

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Truvada comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de emtricitabina y 245 mg de tenofovir disoproxil (equivalente a 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato ó 136 mg de tenofovir).

Lista de excipientes, ver epígrafe 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película, de color azul, en forma de cápsula, marcado en una de las caras con “GILEAD” y en la otra con “701”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Truvada es una combinación a dosis fija de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. Está indicado en la terapia de combinación antirretroviral para el tratamiento de adultos infectados por el VIH-1.

La demostración del beneficio de la combinación de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato en la terapia antirretroviral se basa exclusivamente en los estudios realizados en pacientes *naive* (ver 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Adultos: La dosis recomendada de Truvada es de un comprimido, tomado por vía oral, una vez al día. Para optimizar la absorción de tenofovir, se recomienda que Truvada sea tomado con alimentos. Incluso una comida ligera mejora la absorción de tenofovir desde el comprimido de combinación (ver 5.2).

En caso de que esté indicada la discontinuación del tratamiento con uno de los componentes de Truvada, o donde sea necesaria una modificación de la dosis, están disponibles preparaciones separadas de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. Consultar la Ficha Técnica de estos medicamentos.

Niños y adolescentes: No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Truvada en pacientes menores de 18 años. Por tanto, no debe administrarse Truvada a niños o adolescentes.

Ancianos: No hay datos disponibles en base a los cuales hacer una recomendación de la dosis en pacientes mayores de 65 años. Sin embargo, no debería ser requerido ningún ajuste en la dosis diaria recomendada para adultos a menos que haya evidencia de insuficiencia renal.

Insuficiencia renal: La exposición a emtricitabina y tenofovir puede aumentarse significativamente cuando se administra Truvada a pacientes con insuficiencia renal moderada o grave ya que emtricitabina y tenofovir se eliminan principalmente por excreción renal. Se requiere un ajuste del intervalo de dosis de Truvada en pacientes con una insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min), como se detalla a continuación.

	Aclaramiento de creatinina (ml/min)*	
	≥ 50	30–49
Intervalo recomendado de Dosificación	Cada 24 horas	Cada 48 horas

* Calculado usando el peso ideal (no graso)

La seguridad y eficacia de estas pautas para el ajuste del intervalo de dosis no han sido clínicamente evaluadas. Por lo tanto, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal debe ser cuidadosamente monitorizada en estos pacientes (ver 4.4 y 5.2).

Truvada no está recomendado para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y en pacientes que requieren hemodiálisis, ya que no pueden conseguirse unas adecuadas reducciones de dosis con el comprimido de combinación.

Alteración hepática: La farmacocinética de Truvada y emtricitabina no ha sido estudiada en pacientes con alteración hepática. La farmacocinética de tenofovir ha sido estudiada en pacientes con alteración hepática y no se requiere ajuste de dosis de tenofovir disoproxil fumarato en estos pacientes. Basándose en el metabolismo hepático mínimo y la vía de eliminación renal de emtricitabina, es poco probable que se requiera un ajuste de dosis de Truvada en pacientes con alteración hepática (ver 4.4 y 5.2).

Forma de administración

Si los pacientes tienen dificultad para tragar, Truvada puede deshacerse en aproximadamente 100 ml de agua, zumo de naranja o zumo de uva y tomarse inmediatamente.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a emtricitabina, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato, o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Truvada no debe administrarse concomitantemente con otros fármacos que contengan emtricitabina, tenofovir disoproxil (en forma de fumarato), u otros análogos de citidina como lamivudina y zalcitabina (ver 4.5).

Triple terapia con análogos de nucleósidos: Se ha comunicado una alta tasa de fallos virológicos y de aparición de resistencias en una fase temprana cuando tenofovir disoproxil fumarato se combinó con lamivudina y abacavir y también con lamivudina y didanosina en regímenes de administración de una vez al día. Hay una estrecha similitud estructural entre lamivudina y emtricitabina y hay similitudes en la farmacocinética y farmacodinamia de estos dos agentes. Por tanto, pueden observarse los mismos problemas si Truvada se administra con un tercer análogo de nucleósido.

Los pacientes que reciban Truvada 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.

Se advertirá a los pacientes que no se ha demostrado que las terapias antirretrovirales, incluido Truvada, prevengan el riesgo de transmisión de VIH a otros por contacto sexual o contaminación sanguínea. Se deberán seguir tomando las precauciones apropiadas.

Truvada contiene lactosa monohidrato. En consecuencia, pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa, o mala absorción de glucosa-galactosa, no deberían tomar este fármaco.

Alteración renal: Emtricitabina y Tenofovir se eliminan principalmente por el riñón mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. La exposición a emtricitabina y tenofovir puede verse incrementada significativamente en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. Por lo tanto, se requiere un ajuste de intervalo de dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min (ver 5.2). La seguridad y eficacia de Truvada en pacientes con alteración renal no han sido establecidas. Hay que monitorizar cuidadosamente los signos de toxicidad, como el deterioro de la función renal, así como los cambios en la carga viral en pacientes con alteración renal previa, una vez se ha comenzado a administrar Truvada durante intervalos de dosificación prolongados. Truvada no está recomendado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min o pacientes que requieren hemodiálisis, ya que las modificaciones de dosis requeridas para emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato no pueden obtenerse con Truvada (ver 4.2).

En la práctica clínica con el uso de tenofovir disoproxil fumarato, se han descrito acontecimientos renales, que pueden incluir hipofosfatemia (ver 4.8).

Se recomienda la cuidadosa monitorización de la función renal (creatinina sérica y fosfato sérico) antes del tratamiento con Truvada, cada cuatro semanas durante el primer año, y después cada tres meses. En pacientes con una historia clínica de disfunción renal, o en pacientes que están en riesgo de padecer disfunción renal, se debería considerar monitorizar la función renal con mayor frecuencia.

La evaluación de la función renal ha de repetirse tras una semana, incluyendo niveles de concentración de glucosa, potasio y glucosa en orina (ver 4.8, tubulopatía proximal), y ajustarse el intervalo de dosis de Truvada, si el valor del fosfato sérico es < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye a < 50 ml/min (ver 4.2). Debería considerarse también la interrupción del tratamiento con Truvada en pacientes con una disminución del aclaramiento de creatinina a < 50 ml/min o disminución del fosfato sérico a < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

Debe evitarse el uso de Truvada con el uso concomitante o reciente de fármacos nefrotóxicos (ver 4.5).

Debe evitarse la administración de Truvada en pacientes pretratados infectados con cepas de VIH-1 portadoras de la mutación K65R (ver 5.1).

En un ensayo clínico controlado a 144 semanas que comparaba tenofovir disoproxil fumarato con estavudina en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes *naive*, se observó una pequeña disminución en la densidad mineral ósea de la cadera y de la columna vertebral en ambos grupos de tratamiento. En el grupo tratado con tenofovir disoproxil fumarato la disminución de la densidad mineral ósea de la columna vertebral y los cambios en biomarcadores óseos desde el valor basal fue significativamente mayor a las 144 semanas. La disminución en la densidad mineral ósea de la cadera fue significativamente mayor en este grupo hasta la semana 96. Sin embargo, no hubo mayor riesgo de fracturas o evidencia de anomalías óseas clínicamente relevantes después de 144 semanas. Si hay sospechas de anomalías óseas se debe realizar la consulta adecuada.

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.

Los médicos deben consultar las guías actuales de tratamiento del VIH para un manejo óptimo de la infección del VIH en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B (VHB).

En caso de terapia antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor consulte las Fichas Técnicas de estos medicamentos.

La seguridad y eficacia de Truvada no han sido establecidas para el tratamiento de la infección crónica por VHB. Emtricitabina y tenofovir individualmente y en combinación han mostrado actividad frente a VHB en estudios farmacodinámicos (ver 5.1). La limitada experiencia clínica sugiere que emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato tienen actividad anti-VHB cuando se utilizan en terapia de combinación antirretroviral para controlar la infección por VIH.

Se han descrito agudizaciones de la hepatitis en pacientes tras interrumpir el tratamiento con emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato. En pacientes coinfectados por el VIH y el VHB hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento con Truvada.

Enfermedad hepática: La seguridad y eficacia de Truvada no han sido establecidas en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes. La farmacocinética de Truvada y emtricitabina no han sido estudiadas en pacientes con alteraciones hepáticas. La farmacocinética de tenofovir ha sido estudiada en pacientes con alteración hepática y no se requiere ajuste de dosis en estos pacientes. Tomando como base el metabolismo hepático mínimo y la vía de eliminación de emtricitabina, es poco probable que se requiera un ajuste de dosis para Truvada en pacientes con alteración hepática (ver 5.2).

Pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deberían 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 discontinuación del tratamiento.

Acidosis láctica: Se ha descrito acidosis láctica, asociada habitualmente a esteatosis hepática, con el uso de análogos de los nucleósidos. Los primeros síntomas (hiperlactacidemia sintomática) consisten en manifestaciones digestivas benignas (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar inespecífico, pérdida del apetito, adelgazamiento, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síntomas neurológicos (incluida debilidad motora). La acidosis láctica tiene una elevada mortalidad y puede asociarse con pancreatitis, fracaso hepático o fracaso renal. En general, la acidosis láctica tiene lugar al cabo de unos meses de tratamiento.

El tratamiento con análogos de nucleósidos debe interrumpirse en caso de hiperlactacidemia sintomática y de acidosis metabólica/ láctica, hepatomegalia progresiva o incremento rápido de los valores de las aminotransferasas.

Se recomienda precaución en la administración de análogos de nucleósidos en pacientes (sobre todo mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos para hepatopatía y esteatosis hepática (incluidos algunos medicamentos y alcohol). Los pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden presentar un especial riesgo.

Los pacientes con mayor riesgo deberían ser controlados estrechamente.

Lipodistrofia: La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto

como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa y entre lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo, tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de signos físicos de redistribución de grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de glucosa en sangre y de lípidos en suero, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado (ver 4.8).

Tenofovir está estructuralmente relacionado a los análogos de nucleósidos por lo que el riesgo de lipodistrofia no puede ser excluido. Sin embargo, los datos clínicos a 144 semanas en pacientes *naive* indican que el riesgo de lipodistrofia fue menor con tenofovir disoproxil fumarato que con estavudina cuando fue administrado con lamivudina y efavirenz.

Disfunción mitocondrial: Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleósido y nucleótido causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósido. Los principales acontecimientos adversos notificados son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactacidemia, hiperlipasemia). Estos acontecimientos son a menudo transitorios. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleósido o nucleótido, incluso los niños VIH negativo, deben someterse a un seguimiento clínico y de laboratorio, y en caso de signos o síntomas relevantes debe ser minuciosamente investigada una posible disfunción mitocondrial. 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 terapia antirretroviral combinada 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 terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina lo que puede aumentar el riesgo de aparición de acontecimientos adversos relacionados con didanosina (ver 4.5). Se han notificado casos raros de pancreatitis y acidosis láctica, algunos de ellos fatales.

Se ha probado una dosis reducida de didanosina (250 mg) para evitar una sobre-exposición de didanosina en caso de administración concomitante con tenofovir disoproxil fumarato, pero esto ha sido asociado con informes sobre fallo virológico alto y de aparición de resistencias en estadios tempranos en varias combinaciones probadas. Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina, especialmente en pacientes con carga viral alta y con recuento de células CD4 bajo. Si esta combinación se juzga estrictamente necesaria, la eficacia y la aparición de acontecimientos adversos relacionados con didanosina deben ser cuidadosamente vigiladas en estos pacientes.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Interacciones relevantes para emtricitabina:

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.

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

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 se sabe que alteran la función renal. La coadministración de Truvada con medicamentos que se eliminan por secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de emtricitabina o del otro medicamento coadministrado debido a la competición que se entabla por esta vía de eliminación.

No hay experiencia clínica sobre la coadministración de emtricitabina y análogos de citidina. Por eso, no debería administrarse Truvada en combinación con lamivudina o zalcitabina para tratar la infección por el VIH (ver 4.4).

Interacciones relevantes para tenofovir:

La coadministración de lamivudina, indinavir, y efavirenz con tenofovir disoproxil fumarato no evidenció ninguna interacción.

Cuando se administró tenofovir disoproxil fumarato con lopinavir/ritonavir, no se observó ningún cambio en la farmacocinética de lopinavir y ritonavir. El AUC de tenofovir aumentó aproximadamente un 30% cuando se administró tenofovir disoproxil fumarato con lopinavir/ritonavir.

Cuando se administraron cápsulas gastroresistentes de didanosina 2 horas antes o a la vez que tenofovir disoproxil fumarato, el AUC para didanosina aumentó por término medio en un 48% y 60% respectivamente. La media de aumento del AUC de didanosina fue de un 44% cuando se administraron comprimidos tamponados 1 hora antes de la toma de tenofovir. En ambos casos, los parámetros farmacocinéticos para tenofovir administrado con una comida ligera no cambiaron. No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con didanosina (ver 4.4)..

Cuando se administró tenofovir disoproxil fumarato con atazanavir, se observó un descenso en las concentraciones de atazanavir (descenso de un 25% y 40% del AUC y la C_{\min} respectivamente, comparado con atazanavir 400 mg). Cuando se añadió ritonavir a atazanavir, se redujo significativamente el impacto negativo de tenofovir en la C_{\min} de atazanavir, mientras que la disminución de la AUC fue de la misma magnitud (disminución del 25% y 26% de AUC y C_{\min} respectivamente, comparado con atazanavir/ritonavir 300/100 mg).

Tenofovir se excreta vía renal, tanto por filtración como por secreción activa vía el transportador de aniones orgánicos humanos 1 (TAOh1). La coadministración de tenofovir disoproxil fumarato con otros medicamentos que también son secretados activamente por medio del transportador de aniones

(p.ej. cidofovir) puede inducir un aumento de la concentración de tenofovir o de los medicamentos coadministrados.

Tenofovir disoproxil fumarato no se ha evaluado en pacientes que reciben medicamentos nefrotóxicos (p.ej. aminoglicósidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2). Debe evitarse el uso de tenofovir disoproxil fumarato con el uso concomitante o reciente de fármacos nefrotóxicos. Si el uso concomitante de Truvada y fármacos nefrotóxicos es inevitable, ha de controlarse semanalmente la función renal (ver 4.4).

No se encontró ninguna interacción farmacocinética cuando se coadministró tenofovir disoproxil fumarato y metadona, ribavirina, adefovir dipivoxil o el anticonceptivo hormonal norgestimato/etinilestradiol.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo:

No se dispone de datos suficientes en embarazo para emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos de emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (véase 5.3).

No obstante, Truvada no debería utilizarse durante el embarazo excepto en ausencia de otra alternativa disponible.

El uso de Truvada debe ir acompañado del uso de medidas anticonceptivas eficaces.

Lactancia:

Se desconoce si emtricitabina o tenofovir se excretan en la leche humana.

Se recomienda que las mujeres con infección por VIH no alimenten a sus hijos con leche materna bajo ningún concepto, para evitar la transmisión del VIH al bebé.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Ya que Truvada contiene emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, cabe esperar que con el comprimido de combinación ocurra el tipo y gravedad de reacciones adversas asociadas a estos antirretrovirales. Los datos procedentes de dos ensayos clínicos en los que se coadministraron emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato no mostraron nuevos patrones de reacciones adversas en comparación con la experiencia previa con cada agente.

Las reacciones adversas consideradas como mínimo posiblemente relacionadas con los componentes de Truvada procedentes de los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización, se encuentran listadas a continuación según la clasificación de sistemas de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), o muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo notificaciones aisladas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Frecuentes: neutropenia

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuentes: reacción alérgica

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy frecuentes: hipofosfatemia

Frecuentes: hipertrigliceridemia, hiperglucemia

Raras: acidosis láctica

Con el uso de análogos de nucleósidos se ha comunicado acidosis láctica, generalmente asociada a esteatosis hepática (ver 4.4).

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: pesadillas, insomnio

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: mareos, cefalea

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raras: disnea

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos

Frecuentes: flatulencia, dispepsia, dolor abdominal, elevación de lipasa sérica, elevación de amilasa incluyendo elevación de amilasa pancreática

Raras: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares:

Frecuentes: hiperbilirrubinemia, elevación de las transaminasas

Muy raras: hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: exantema, prurito, erupción maculopapular, urticaria, erupción vesiculobullosa, erupción pustular e hiperpigmentación de la piel

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy frecuentes: elevación de la creatininaquinasa

Trastornos renales y urinarios:

Raras: fracaso renal (agudo y crónico), tubulopatía proximal incluyendo síndrome de Fanconi, proteinuria, aumento de creatinina

Muy raras: necrosis tubular aguda

Además, tras su comercialización se han comunicado casos de nefritis y de diabetes insípida de origen renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: dolor, astenia

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 VHB. No obstante, como cabe esperar de esta población, la AST y la ALT se elevaron más frecuentemente que en la población general infectada por el VIH.

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactatemia (ver 4.4).

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo) (ver 4.4).

En un ensayo clínico controlado a 144 semanas que comparaba tenofovir disoproxil fumarato con estavudina en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes *naive*, los pacientes que recibieron tenofovir disoproxil fumarato mostraron una menor incidencia significativa de lipodistrofia en comparación con los pacientes que recibieron estavudina. El grupo de tenofovir disoproxil fumarato también tuvo incrementos medios significativamente menores en triglicéridos en ayunas y en colesterol total que en el grupo comparador.

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas (ver 4.4).

4.9 Sobredosis

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

Hasta un 30% de la dosis de emtricitabina y aproximadamente un 10% de la dosis de tenofovir se pueden eliminar mediante hemodiálisis. Se desconoce si emtricitabina o tenofovir pueden eliminarse con diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral de uso sistémico: nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa, código ATC: J05AF30

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos: Emtricitabina es un análogo nucleósido de citidina. Tenofovir disoproxil fumarato se transforma *in vivo* en tenofovir, que es un análogo nucleósido monofosfato (nucleótido), de adenosina monofosfato. Ambos, emtricitabina y tenofovir, tienen actividad específica frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2) y frente al virus de la hepatitis B.

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

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

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

Resistencia: Se ha observado resistencia *in vitro* y en algunos pacientes infectados por el VIH-1, debida al desarrollo de la mutación M184V/I con emtricitabina y la mutación K65R con tenofovir. No se han identificado otros patrones de resistencia a emtricitabina o tenofovir. Los virus resistentes a emtricitabina con la mutación M184V/I mostraron resistencia cruzada con lamivudina, pero conservaron la sensibilidad a didanosina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina. La mutación K65R también puede ser seleccionada por abacavir, didanosina o zalcitabina y provoca una sensibilidad reducida a estos agentes más lamivudina, emtricitabina y tenofovir. Tenofovir disoproxil fumarato debe evitarse en pacientes pretratados con antirretrovirales que tienen VIH-1 portador de la mutación K65R.

Los pacientes cuyo VIH-1 expresa tres o más mutaciones asociadas a análogos de timidina (TAMs) que incluyen la mutación M41L o la mutación L210W de la transcriptasa inversa mostraron susceptibilidad reducida a tenofovir disoproxil fumarato.

Experiencia clínica: No hay datos clínicos específicos de la administración de Truvada. La experiencia clínica del uso combinado de los dos agentes proviene de estudios con las presentaciones separadas de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato dentro de la terapia de combinación antirretroviral.

Datos a cuarenta y ocho semanas de un ensayo clínico en curso en pacientes infectados con VIH-1 que no habían recibido antirretrovirales antes, tratados con emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato y efavirenz, administrados una vez al día, mostraron una eficacia antiviral superior en comparación con una combinación a dosis fija de lamivudina y zidovudina (Combivir) administrado dos veces al día y efavirenz una vez al día. El porcentaje de pacientes que alcanzaron y mantuvieron el RNA del VIH-1 < 400 copias/ml fue del 84% en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n=244) y del 73% en el grupo de zidovudina/lamivudina (n=243) (valor p = 0,002; 95% CI, 4% a 19%) y los porcentajes correspondientes al RNA del VIH-1 < 50 copias/ml fueron 80% y 70%, respectivamente (valor p = 0,021; 95% CI, 2% a 17%).

La media de los cambios en el recuento de células CD4 desde el momento basal hasta la semana 48 fue de +190 células/mm³ para el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, y +158 células/mm³ para el grupo de zidovudina/lamivudina (valor p = 0,002).

Se realizaron análisis de resistencias a los aislados de VIH del plasma de todos los pacientes con RNA del VIH > 400 copias/ml en la semana 48 o que discontinuaron tempranamente la medicación del estudio. La resistencia genotípica a efavirenz, predominantemente la mutación K103N, ocurrió en 9/12 pacientes en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato y en 16/22 pacientes en el grupo de zidovudina/lamivudina. La mutación M184V/I se observó en 2/12 pacientes analizados en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato y en 7/22 pacientes analizados en el grupo de zidovudina/lamivudina. Ningún paciente de cualquiera de los grupos de tratamiento desarrolló la mutación K65R y ningún paciente en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato desarrolló nuevas mutaciones asociadas con resistencia fenotípica ni a emtricitabina ni a tenofovir.

En otro ensayo clínico aleatorizado, ciento noventa adultos que recibían por primera vez tratamiento antirretroviral fueron también tratados una vez al día con emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato en combinación con lopinavir/ritonavir dado una o dos veces al día. A las 48 semanas, el 70% y el 64% de los pacientes presentaron un ARN del VIH < 50 copias/ml con regímenes diarios de una y dos tomas de lopinavir/ritonavir, respectivamente. La media del cambio en el recuento de células CD4 desde el momento basal fue de +185 células/mm³ y de +196 células/mm³ con regímenes diarios de una y dos tomas de lopinavir/ritonavir, respectivamente.

La experiencia clínica limitada en pacientes coinfectados con VIH y VHB sugiere que el tratamiento con emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato en una terapia antirretroviral combinada para controlar la infección por VIH también da como resultado una reducción en el ADN del VHB (una reducción de $3 \log_{10}$, o una reducción de 4 a $5 \log_{10}$, respectivamente) (ver 4.4).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción: La bioequivalencia de un comprimido recubierto con película de Truvada con una cápsula dura de emtricitabina 200 mg y un comprimido recubierto con película de tenofovir disoproxil fumarato 245 mg, se estableció tras la administración de una dosis única a sujetos sanos en ayunas. Tras la administración oral de Truvada a sujetos sanos, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato se absorben rápidamente y tenofovir disoproxil fumarato se convierte en tenofovir. Las concentraciones máximas de emtricitabina y tenofovir se observan en suero entre 0,5 y 3,0 h de la administración en ayunas. La administración de Truvada con alimentos dio como resultado un retraso de aproximadamente tres cuartos de hora para alcanzar las concentraciones máximas de tenofovir y un incremento del AUC y C_{max} de aproximadamente 35% y 15%, respectivamente, cuando se administró con una comida muy grasa o ligera, comparado con la administración en ayunas. Para optimizar la absorción de tenofovir, se recomienda que se tome Truvada con alimentos.

Distribución: Después de su administración intravenosa, el volumen de distribución de emtricitabina y tenofovir fue aproximadamente 1,4 l/kg y 800 ml/kg, respectivamente. Tras la administración oral de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina y tenofovir se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo. La unión *in vitro* de emtricitabina a proteínas plasmáticas fue $< 4\%$ y resultó independiente de la concentración sobre el rango de 0,02 a 200 $\mu\text{g/ml}$. A concentraciones de tenofovir entre 0,01 y 25 $\mu\text{g/ml}$ la unión *in vitro* de tenofovir a proteínas tanto plasmáticas como séricas fue inferior a 0,7 y 7,2%, respectivamente.

Biotransformación: Emtricitabina se metaboliza poco. La biotransformación de emtricitabina comprende la oxidación del radical tiólico, para dar los diastereoisómeros 3'-sulfóxido (aproximadamente el 9% de la dosis), y la conjugación con el ácido glucurónico, para formar el 2'-O-glucurónido (aproximadamente el 4% de la dosis). Estudios *in vitro* han determinado que ni tenofovir disoproxil fumarato ni tenofovir son sustratos para las enzimas CYP450. Ni emtricitabina ni tenofovir inhibieron *in vitro* el metabolismo de medicamentos mediado por cualquiera de las principales isoformas CYP450 humanas implicadas en la biotransformación de medicamentos. Además, emtricitabina tampoco inhibió la uridin-5'-difosfoglucuronil transferasa, enzima responsable de la glucuronización.

Eliminación: Emtricitabina se excreta fundamentalmente por el riñón y la dosis se recupera por completo en orina (aproximadamente 86%) y en heces (aproximadamente 14%). El trece por ciento de la dosis de emtricitabina se recoge en la orina en forma de tres metabolitos. El aclaramiento sistémico de emtricitabina alcanza un promedio de 307 ml/min. Después de la administración oral, su vida media de eliminación de emtricitabina es de aproximadamente 10 horas.

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

Edad, sexo y raza: La farmacocinética de emtricitabina y tenofovir es similar en pacientes masculinos y femeninos. En general, la farmacocinética de emtricitabina en lactantes, niños y adolescentes (de 4 meses

a 18 años) es similar a la observada en adultos. No se han hecho estudios de farmacocinética con tenofovir en niños y adolescentes (menores de 18 años). No se han hecho estudios de farmacocinética con emtricitabina o tenofovir en ancianos (mayores de 65 años).

Insuficiencia renal: La farmacocinética de emtricitabina y tenofovir tras la coadministración de las preparaciones separadas o como Truvada no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Los parámetros farmacocinéticos se determinaron después de la administración de dosis únicas de emtricitabina 200 mg o tenofovir disoproxil 245 mg a pacientes no infectados por VIH con varios grados de insuficiencia renal. El grado de insuficiencia renal se definió de acuerdo al aclaramiento de creatinina basal (CrCL) (función renal normal cuando el CrCl > 80 ml/min; insuficiencia leve con CrCl = 50–79 ml/min; insuficiencia moderada con CrCl = 30–49 ml/min, e insuficiencia grave con CrCl = 10–29 ml/min).

La media (%CV) de exposición al fármaco emtricitabina aumentó de 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ en sujetos con una función renal normal, a 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, en aquellos con insuficiencia renal leve, moderada o grave, respectivamente.

La exposición media (%CV) de tenofovir se incrementó desde 2.185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ en sujetos con función renal normal, hasta 3.064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 6.009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y 15.985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente.

El incremento del intervalo de dosis para Truvada en pacientes con insuficiencia renal moderada se espera que de lugar a concentraciones plasmáticas más altas y a menores niveles de C_{min} en comparación con pacientes con función renal normal. Se desconocen las implicaciones clínicas de estos hechos.

En pacientes con enfermedad renal en estado terminal (ESRD) que requieren hemodiálisis, la exposición al fármaco entre las diálisis aumenta sustancialmente después de 72 horas a 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ de emtricitabina, y después de 48 horas a 42.857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ de tenofovir.

Se recomienda que el intervalo de dosis para Truvada se modifique en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min. Truvada no es adecuado para pacientes con CrCl < 30 ml/min o para los que necesiten hemodiálisis (ver 4.2).

Insuficiencia hepática: La farmacocinética de Truvada no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, es poco probable que se requiera un ajuste de dosis para Truvada en pacientes con insuficiencia hepática.

No se ha investigado la farmacocinética de emtricitabina en personas no infectadas por el VHB con diferentes grados de insuficiencia hepática. En general, la farmacocinética de emtricitabina en sujetos infectados por el VHB se asemejó a la de las personas sanas y a la de las personas infectadas por el VIH.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Datos no clínicos de emtricitabina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad reproductiva/desarrollo. Emtricitabina no mostró ningún potencial carcinogénico en estudios de carcinogenicidad a largo plazo por vía oral realizados en ratas y ratones.

Ensayos preclínicos de tenofovir disoproxil fumarato realizados en ratas, perros y monos revelaron efectos de órgano diana en el tracto gastrointestinal, riñón, hueso y un descenso en la concentración de fosfato en sérico. La toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia (monos) y reducción de la densidad mineral ósea (ratas y perros). Los resultados de los estudios en las ratas y monos indicaron que se produjo una disminución en la absorción intestinal de fosfatos atribuible al fármaco, con una posible reducción secundaria de la densidad mineral ósea. Los mecanismos de estas toxicidades no se comprenden completamente.

Los estudios convencionales de toxicidad reproductiva/desarrollo no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

Tenofovir disoproxil fumarato fue positivo en dos de tres estudios de genotoxicidad *in vitro*, pero fue negativo en el ensayo *in vivo* del micronúcleo.

Tenofovir disoproxil fumarato no mostró ningún potencial carcinogénico en un estudio de carcinogenicidad oral a largo plazo en ratas. Un estudio de carcinogenicidad oral a largo plazo en ratones mostró una baja incidencia de tumores duodenales, considerados como relacionados con altas concentraciones locales en el tracto gastrointestinal a dosis de 600 mg/kg/día. Aunque el mecanismo de formación del tumor sea incierto, los hallazgos no parecen ser de relevancia para humanos.

La combinación de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato fue positiva en el ensayo de linfoma de ratón *in vitro*, con resultados comparables a los obtenidos para tenofovir disoproxil fumarato solo. La combinación de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato fue negativa en el ensayo de mutación bacteriana reversa (ensayo Ames).

Un estudio de un mes en perros utilizando la combinación de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, encontró que no se produjo exacerbación de los efectos toxicológicos en comparación con los componentes por separado.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

Croscarmelosa sódica
Lactosa monohidrato
Estearato magnésico (E572)
Celulosa microcristalina (E460)
Almidón pregelatinizado (sin gluten)

Cubierta:

Triacetato de glicerol (E1518)
Hipromelosa (E464)
Laca de aluminio índigo carmín (E132)
Lactosa monohidrato
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original. Mantener el envase perfectamente cerrado.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE), con un cierre de seguridad a prueba de niños, que contiene 30 comprimidos recubiertos con película y un secante de gel de sílice.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB1 6GT
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/305/001

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

21 de febrero de 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

23 de diciembre de 2005

11. REQUISITOS DE DISPENSACIÓN

Con receta médica. Uso Hospitalario.

12. PRECIO

PVL: 432,73 €

PVP: 479,10 €

PVP IVA: 498,26 €