

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Emtriva 200 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 200 mg de emtricitabina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cada cápsula consta de un cuerpo blanco opaco y de una tapa azul pálido opaco, de dimensiones 19,4 mm x 6,9 mm. Cada cápsula lleva la inscripción “200 mg” sobre la tapa y “GILEAD” y el logotipo corporativo en el cuerpo, grabado con tinta negra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Emtriva está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de adultos y niños de 4 meses de edad o mayores infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1).

Esta indicación se basa en estudios en pacientes no tratados previamente y en pacientes pretratados con control virológico estable. No se dispone de experiencia del uso de Emtriva en pacientes que están fracasando con su pauta de tratamiento actual o que han fracasado a múltiples pautas de tratamiento terapéuticas (ver sección 5.1).

Antes de decidir una pauta nueva de tratamiento en pacientes que han fracasado con una determinada pauta de tratamiento antirretroviral, debe prestarse especial atención a los patrones de mutación asociados a diferentes medicamentos y la historia terapéutica de cada paciente. Las pruebas de resistencia pueden ser útiles si se dispone de ellas.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el control de la infección por el VIH.

Posología

Las cápsulas duras de 200 mg de Emtriva se pueden administrar con alimentos o sin ellos.

Adultos: La dosis recomendada de Emtriva es de una cápsula dura de 200 mg por vía oral, una vez al día.

Si un paciente omite una dosis de Emtriva en el plazo de 12 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Emtriva lo antes posible, con alimentos o sin ellos, y continuar con su pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de Emtriva más de 12 horas y es casi la hora de su siguiente dosis, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Emtriva, debe tomar otra dosis. Si vomita más de 1 hora después de tomar Emtriva, no es necesario que tome otra dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: No hay datos de seguridad y eficacia disponibles para pacientes mayores de 65 años. Sin embargo, no debe requerirse ningún ajuste en la dosis diaria recomendada a menos que haya evidencia de insuficiencia renal.

Insuficiencia renal: Emtricitabina se elimina por excreción renal y la exposición a emtricitabina aumenta significativamente en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). Se requiere un ajuste de dosis o del intervalo de dosis en todo paciente con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min (ver sección 4.4).

La siguiente Tabla 1 muestra las pautas de ajuste del intervalo de dosis para las cápsulas duras de 200 mg de acuerdo con el grado de insuficiencia renal. La seguridad y eficacia de los ajustes del intervalo de dosis a cada 72 o 96 horas en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min no han sido clínicamente evaluadas. Por consiguiente, se recomienda una vigilancia estrecha de la respuesta clínica al tratamiento y de la función renal de estos pacientes (ver sección 4.4).

Se puede administrar Emtriva 10 mg/ml solución oral a pacientes con insuficiencia renal para conseguir una dosis diaria reducida de emtricitabina. Por favor, consulte la Ficha Técnica de Emtriva 10 mg/ml solución oral.

Tabla 1: Pautas de intervalo entre dosis para cápsulas duras de 200 mg ajustadas según aclaramiento de creatinina

	Aclaramiento de creatinina (ml/min)		
	≥ 30	15-29	< 15 (anéfrico funcional, requiriendo hemodiálisis intermitente)*
Intervalo entre dosis recomendado para cápsulas duras de 200 mg	Una cápsula dura de 200 mg cada 24 horas	Una cápsula dura de 200 mg cada 72 horas	Una cápsula dura de 200 mg cada 96 horas

* Se parte del supuesto de tres sesiones semanales de hemodiálisis, cada una de 3 horas comenzando como mínimo 12 horas después de la administración de la última dosis de emtricitabina.

Pacientes con enfermedad renal en estado terminal sometidos a otras formas de diálisis como diálisis peritoneal ambulatoria no han sido estudiados y no se pueden efectuar recomendaciones de dosis.

Insuficiencia hepática: No se dispone de datos para efectuar recomendaciones de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, basándose en el metabolismo mínimo de emtricitabina y la vía de eliminación renal, es poco probable que se requiera un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Si se interrumpe el tratamiento con Emtriva, se debe efectuar un seguimiento estrecho en los pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B (VHB), para descartar un empeoramiento de la hepatitis (ver sección 4.4).

Población pediátrica: La dosis recomendada de Emtriva para niños de 4 meses o mayores y adolescentes de hasta 18 años con un peso como mínimo de 33 kg que pueden tragar las cápsulas duras es de una cápsula dura de 200 mg por vía oral, una vez al día.

No hay datos relativos a la eficacia y solo se dispone de datos limitados relativos a la seguridad de emtricitabina en lactantes menores de 4 meses. Por ese motivo, no se recomienda el uso de Emtriva en menores de 4 meses (para datos farmacocinéticos en este grupo de edad, ver sección 5.2).

No hay datos disponibles para efectuar recomendaciones de dosis en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Forma de administración

Emtriva 200 mg cápsulas duras se debe tomar una vez al día, por vía oral, con alimentos o sin ellos.

Emtriva también se presenta en solución oral de 10 mg/ml para uso por lactantes de 4 meses o más, niños y pacientes que no puedan tragar las cápsulas duras y pacientes con insuficiencia renal. Por favor, consulte la Ficha Técnica de Emtriva 10 mg/ml solución oral. Debido a la diferente biodisponibilidad entre la cápsula dura y la solución oral de emtricitabina, 240 mg de emtricitabina administrada como solución oral debe proporcionar niveles plasmáticos similares a los observados después de la administración de una cápsula dura de 200 mg de emtricitabina (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

No se recomienda emtricitabina en monoterapia para tratar la infección por el VIH. Debe ser usada en combinación con otros antirretrovirales. Por favor, consultar también las Fichas Técnicas de los demás antirretrovirales utilizados en las pautas de tratamiento de combinación.

Coadministración de otros medicamentos

Emtriva no se debe tomar con otros medicamentos que contengan emtricitabina o con medicamentos que contengan lamivudina.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban emtricitabina o cualquier otro antirretroviral pueden continuar desarrollando 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.

Función renal

Emtricitabina se elimina principalmente por el riñón a través de filtración glomerular y secreción tubular activa. La exposición a emtricitabina de los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) que reciben dosis diarias de 200 mg, en una cápsula dura o 240 mg como solución oral puede aumentar marcadamente. Por eso, se requiere o ajustar el intervalo de dosis (si se usa Emtriva 200 mg cápsulas duras) o reducir la dosis diaria de emtricitabina (si se usa Emtriva 10 mg/ml solución oral) en todo paciente con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min. La seguridad y eficacia de las pautas para el ajuste del intervalo de dosis indicadas en la sección 4.2 están basadas en los datos y modelos farmacocinéticos de una dosis simple y no han sido clínicamente evaluadas. Por lo tanto, se recomienda una vigilancia estrecha de la respuesta clínica al tratamiento y de la función renal de los pacientes tratados con intervalos de dosis prolongados de emtricitabina (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Se debe tener precaución cuando se coadministra emtricitabina con otros medicamentos que son eliminados por secreción tubular activa dado que la coadministración puede aumentar las concentraciones séricas de emtricitabina o del otro medicamento debido a la competición que se establece por esta vía de eliminación (ver sección 4.5).

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 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 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.

Función hepática

Los pacientes con alteraciones previas de la función hepática, incluyendo hepatitis crónica activa, suelen mostrar más anomalías de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deberían ser controlados según la práctica habitual. Los pacientes con hepatitis B o C crónica, en TARC presentan más riesgo de padecer acontecimientos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales. En caso de terapia antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor consulte las Fichas Técnicas de estos medicamentos.

Si hay pruebas de una agudización de la enfermedad hepática de estos pacientes, debe considerarse la interrupción o discontinuación del tratamiento.

Pacientes coinfectados por el VHB

Emtricitabina es activa *in vitro* frente al VHB. Sin embargo, existen datos limitados acerca de la eficacia y seguridad de emtricitabina (una cápsula dura de 200 mg una vez al día) en pacientes coinfectados por el VIH y VHB. El uso de emtricitabina en pacientes con HVB crónica induce el mismo patrón de mutación en la secuencia YMDD que se observó en el tratamiento con lamivudina. La mutación confiere resistencia tanto a emtricitabina como a lamivudina.

Hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento con emtricitabina en pacientes coinfectados por el VIH y el VHB para descartar una agudización de la hepatitis. Se ha descrito este tipo de brotes tras interrumpir el tratamiento con emtricitabina en pacientes infectados por el VHB sin infección concomitante por VIH y se reconocen principalmente por la elevación sérica de la aminotransferasa de alanina (ALT) y por el resurgir del ADN del VHB. En algunos de estos pacientes, la reactivación del VHB fue asociada con enfermedad hepática más grave, incluyendo descompensación y fallo hepático. No hay suficientes evidencias para determinar si la reiniciación con emtricitabina altera el curso de la agudización postratamiento de la hepatitis. En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda interrumpir el tratamiento ya que las exacerbaciones de la hepatitis post-tratamiento pueden provocar una descompensación hepática.

Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*

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 disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in 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 deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen: 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 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.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la TARV, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Pacientes de edad avanzada

Emtriva no se ha estudiado en pacientes mayores de 65 años de edad. En los pacientes de edad avanzada es más probable que tengan la función renal disminuida, por tanto se debe tener precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada con Emtriva.

Población pediátrica

Además de las reacciones adversas experimentadas por adultos, anemia y discromía (hiperpigmentación de la piel) ocurrieron más frecuentemente en ensayos clínicos que incluían pacientes pediátricos infectados de VIH (ver sección 4.8).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Emtricitabina no inhibe *in vitro* el metabolismo mediado por cualquiera de las siguientes isoformas del CYP450 humanas: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Emtricitabina tampoco inhibe la enzima responsable de la glucuronización. En base a los datos de estos experimentos *in vitro* y las vías conocidas de eliminación de emtricitabina, la probabilidad de que emtricitabina presente interacciones mediadas por el CYP450 con otros medicamentos es baja.

No hay interacciones clínicamente relevantes cuando se coadministra emtricitabina con indinavir, zidovudina, estavudina, famciclovir o tenofovir disoproxil fumarato.

Emtricitabina se excreta fundamentalmente a través de filtración glomerular y secreción tubular activa. Con la salvedad del famciclovir y del tenofovir disoproxil fumarato, no se ha evaluado el efecto de la coadministración de emtricitabina con medicamentos que se excretan por vía renal o con otros medicamentos que alteren la función renal. La coadministración de emtricitabina con medicamentos que se eliminan por secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de emtricitabina o del otro medicamento debido a la competición que se entabla por esta vía de eliminación.

No hay experiencia clínica por ahora sobre la coadministración de análogos de citidina. Por eso, el uso de emtricitabina en combinación con lamivudina para tratar la infección por el VIH no puede ser recomendado por el momento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos entre 300 y 1.000 embarazos) que indican que no se producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal asociadas con emtricitabina. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. En casos necesarios, se puede considerar el uso de emtricitabina durante el embarazo.

Lactancia

Se ha observado que la emtricitabina se excreta en la leche materna. No hay datos suficientes sobre los efectos de la emtricitabina en recién nacidos/lactantes. Por tanto, Emtriva 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. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de emtricitabina en términos de 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, se debe informar a los pacientes que se han descrito mareos durante el tratamiento con emtricitabina.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos de adultos infectados por VIH, las reacciones adversas para emtricitabina que ocurrieron más frecuentemente fueron diarrea (14,0%), dolor de cabeza (10,2%), elevación de la creatinquinasa (10,2%) y náuseas (10,0%). Además de las reacciones adversas notificadas en adultos, anemia (9,5%) y discromía (hiperpigmentación de la piel) (31,8%) ocurrieron más frecuentemente en ensayos clínicos que incluían pacientes pediátricos infectados de VIH.

La interrupción del tratamiento con Emtriva en pacientes coinfectados con VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis (ver sección 4.4).

Resumen tabulado de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas procedentes de datos de estudios clínicos se basa en la experiencia de tres estudios en adultos (n = 1.479) y tres estudios pediátricos (n = 169). En los estudios en adultos, 1.039 pacientes no tratados previamente y 440 pacientes pretratados recibieron emtricitabina (n = 814) o el medicamento comparador (n = 665) durante 48 semanas en combinación con otros antirretrovirales.

Seguidamente, en la Tabla 2, se enumeran, ordenadas por órganos y aparatos y por su frecuencia, las reacciones adversas con sospecha (o al menos posibilidad) de estar relacionadas con el tratamiento en adultos, a partir de la experiencia en ensayos clínicos y poscomercialización. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 2: Resumen tabulado de reacciones adversas asociadas con emtricitabina a partir de la experiencia en estudios clínicos y poscomercialización

Frecuencia	Emtricitabina
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i>	
Frecuente:	neutropenia
Poco frecuente:	anemia ²
<i>Trastornos del sistema inmunológico:</i>	
Frecuente:	reacción alérgica
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i>	
Frecuente:	hipertrigliceridemia, hiperglucemia
<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	
Frecuente:	insomnio, pesadillas

Frecuencia	Emtricitabina
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Muy frecuente:	cefalea
Frecuente:	mareos
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Muy frecuente:	diarrea, náuseas
Frecuente:	elevación de amilasa incluyendo elevación de amilasa pancreática, elevación de lipasa sérica, vómitos, dolor abdominal, dispepsia
<i>Trastornos hepato biliares:</i>	
Frecuente:	elevación sérica de la aspartato aminotransferasa (AST) y/o elevación sérica de la ALT, hiperbilirrubinemia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Frecuente:	erupción vesiculobulosa, erupción pustular, erupción maculopapular, exantema, prurito, urticaria, discromía (hiperpigmentación de la piel) ^{1,2}
Poco frecuente:	angioedema ³
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>	
Muy frecuente:	elevación de la creatinquinasa
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	
Frecuente:	dolor, astenia

¹ Para más detalles, ver sección 4.8, Descripción de las reacciones adversas seleccionadas.

² Cuando se administró emtricitabina a pacientes pediátricos (ver sección 4.8, Población pediátrica), la anemia fue frecuente y la discromía (hiperpigmentación de la piel) fue muy frecuente.

³ Esta reacción adversa que fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización, no se observó en los ensayos clínicos en adultos, aleatorizados, controlados, o en ensayos clínicos de VIH pediátricos, de emtricitabina. La categoría de frecuencia de poco frecuente se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a emtricitabina en estos estudios clínicos (n = 1.563).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Discromía cutánea (hiperpigmentación): El cambio de color de la piel, manifestado por hiperpigmentación principalmente en las palmas y/o plantas, fue generalmente leve, asintomático y de poca significación clínica. El mecanismo es desconocido.

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

Síndrome de Reconstitución Inmune: Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta 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 en pacientes pediátricos a partir de los datos de los estudios clínicos se basa en la experiencia en tres estudios pediátricos (n = 169) con no tratados previamente (n = 123) y anteriormente tratados (n = 46) donde los pacientes pediátricos infectados por VIH de edades comprendidas entre 4 meses y 18 años, fueron tratados con emtricitabina en combinación con otros antirretrovirales.

Además de las reacciones adversas notificadas en adultos (ver sección 4.8, *Resumen tabulado de reacciones adversas*), en pacientes pediátricos se observaron más frecuentemente las siguientes reacciones adversas: la anemia fue frecuente (9,5%) y la discromía (hiperpigmentación de la piel) fue muy frecuente (31,8%) en pacientes pediátricos.

Otra(s) población(es) especial(es)

Pacientes de edad avanzada: Emtriva no se ha estudiado en pacientes mayores de 65 años de edad. En los pacientes de edad avanzada es más probable que tengan la función renal disminuida, por tanto debe tenerse precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada con Emtriva (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia renal: Emtricitabina se elimina por excreción renal y la exposición a emtricitabina aumenta significativamente en pacientes con insuficiencia renal. Se requiere un ajuste de dosis o del intervalo de dosis en todo paciente con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2).

Pacientes coinfectados por VIH/VHB: El perfil de las reacciones adversas de los pacientes coinfectados con el VHB es similar al observado en los pacientes infectados por el VIH sin coinfección con el VHB. No obstante, como cabe esperar de esta población, la AST y la ALT se elevaron más frecuentemente que entre la población general infectada por el VIH.

Exacerbaciones de la hepatitis tras la interrupción del tratamiento: En pacientes infectados por VIH coinfectados con VHB, pueden ocurrir exacerbaciones de la hepatitis tras interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

La administración de emtricitabina, en dosis de hasta 1.200 mg, se ha asociado con las reacciones adversas enumeradas más arriba (ver sección 4.8).

Si ocurre una sobredosis, se vigilarán los signos de intoxicación del paciente y se aplicará el tratamiento habitual de soporte, según sea necesario.

Hasta un 30% de la dosis de emtricitabina se puede eliminar con la hemodiálisis. Se desconoce si emtricitabina se elimina con diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa, código ATC: J05AF09

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Emtricitabina es un análogo sintético del nucleósido citidina con actividad específica sobre el VIH-1, el VIH-2 y el VHB.

Emtricitabina se fosforila por medio de enzimas celulares a la forma 5'-trifosfato de emtricitabina, que es un inhibidor competitivo de la transcriptasa inversa del VIH-1, produciendo una interrupción de la cadena de ADN. Emtricitabina es un inhibidor débil de las polimerasas α , β y ϵ del ADN de los mamíferos y de la polimerasa γ del ADN mitocondrial.

Emtricitabina no mostró citotoxicidad para las células mononucleares de sangre periférica (PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*), las líneas establecidas de linfocitos y monocitos-macrófagos y las células precursoras de la médula ósea *in vitro*. No hubo ninguna evidencia de toxicidad mitocondrial *in vitro* o *in vivo*.

Actividad antiviral in vitro: El 50% de la concentración inhibitoria (IC_{50}) de la emtricitabina frente a las cepas clínicas y de laboratorio de VIH-1 oscilaba entre 0,0013 y 0,5 $\mu\text{mol/l}$. Se han observado que se producen efectos sinérgicos en estudios de combinación de emtricitabina con inhibidores de la proteasa (IP), nucleósidos, análogos de nucleótidos y no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH. La mayoría de estas combinaciones no ha sido objeto de estudio en humanos.

Cuando se examina su actividad frente a cepas de laboratorio del VHB, el valor de IC_{50} para emtricitabina fluctúa en el intervalo de 0,01 a 0,04 $\mu\text{mol/l}$.

Resistencia: La resistencia del VIH-1 a emtricitabina surge como consecuencia de cambios del codón 184 que determinan la sustitución de la metionina por valina (se ha observado también isoleucina como producto intermedio) en la transcriptasa inversa del VIH. Esta mutación del VIH-1 se ha observado *in vitro* y en pacientes infectados por el VIH-1.

Los virus resistentes a emtricitabina manifestaron resistencia cruzada a lamivudina, pero conservaron la sensibilidad frente a otros nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (ITIAN) (zidovudina, estavudina, tenofovir, abacavir y didanosina), todos los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) y todos los IP. Los virus resistentes a zidovudina, didanosina y ITINN conservaron su sensibilidad a emtricitabina ($IC_{50} = 0,002 \mu\text{mol/l}$ a $0,08 \mu\text{mol/l}$).

Eficacia clínica y seguridad

Se ha demostrado que la combinación de emtricitabina con otros antirretrovirales, incluidos los análogos de nucleósidos, los no análogos de nucleósidos y los IP, resulta eficaz para tratar la infección por el VIH en pacientes no tratados previamente y pretratados con control virológico estable. No hay experiencia sobre el uso de emtricitabina en pacientes que están fracasando con su pauta de tratamiento actual o que han fracasado a múltiples pautas de tratamiento terapéuticas.

En pacientes adultos no tratados previamente, emtricitabina fue significativamente superior a estavudina cuando ambos medicamentos se tomaron en combinación con didanosina y efavirenz a lo largo de 48 semanas de tratamiento. El análisis fenotípico no reveló ninguna variación significativa en la sensibilidad a emtricitabina salvo que se hubiera desarrollado la mutación M184V/I.

En adultos pretratados y virológicamente estables, emtricitabina, combinada con un ITIAN (estavudina o zidovudina) y un IP o un ITINN demostró no ser inferior a lamivudina con respecto al porcentaje de respuesta (< 400 copias/ml) después de 48 semanas (77% emtricitabina, 82% lamivudina). Además, en un segundo estudio, adultos pretratados en tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) con IP fueron randomizados a recibir una pauta de tratamiento que contenía emtricitabina una vez al día o a continuar con su pauta de tratamiento TARGA con IP. Después de 48 semanas de tratamiento la pauta de tratamiento con emtricitabina demostró una proporción equivalente de pacientes con ARN del VIH < 400 copias/ml (94% emtricitabina *versus* 92%) y un porcentaje mayor de pacientes con ARN del VIH < 50 copias/ml (95% emtricitabina *versus* 87%) comparado con los pacientes que siguieron con su pauta de tratamiento TARGA con IP.

Población pediátrica

En lactantes y niños mayores de 4 meses, la mayoría alcanzó o mantuvo una supresión completa del ARN del VIH-1 en el plasma a lo largo de 48 semanas (el 89% alcanzaron ≤ 400 copias/ml y el 77% alcanzaron ≤ 50 copias/ml).

No se dispone de experiencia con el uso de emtricitabina en lactantes menores de 4 meses.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Emtricitabina se absorbe de forma rápida y extensa después de su administración oral; la concentración plasmática máxima tiene lugar 1 a 2 horas después de la toma. Las concentraciones máximas estacionarias (C_{max}) de emtricitabina en el plasma, las concentraciones mínimas (C_{min}) y el

área bajo la curva de la concentración plasmática a lo largo de 24 horas (AUC) fueron de $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$, $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$ y $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ respectivamente, en 20 sujetos infectados por el VIH y tratados con una cápsula dura de 200 mg de emtricitabina al día. Las concentraciones plasmáticas mínimas estacionarias alcanzaron valores casi cuatro veces mayores que la IC_{90} *in vitro* de la actividad anti-VIH.

La biodisponibilidad absoluta de emtricitabina como Emtriva en cápsulas duras de 200 mg se estimó en un 93% y la biodisponibilidad absoluta como Emtriva en solución oral de 10 mg/ml se estimó en un 75%.

En un estudio piloto en niños y en un estudio definitivo de bioequivalencia en adultos, Emtriva en solución oral de 10 mg/ml mostró aproximadamente un 80% de la biodisponibilidad de Emtriva 200 mg en cápsulas duras. Se desconoce la razón de esta diferencia. Debido a la diferencia en la biodisponibilidad, 240 mg de emtricitabina administrada como solución oral debería proporcionar los mismos niveles plasmáticos que los observados después de la administración de una cápsula dura de 200 mg de emtricitabina. Por tanto, los niños que pesen como mínimo 33 kg pueden tomar o una cápsula dura de 200 mg al día o una dosis máxima de solución oral de 240 mg (24 ml), una vez al día.

La administración de Emtriva, en cápsulas duras de 200 mg, junto con una comida rica en grasas o la administración de Emtriva en solución oral de 10 mg/ml con una comida tanto pobre como rica en grasas no afectó la exposición sistémica ($\text{AUC}_{0-\infty}$) de emtricitabina; así pues, Emtriva, en cápsulas duras de 200 mg y Emtriva en solución oral de 10 mg/ml se pueden administrar con alimentos o sin ellos.

Distribución

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 $\mu\text{g/ml}$. La relación entre las concentraciones plasmática y sanguínea medias fue aproximadamente de 1,0 y la relación entre las concentraciones seminal y plasmática medias fue aproximadamente de 4,0.

El volumen aparente de distribución, tras la administración intravenosa de emtricitabina, fue de $1,4 \pm 0,3 \text{ l/kg}$, es decir, emtricitabina se distribuye ampliamente por los compartimientos intra y extracelular del organismo.

Biotransformación

Emtricitabina se metaboliza poco. La biotransformación de emtricitabina comprende la oxidación del radical tiólico, para dar los diastereoisómeros 3'-sulfóxido (aproximadamente el 9% de la dosis), y la conjugación con el ácido glucurónico, para formar el 2'-O-glucurónido (aproximadamente el 4% de la dosis).

Emtricitabina no inhibió el metabolismo farmacológico *in vitro* mediado por las isoenzimas siguientes del CYP450 humano: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4.

De forma análoga, 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 (aprox. 86%) y en heces (aprox. 14%). El 13% de la dosis de emtricitabina se recoge en la orina en forma de tres metabolitos. El aclaramiento sistémico de emtricitabina alcanza un promedio de 307 ml/min (4,03 ml/min/kg) por término medio. Después de la administración oral de la emtricitabina, su vida media de eliminación es aproximadamente de 10 horas.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de emtricitabina es proporcional a la dosis en el intervalo posológico de 25 a 200 mg cuando se administran dosis únicas o múltiples.

Farmacocinética intracelular: En un estudio clínico, la vida media intracelular del trifosfato de emtricitabina en las PBMC fue de 39 horas. Los valores intracelulares del trifosfato aumentaron con la dosis, pero alcanzaron una meseta con las dosis de 200 mg o superiores.

Adultos con insuficiencia renal

Los parámetros farmacocinéticos se determinaron después de administrar una dosis única de 200 mg de cápsulas duras de emtricitabina a 30 sujetos no infectados por el VIH que presentaban insuficiencia renal en grado variable. Los sujetos fueron agrupados de acuerdo con el aclaramiento basal de creatinina (> 80 ml/min como función normal; 50-80 ml/min como insuficiencia leve; 30-49 ml/min como insuficiencia moderada; < 30 ml/min como insuficiencia grave < 15 ml/min como anefria funcional, requiriendo hemodiálisis).

La exposición sistémica a emtricitabina (media \pm la desviación estándar) aumentó de $11,8 \pm 2,9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ en sujetos con una función renal normal a $19,9 \pm 1,1$, $25,0 \pm 5,7$ y $34,0 \pm 2,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, respectivamente.

En pacientes con enfermedad renal terminal, sometidos a hemodiálisis, se recuperó casi el 30% de la dosis de emtricitabina en el dializado obtenido durante una sesión de tres horas; esta sesión dio comienzo en la hora y media posterior a la toma de emtricitabina (caudal sanguíneo de 400 ml/min y caudal del dializado de aproximadamente 600 ml/min).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado 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 las personas infectadas por el VIH.

Edad

No se dispone de ningún dato farmacocinético en pacientes de edad avanzada (de más de 65 años).

Sexo

Aunque la C_{max} y la C_{min} medias fueron aproximadamente un 20% mayores y la AUC media fue un 16% mayor en mujeres que en hombres, esta diferencia no se considera clínicamente significativa.

Etnia

No se ha identificado ninguna diferencia farmacocinética clínicamente relevante en relación con la etnia.

Población pediátrica

En general, la farmacocinética de emtricitabina en lactantes, niños y adolescentes (de 4 meses hasta 18 años) se parece a la de los adultos.

La AUC media en 77 lactantes, niños y adolescentes que recibieron 6 mg/kg de emtricitabina una vez al día en solución oral o 200 mg de emtricitabina en cápsulas duras una vez al día fue similar a la AUC media de 10 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ en 20 adultos que recibieron 200 mg de emtricitabina en cápsulas duras una vez al día.

En un estudio abierto, no comparativo, se obtuvieron datos de farmacocinética de 20 neonatos de madres infectadas por VIH que recibieron dos ciclos de 4 días de emtricitabina solución oral, entre la primera semana de vida y los 3 meses de edad a dosis de 3 mg/kg una vez al día. Esta dosis es la mitad de la aprobada para lactantes de 4 meses o mayores (6 mg/kg). El aclaramiento corporal total en estado estacionario (CL/F) aumentó con la edad durante un periodo de 3 meses con el correspondiente descenso en el AUC. La exposición de emtricitabina (AUC) en lactantes de hasta 3 meses de edad que recibieron 3 mg/kg de emtricitabina una vez al día fue similar a la que se observó usando dosis diarias de 6 mg/kg en adultos infectados por VIH y en niños de 4 meses y mayores.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Crospovidona

Estearato de magnesio (E572)

Celulosa microcristalina (E460)

Povidona (E1201).

Cubierta de la cápsula

Gelatina

Indigotina (E132)

Dióxido de titanio (E171).

Tinta de impresión con

Óxido de hierro negro (E172)

Goma laca (E904)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Frasco

4 años

Blíster

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con un cierre de seguridad de polipropileno a prueba de niños que contiene 30 cápsulas duras.

Blísteres fabricados con policlorotrifluoretileno (PCTFE) / polietileno (PE) / cloruro de polivinilo (PVC) / aluminio. Cada blíster contiene 30 cápsulas duras.

Tamaño del envase: 30 cápsulas duras.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/261/001
EU/1/03/261/002

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

Fecha de la primera autorización: 24/Octubre/2003
Fecha de la última renovación: 22/Septiembre/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.