenamida frente a aislados clínicos y de laboratorio del subtipo B del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, PBMCs, células monocíticas/macrófagas primarias y linfocitos T CD4+. Los valores de la CE<sub>50</sub> de tenofovir alafenamida oscilaron entre 2,0 y 14,7 nM. Tenofovir alafenamida mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a todos los grupos del VIH-1 (M, N y O), incluyendo los subtipos A, B, C, D, E, F y G (con valores de CE<sub>50</sub> de 0,10 a 12,0 nM) y mostró actividad específica de cepa frente al VIH-2 (con valores de CE<sub>50</sub> de 0,91 a 2,63 nM).

### Resistencia

#### *In vitro*

La sensibilidad reducida a emtricitabina se asocia con mutaciones M184V/I en la TI del VIH-1. Los aislados del VIH-1 con sensibilidad reducida a tenofovir alafenamida expresan una mutación K65R en la TI del VIH-1; además, se ha observado de forma transitoria una mutación K70E en la TI del VIH-1.

#### *Pacientes que no han recibido tratamiento previo*

En un análisis combinado de pacientes que no habían recibido tratamiento previo antirretroviral tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida (10 mg) administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija en, se realizó un estudio en los aislados del VIH-1 del plasma de todos los pacientes con ARN del VIH-1 > 400 copias/ml en el momento del fracaso virológico confirmado, en la semana 144 o en el momento en el que se interrumpió la forma temprana la medicación del estudio. Hasta la semana 144, el desarrollo de una o más mutaciones asociadas a resistencia primarias a emtricitabina, tenofovir alafenamida o elvitegravir fue observado en aislados del VIH-1 de 22 pacientes con datos genotípicos evaluables de aislados emparejados de fracaso del tratamiento basales y de E/C/F/TAF en comparación con 12 de 20 aislados de fracaso del tratamiento de los pacientes del grupo de E/C/F/TDF. En el grupo tratado con E/C/F/TAF, las mutaciones que surgieron fueron M184V/I y K65R en la TR y T66T/A/I/V, E92Q, Q148Q/R y N155H en la integrasa. De los aislados del VIH-1 de 12 pacientes con desarrollo de resistencia en el grupo tratado con E/C/F/TDF, las mutaciones que surgieron fueron M184V/I, K65R/N y L210W en la TI y E92Q/V y Q148R, y N155H/S en la integrasa. La mayoría de los aislados del VIH-1 de los pacientes de ambos grupos de tratamiento que desarrollaron mutaciones de resistencia a elvitegravir en la integrasa también desarrollaron mutaciones de resistencia a emtricitabina en la TI.

#### *Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB*

En un estudio clínico en pacientes coinfectados por el VIH virológicamente suprimidos y hepatitis B crónica, tratados durante 48 semanas con emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF), 2 pacientes con hepatitis B fueron incluidos en un análisis de resistencia. En estos 2 pacientes, no se identificaron sustituciones de aminoácidos en el VIH-1 o en el VHB asociadas a resistencia a alguno de los componentes de E/C/F/TAF.

#### *Resistencia cruzada en pacientes infectados por el VIH-1, que no habían recibido tratamiento previo o suprimidos virológicamente*

Los virus resistentes a emtricitabina con la sustitución M184V/I mostraron resistencia cruzada con lamivudina, pero conservaron la sensibilidad a didanosina, estavudina, tenofovir y zidovudina.

Las mutaciones K65R y K70E reducen en una sensibilidad reducida a abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina y tenofovir, pero conservan la sensibilidad a zidovudina. El VIH-1 resistente a multinucleósidos con una mutación de inserción doble T69S o con un complejo de mutación Q151M incluyendo K65R mostró una sensibilidad reducida a tenofovir alafenamida.

## FARMACOCINÉTICA

### Absorción

Emtricitabina se absorbe de forma rápida y extensa después de la administración oral con unas concentraciones plasmáticas máximas de 1 a 2 horas después de la dosis. Después de la administración oral de dosis múltiples de emtricitabina a 20 sujetos infectados por el VIH-1, las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) en estado estacionario de emtricitabina (media ± DE) fueron de 1,8 ± 0,7 µg/ml y el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo durante un intervalo de dosificación de 24 horas (AUC) fue de 10,0 ± 3,1 µg·h/ml. La media de la concentración plasmática valle en estado estacionario a las 24 horas de la dosis fue igual o mayor que la media del valor IC<sub>90</sub> *in vitro* para la actividad anti-VIH-1.  
La exposición sistémica a emtricitabina no se vio afectada cuando emtricitabina se administrada con alimentos.

Después de la administración de alimentos a sujetos sanos, las concentraciones plasmáticas máximas se observaron aproximadamente 1 hora después de la dosis para tenofovir alafenamida administrado como emtricitabina/tenofovir alafenamida (25 mg) o elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija.

## POSOLOGIA/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

### Adultos

Adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores con un peso de al menos 35 kg: emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe administrar tal como se indica en la Tabla 2.

Tabla 2 - Dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en función del tercer fármaco del régimen de tratamiento contra el VIH

Dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida	Tercer fármaco del régimen de tratamiento contra el VIH
Emtricitabina/tenofovir alafenamida 200/25 mg una vez al día	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapina, rilpivirina, raltegravir

Si el paciente omite una dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar emtricitabina/tenofovir alafenamida lo antes posible y continuar la pauta habitual de administración.

Si un paciente omite una dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida por más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar emtricitabina/tenofovir alafenamida, debe tomar otro comprimido.

### Forma de administración

Emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe tomar por vía oral, una vez al día con o sin alimentos. El comprimido recubierto no se debe masticar, machacar ni partir.

## CONTRAINDICACIONES

Emtricitabina/tenofovir alafenamida está contraindicado en casos de hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

## ADVERTENCIAS

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

### **Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C**

Los pacientes con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. No se ha establecido la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC). Tenofovir alafenamida es activo contra el virus de la hepatitis B (VHB), pero su eficacia clínica contra este virus se está investigando y no está aún plenamente establecida.

La interrupción del tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes coinfectados por VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de hepatitis. En pacientes coinfectados por VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

### Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser monitorizados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

### Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados con 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 la ganancia 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.

### Disfunción mitocondrial después de la exposición *in utero*

Los análogos de nucleósidos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o posparto a análogos de nucleósidos; estos concierne predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina.

Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonia, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleósidos, 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 inmunitaria

Cuando se instaure una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier sintoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves) en caso de reconstitución inmunitaria; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

### Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1

Emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe evitar en pacientes con VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales que albergan la mutación K65R.

### Terapia triple con nucleósidos

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

### Infecciones oportunistas

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

### Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que

gravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato (10 mg). Las medias de la C<sub>max</sub> y la AUC última (media ± DE) después de una dosis única de 25 mg de tenofovir alafenamida administrada en Emtricitabina-Tenofovir alafenamida con alimentos fueron de 0,21 ± 0,13 µg/ml y de 0,25 ± 0,11 µg·h/ml, respectivamente. Las medias de la C<sub>max</sub> y la AUC última después de una dosis única de 10 mg de tenofovir alafenamida administrado en E/C/F/TAF fueron de 0,21 ± 0,10 µg/ml y de 0,25 ± 0,08 µg·h/ml, respectivamente.

Con respecto a las condiciones de ayuno, la administración de tenofovir alafenamida con una comida de alto contenido graso (~800 kcal, 50% de grasa) dio lugar a una disminución de la C<sub>max</sub> de tenofovir alafenamida (15-37%) y a un aumento del AUC última (17-77%).

### Distribución

La unión *in vitro* de emtricitabina a proteínas plasmáticas fue < 4% y resultó independiente de la concentración en el rango de 0,2 a 200 µg/ml. A la concentración plasmática máxima, la relación de concentración media del fármaco entre plasma y sangre fue de aproximadamente 1,0 y la relación de concentración media del fármaco entre semen y plasma fue de aproximadamente 4,0.

La unión *in vitro* de tenofovir a proteínas plasmáticas es < 0,7% y fue independiente de la concentración en el rango de 0,1 a 25 µg/ml. La unión *ex vivo* de tenofovir alafenamida a proteínas plasmáticas en las muestras recogidas durante los ensayos clínicos fue de aproximadamente el 80%.

### Metabolismo

Los estudios *in vitro* indican que emtricitabina no es un inhibidor de las enzimas CYP humanas. Tras la administración de [14C]-emtricitabina, se obtuvo una recuperación completa de la dosis de emtricitabina en la orina (aproximadamente el 86%) y las heces (aproximadamente el 14%). El 13% de la dosis se recuperó en la orina en forma de tres aparentes metabolitos. La bicitransformación de emtricitabina comprende la oxidación del radical ácido, para dar los diastereómeros 3'-sulfóxido (= el 9% de la dosis), y la conjugación con el ácido glucurónico, para formar el 2'-O-glucuronido (~ el 4% de la dosis). No hubo otros metabolitos identificables.

El metabolismo es la ruta de eliminación principal de tenofovir alafenamida en los seres humanos, suponiendo > 80% de una dosis oral. Los ensayos *in vitro* han mostrado que tenofovir alafenamida se metaboliza a tenofovir (metabolito principal) por medio de la catepsina A en las CMSP (incluyendo linfocitos y otras células diana del VIH) y los macrófagos por medio de la carboxiltransferasa-1 en los hepatocitos. *In vivo*, tenofovir alafenamida se hidroliza en las células para formar tenofovir (metabolito principal), que es fosforilado al metabolito activo tenofovir difosfato. En los ensayos clínicos humanos, una dosis oral de 10 mg de tenofovir alafenamida (administrado con emtricitabina y elvitegravir y cobicistat) dio lugar a unas concentraciones de tenofovir difosfato más de 4 veces superiores en las CMSPs y menos del 90% de la concentración de tenofovir en plasma en comparación con una dosis oral de 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) (administrado con emtricitabina y elvitegravir y cobicistat).

*In vitro*, tenofovir alafenamida no es metabolizado por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir alafenamida es metabolizado mínimamente por CYP3A4. Cuando se administra de forma concomitante con el conocido inductor moderado de CYP3A4 efavirenz, la exposición a tenofovir alafenamida no se ve afectada significativamente. Después de la administración de tenofovir alafenamida, la radioactividad [14C] en plasma mostró un perfil dependiente del tiempo, siendo tenofovir alafenamida la especie más abundante en las primeras horas iniciales y el ácido úrico en el periodo restante.

### Eliminación

Emtricitabina se excreta fundamentalmente por el riñón y la dosis se recupera por completo en la orina (aproximadamente 86%) y en las heces (aproximadamente 14%). El trace por ciento de la dosis de emtricitabina se recoge en la orina en forma de tres metabolitos. El aclaramiento sistémico de emtricitabina alcanza un promedio de 307 ml/min. Después de la administración oral, la semivida de eliminación de emtricitabina es de aproximadamente 10 horas. La excreción renal de tenofovir alafenamida intacto es una ruta menor, con <1% de la dosis eliminada por la orina. Tenofovir alafenamida se elimina principalmente después de la metabolización a tenofovir. Tenofovir alafenamida y tenofovir tienen una mediana de semivida plasmática de 0,51 y 32,37 horas, respectivamente. Tenofovir se elimina del organismo a través de los riñones por filtración glomerular y secreción tubular activa.

### Edad, sexo y raza

No se ha identificado ninguna diferencia farmacocinética clínicamente relevante en relación con la edad, el sexo o la raza para emtricitabina o tenofovir alafenamida.

### Población pediátrica

Las exposiciones a emtricitabina y tenofovir alafenamida (administrados con elvitegravir y cobicistat) alcanzadas en 24 pacientes pediátricos de 12 a < 18 años de edad que recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir y cobicistat en un ensayo fueron similares a las exposiciones alcanzadas en adultos que nunca habían recibido tratamiento.

Tabla 1 - Farmacocinética de emtricitabina y tenofovir alafenamida en adolescentes y adultos que nunca habían recibido tratamiento con antirretrovirales

	Adolescentes			Adultos		
	Emtricitabina	Tenofovir Alafenamida fumarato	Tenofovir	Emtricitabina	Tenofovir Alafenamida fumarato	Tenofovir
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/ml)	14.424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C <sub>min</sub> (ng/ml)	102,4 (38,9)	N/A	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

N/A = no aplicable

Los datos se presentan como medias (%CV).

### Insuficiencia renal

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

### Insuficiencia hepática

La farmacocinética de emtricitabina no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia hepática; sin embargo, emtricitabina no sufre un metabolismo significativo a través de las enzimas hepáticas, por lo que la repercusión de la insuficiencia hepática debería ser escasa.

No se observaron cambios de interés clínico en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o su metabolito tenofovir en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, las concentraciones plasmáticas totales de tenofovir alafenamida y tenofovir son más bajas que las observadas en sujetos con función hepática normal. Cuando se corrigen por la unión a proteínas, las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida no unido a proteínas (libre) son similares en pacientes con insuficiencia hepática grave y en sujetos con función hepática normal.

### Infección concomitante por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C

No se ha evaluado por completo la farmacocinética de emtricitabina y tenofovir alafenamida en los pacientes con infección concomitante por el VHB y/o el VHC.

consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

### Nefrotoxicidad

No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debida a la administración de tenofovir alafenamida.

### Administración concomitante de otros medicamentos

No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida con ciertos anticonvulsivos (p. ej., carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína), antimicobacterianos (p. ej., rifampicina, rifabutina, rifapentina), boceprevir, hierba de San Juan e inhibidores de la proteasa (IPs) del VIH distintos de atazanavir, lopinavir y darunavir. Emtricitabina/tenofovir alafenamida no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

## PRECAUCIONES

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

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. Emtricitabina/tenofovir alafenamida no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

#### *Emtricitabina*

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

#### *Tenofovir alafenamida*

Tenofovir alafenamida es transportado por la glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Los medicamentos que afectan notablemente a la actividad de la P-gp y a la BCRP pueden producir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida. Se prevé que los medicamentos que inducen la actividad de la P-gp (p. ej., rifampicina, rifabutina, rifapentina, carbamazepina, fenobarbital) reduzcan la absorción de tenofovir alafenamida, dando lugar a una concentración plasmática reducida de tenofovir alafenamida, lo que puede reducir en una pérdida del efecto terapéutico de emtricitabina/tenofovir alafenamida y la aparición de resistencias. Se prevé que la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida con otros medicamentos que inhiben la P-gp y de la BCRP (p. ej., cobicistat, ritonavir, ciclosporina) aumente la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. Se desconoce si la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumentaría la exposición sistémica a tenofovir.

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 *in vitro*. No es un inhibidor de CYP3A4 *in vivo*. Tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP1B1 y de OATP1B3 *in vitro*. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo puede verse afectada por la actividad de OATP1B1 y de OATP1B3.

### Otras interacciones

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana *in vitro*. No se sabe si tenofovir alafenamida es un inhibidor de otras enzimas UGT. Emtricitabina no inhibió la reacción de glucuronidación de un sustrato UGT no específico *in vitro*.

Las interacciones entre los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida y los medicamentos potencialmente administrados de forma concomitante se enumeran en la Tabla 3 (el aumento está indicado como "↑"; la disminución, como "↓"; la ausencia de cambios, como "↔").

Las interacciones descritas se basan en ensayos realizados con los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida en forma de fármacos individuales y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas potenciales que pueden ocurrir con emtricitabina/tenofovir alafenamida.

Tabla 3 - Interacciones entre los componentes individuales de emtricitabina/tenofovir alafenamida y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida
<b>ANTINFECICIOSOS</b>		
Ketoconazol itraconazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. Se prevé que la administración concomitante de ketoconazol o itraconazol, que son inhibidores potentes de la P-gp, aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Fluconazol isavuconazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida. La administración concomitante de fluconazol o isavuconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.	La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral concomitante

	Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofóvir alafenamida: UC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Ledipasvir (90 mg una vez al día) /sofosbuvir (400 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/tenofóvir alafenamida (25 mg una vez al día)	Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofóvir alafenamida: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔	No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir o sofosbuvir. La dosis de emtricitabina/tenofóvir alafenamida depende del antirretroviral concomitante.
Sofosbuvir (400 mg una vez al día) /velpatasvir (100 mg una vez al día)/emtricitabina (200 mg una vez al día)/tenofóvir alafenamida (10 mg una vez al día)	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↔ Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C <sub>max</sub> : ↑ 58% Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C <sub>max</sub> : ↑ 30% C <sub>min</sub> : ↑ 60% Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofóvir alafenamida: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 20%	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir o velpatasvir. La dosis de emtricitabina/tenofóvir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante).
<b>ANTIRRETROVIRALES</b>		
<b>Inhibidores de la proteasa del VIH</b>		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg una vez al día)	Tenofóvir alafenamida: AUC: ↑ 75% C <sub>max</sub> : ↑ 80% Atazanavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofóvir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg una vez al día), tenofóvir alafenamida (10 mg)	Tenofóvir alafenamida: AUC: ↑ 91% C <sub>max</sub> : ↑ 77% Atazanavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofóvir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Darunavir/cobicistat (800/150 mg una vez al día), tenofóvir alafenamida (25 mg una vez al día)	Tenofóvir alafenamida: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofóvir: AUC: ↑ 224% C <sub>max</sub> : ↑ 216% C <sub>min</sub> : ↑ 221% Darunavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofóvir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg una vez al día), tenofóvir alafenamida (10 mg una vez al día)	Tenofóvir alafenamida: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofóvir: AUC: ↑ 105% C <sub>max</sub> : ↑ 142% Darunavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofóvir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg una vez al día), tenofóvir alafenamida (10 mg una vez al día)	Tenofóvir alafenamida: AUC: ↑ 47% C <sub>max</sub> : ↑ 119% Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofóvir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Tipranavir/ritonavir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofóvir alafenamida. Tipranavir/ritonavir provoca inducción de la P-gp. Se prevé que la exposición a tenofóvir alafenamida disminuya cuando tipranavir/ritonavir se administra en combinación con emtricitabina/tenofóvir alafenamida.	No se recomienda la administración concomitante con emtricitabina/tenofóvir alafenamida.
Otros inhibidores de la proteasa	Se desconocen sus efectos.	No hay datos disponibles para realizar recomendaciones de dosificación para la administración concomitante con otros inhibidores de la proteasa.
<b>Otros antirretrovirales contra el VIH</b>		
Dolutegravir (50 mg una vez al día), tenofóvir alafenamida (10 mg una vez al día)	Tenofóvir alafenamida: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofóvir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día.
Rilpivirina (25 mg una vez al día), tenofóvir alafenamida (25 mg una vez al día)	Tenofóvir alafenamida: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofóvir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día.

	Rilpivirina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	
Efavirenz (600 mg una vez al día), tenofóvir alafenamida (40 mg una vez al día)	Tenofóvir alafenamida: AUC: ↓ 14% C <sub>max</sub> : ↓ 22%	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofóvir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día.
Maraviroc Nevirapina Raltegravir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofóvir alafenamida. No se prevé que la exposición a tenofóvir alafenamida se vea afectada por maraviroc, nevirapina o raltegravir, ni que afecte a las rutas metabólicas y de excreción de maraviroc, nevirapina o raltegravir.	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofóvir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día.
<b>ANTICONVULSIVOS</b>		
Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofóvir alafenamida. La administración concomitante de oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína, todos los cuales son inductores de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofóvir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofóvir alafenamida y oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína.
Carbamazepina (ajustada desde 100 mg hasta 300 mg dos veces al día), emtricitabina/tenofóvir alafenamida (200 mg/25 mg una vez al día)	Tenofóvir alafenamida: AUC: ↓ 55% C <sub>max</sub> : ↓ 57% La administración concomitante de carbamazepina, un inductor de la P-gp, reduce las concentraciones plasmáticas de tenofóvir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofóvir alafenamida y carbamazepina.
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		
Sertralina (50 mg una vez al día), tenofóvir alafenamida (10 mg una vez al día)	Tenofóvir alafenamida: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Sertralina: AUC: ↑ 9% C <sub>max</sub> : ↑ 14%	No es necesario ajustar la dosis de sertralina. La dosis de emtricitabina/tenofóvir alafenamida depende del antirretroviral concomitante.
<b>MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS</b>		
Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofóvir alafenamida. La administración concomitante de Hierba de San Juan, un inductor de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofóvir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofóvir alafenamida con Hierba de San Juan.
<b>INMUNOSUPRESORES</b>		
Ciclosporina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofóvir alafenamida. Se prevé que la administración concomitante de ciclosporina, un potente inhibidor de la P-gp, aumente las concentraciones plasmáticas de tenofóvir alafenamida.	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofóvir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día), etinilestradiol (0,025 mg una vez al día), emtricitabina/tenofóvir alafenamida (200/25 mg una vez al día)	Norgestromina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Etinilestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	No es necesario ajustar la dosis de norgestimato/ etinilestradiol. La dosis de emtricitabina/tenofóvir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante.
<b>SEDANTES/HIPNOTICOS</b>		
Midazolam administrado por vía oral (2,5 mg una vez al día), tenofóvir alafenamida (25 mg una vez al día)	Midazolam: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	No es necesario ajustar la dosis de midazolam. La dosis de emtricitabina/tenofóvir alafenamida depende del antirretroviral concomitante.
Midazolam administrado por vía oral (2,5 mg una vez al día), tenofóvir alafenamida (25 mg una vez al día)	Midazolam: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	No es necesario ajustar la dosis de midazolam. La dosis de emtricitabina/tenofóvir alafenamida depende del antirretroviral concomitante.

<sup>1</sup> Cuando se dispone de datos procedentes de ensayos de interacciones medicamentosas.  
<sup>2</sup> Estudio realizado con un comprimido de combinación a dosis fija de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofóvir alafenamida.  
<sup>3</sup> Estudio realizado con un comprimido de combinación a dosis fija de emtricitabina/rilpivirina/tenofóvir alafenamida.  
<sup>4</sup> Estudio realizado con emtricitabina/tenofóvir alafenamida.  
<sup>5</sup> En este estudio emtricitabina/tenofóvir alafenamida se administró con alimentos.  
<sup>6</sup> En este estudio emtricitabina/tenofóvir alafenamida se administró con alimentos.

**Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**  
Los datos de los estudios no clínicos de emtricitabina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Emtricitabina ha demostrado un potencial carcinogénico bajo en ratones y ratas.  
Los estudios no clínicos de tenofóvir alafenamida en ratas y perros mostraron los huesos y el riñón como los órganos diana primarios para la toxicidad. La toxicidad ósea fue observada en forma de reducción de la DMO en ratas y perros a unas exposiciones a tenofóvir al menos cuatro veces superiores a las esperadas después de la administración de emtricitabina/tenofóvir alafenamida. Hubo una mínima infiltración de histiocitos presente en el oído de perros a exposiciones a tenofóvir alafenamida y tenofóvir aproximadamente 4 y 17 veces superiores, respectivamente, a las esperadas después de la administración de emtricitabina/tenofóvir alafenamida.  
Tenofóvir alafenamida no fue mutagénico ni clastogénico en los estudios convencionales de genotoxicidad.  
Dado que existe una menor exposición a tenofóvir en ratas y ratones después de la administración de tenofóvir alafenamida en comparación con tenofóvir disoproxil fumarato, los

estudios de carcinogenicidad y un estudio peripostnatal en ratas fueron realizados solamente con tenofóvir disoproxil fumarato. Los estudios convencionales de potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo no mostraron riesgos especiales para los seres humanos. Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad y embarazo ni en ningún parámetro fetal. No obstante, tenofóvir disoproxil fumarato redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en un estudio peripostnatal de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.

**Embarazo**  
No hay ensayos adecuados y bien controlados de emtricitabina/tenofóvir alafenamida o de sus componentes en mujeres embarazadas. No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de tenofóvir alafenamida en mujeres embarazadas. No obstante, existen un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos expuestos) que indican que emtricitabina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.  
Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de emtricitabina en términos de parámetros de fertilidad, embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo postnatal. Los estudios de tenofóvir alafenamida realizados en animales no han mostrado evidencia de efectos perjudiciales en los parámetros de fertilidad, embarazo o desarrollo fetal.  
Emtricitabina/tenofóvir alafenamida solo se debe usar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

**Lactancia**  
Se desconoce si tenofóvir alafenamida se excreta en la leche materna. Emtricitabina se excreta en la leche materna. En estudios en animales se ha observado que tenofóvir se excreta en la leche.  
Para evitar la transmisión del VIH al niño, se recomienda que las mujeres que presentan infección por VIH no den el pecho sus hijos bajo ningún concepto.

**Fertilidad**  
No hay datos de fertilidad relativos al uso de emtricitabina/tenofóvir alafenamida en seres humanos. En los estudios en animales no se observaron efectos de emtricitabina y tenofóvir alafenamida sobre los parámetros de apareamiento ni de fertilidad.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**  
Los pacientes deben saber que se ha notificado mareo durante el tratamiento con emtricitabina/tenofóvir alafenamida.

**Insuficiencia renal**  
No se requiere un ajuste de la dosis de emtricitabina/tenofóvir alafenamida en adultos o adolescentes (de al menos 12 años de edad y al menos 35 kg de peso corporal) con un aclaramiento de creatinina estimado (ClCr) ≥ 30 ml/min. Emtricitabina/tenofóvir alafenamida no se debe iniciar en pacientes con un ClCr estimado < 30 ml/min, ya que no hay datos disponibles sobre el uso de emtricitabina/tenofóvir alafenamida en esta población.  
El tratamiento con emtricitabina/tenofóvir alafenamida se debe suspender en los pacientes cuyo ClCr estimado descienda por debajo de 30 ml/min durante el tratamiento.

**Insuficiencia hepática**  
No se requiere un ajuste de la dosis de emtricitabina/tenofóvir alafenamida en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha estudiado en insuficiencia hepática severa.

**Empleo en pediatría**  
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofóvir alafenamida en niños menores de 12 años de edad o que pesen < 35 kg. No se dispone de datos.

**Pacientes de edad avanzada**  
No se requiere un ajuste de la dosis de emtricitabina/tenofóvir alafenamida en pacientes de edad avanzada.

**REACCIONES ADVERSAS**  
La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos de seguridad de todos los ensayos de fase 2 y 3 en los que pacientes infectados por el virus del VIH-1 recibieron medicamentos que contenían emtricitabina y tenofóvir alafenamida. En los ensayos clínicos con pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento y que fueron tratados con emtricitabina y tenofóvir alafenamida junto con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija de elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofóvir alafenamida (en forma de fumarato) 10 mg (E/C/F/TAF), las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (7%), náuseas (10%), y cefalea (6%). Las reacciones adversas de la Tabla 4 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) y poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100).

Tabla 4 - Tabla de reacciones adversas<sup>1</sup>

Frecuencia	Reacción adversa
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Poco frecuentes:	anemia <sup>2</sup>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes:	sueños anormales
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes:	cefalea, mareo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	náuseas
Frecuentes:	diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:	dispepsia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes:	erupción
Poco frecuentes:	angioedema <sup>3,4</sup> , prurito
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Poco frecuentes:	artralgia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes:	fatiga

<sup>1</sup> Exceptuando el angioedema y la anemia todas las reacciones adversas fueron identificadas a partir de ensayos clínicos de productos que contenían emtricitabina/tenofóvir alafenamida.

<sup>2</sup> Las frecuencias se obtuvieron a partir de ensayos clínicos de fase 3 con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofóvir alafenamida en pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento a lo largo de 48 semanas de tratamiento.

<sup>3</sup> Esta reacción adversa no se observó en los ensayos clínicos de productos que contenían emtricitabina/tenofóvir alafenamida, pero fue identificada a partir de ensayos clínicos de la experiencia poscomercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

<sup>4</sup> Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para emtricitabina, pero no se observó en los ensayos clínicos aleatorizados controlados, en adultos, o ensayos clínicos de VIH pediátricos de emtricitabina. La categoría de frecuencia de poco frecuentes se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a emtricitabina en estos ensayos clínicos.

**Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**  
- **Síndrome de reconstitución inmunitaria**  
Al inicio de la TAR, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos efectos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

- **Osteonecrosis**  
Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TAR. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

- **Cambios en las pruebas de laboratorio de lípidos**  
Se observaron aumentos con respecto al valor basal tanto en el grupo de tratamiento que contenía tenofóvir alafenamida fumarato como en el que contenía tenofóvir disoproxil fumarato.

rato para los parámetros lipídicos en condiciones de ayuno de colesterol total, colesterol directo ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en la semana 144. La mediana del aumento con respecto al valor basal de dichos parámetros fue mayor en el grupo tratado con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofóvir alafenamida que en el tratado con elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofóvir disoproxil fumarato (en forma de fumarato) 245 mg elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofóvir disoproxil fumarato en la semana 144 (p < 0,001 para la diferencia entre los grupos de tratamiento para el colesterol total en condiciones de ayuno, el colesterol directo ligado a LDL y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con respecto al valor basal en el cociente colesterol total/colesterol HDL en la semana 144 fue de 0,2 (-0,3; 0,7) en el grupo tratado con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofóvir alafenamida y de 0,1 (-0,4; 0,6) en el grupo tratado con E/C/F/TDF (p < 0,006 para la diferencia entre los grupos de tratamiento).  
En un estudio de pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron de emtricitabina/tenofóvir disoproxil fumarato a emtricitabina/tenofóvir alafenamida manteniendo el tercer fármaco antirretroviral, se observaron aumentos respecto al valor basal en los parámetros lipídicos en ayunas de colesterol total, colesterol LDL directo y triglicéridos en el grupo emtricitabina/tenofóvir alafenamida comparado con la escasa variación en el grupo de emtricitabina/tenofóvir disoproxil fumarato (p = 0,009 para la diferencia entre los grupos en los cambios respecto al valor basal). En la semana 96 en ambos grupos de tratamiento se observó escasa variación respecto a los valores basales en la mediana de colesterol HDL y glucosa en ayunas, así como en el cociente de colesterol total en ayunas y colesterol HDL. Ninguno de estos cambios se consideró de interés clínico.

- **Parámetros metabólicos**  
El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.

- **Población pediátrica**  
La seguridad de emtricitabina y tenofóvir alafenamida fue evaluada a lo largo de 48 semanas en un ensayo clínico abierto en el que pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 de 12 a < 18 años de edad que nunca habían recibido tratamiento recibieron emtricitabina y tenofóvir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad de emtricitabina y tenofóvir alafenamida administrado con elvitegravir y cobicistat en 50 pacientes adolescentes fue similar al de los adultos.

- **Pacientes con insuficiencia renal**  
La seguridad de emtricitabina y tenofóvir alafenamida fue evaluada a lo largo de 48 semanas en un ensayo clínico abierto en el que pacientes infectados por el VIH-1 que o bien nunca habían recibido tratamiento, o bien eran pacientes suprimidos virológicamente, con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [eTFGC]: 30-69 ml/min) recibieron emtricitabina y tenofóvir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal.

- **Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB**  
La seguridad de emtricitabina y tenofóvir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofóvir alafenamida) fue evaluada en pacientes coinfectados por VIH/VHB que recibieron tratamiento para el VIH en un ensayo clínico abierto hasta la semana 48, en el que los pacientes cambiaron de una pauta antirretroviral (que incluía tenofóvir disoproxil fumarato) a elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofóvir alafenamida. Según estos datos limitados, el perfil de seguridad de emtricitabina y tenofóvir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija en pacientes coinfectados por VIH/VHB fue similar al de los pacientes monoinfectados por el VIH-1.

**SOBREDOSIFICACIÓN**  
En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis de emtricitabina/tenofóvir alafenamida consiste en medidas generales de apoyo, incluyendo la monitorización de las constantes vitales así como la observación del estado clínico del paciente.  
Emtricitabina se puede eliminar mediante hemodiálisis, que elimina aproximadamente el 30% de la dosis de emtricitabina en un periodo de diálisis de 3 horas iniciado en un plazo de 1,5 horas después de la administración de emtricitabina. Tenofóvir se elimina eficazmente mediante hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54%. Se desconoce si emtricitabina o tenofóvir se pueden eliminar con diálisis peritoneal.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:**  
Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.  
Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

**CONSERVACIÓN**  
Conservar en su envase original, a temperatura ambiente menor a 30 °C.

**PRESENTACIÓN**  
Emtricitabina/Tenofóvir Alafenamida se presenta en estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**  
"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.721

Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.  
Director Técnico: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Fecha de revisión última: 02/05/18

