



INFORME TÉCNICO N° 02 - 2013

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado	Emtricitabina 200mg tabletas
Medicamento considerado en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales	Lamivudina 150mg tabletas
Indicación clínica	Tratamiento de la infección por el VIH en adultos con experiencia previa a los antiretrovirales.

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

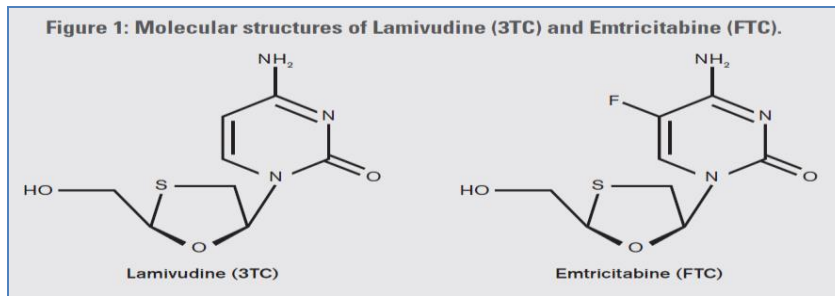
- Lamivudina (3TC) ha sido fundamental para todos los regímenes antirretrovirales de primera línea en los países industrializados, así como en países de recursos limitados desde que inicio el tratamiento antiretroviral de triple combinación. Es uno de los dos componentes esenciales de los inhibidores nucleósido de la transcriptasa inversa (INTI) preferido en todo momento como Antirretroviral (ARV) de primera línea. La lamivudina es segura, tiene un excelente perfil de toxicidad, no es teratogénico y es eficaz contra virus de la hepatitis B (VHB). Está ampliamente disponible en las combinaciones a dosis fija. Sin embargo, la baja barrera genética hasta la resistencia de 3TC es una gran debilidad y la resistencia específica a 3TC evoluciona con frecuencia.¹

La emtricitabina (FTC) es un INTI estructuralmente relacionada con 3TC y comparte la misma eficacia contra el VHB, tienen los mismos perfiles de toxicidad y de resistencia, y también está disponible en combinaciones a dosis fija. Ambos fármacos fueron incluidos en las listas Modelo de Medicamentos Esenciales (LME) de la OMS² y en la guía de tratamiento antiretroviral de la OMS³, y fueron consideradas clínicamente equivalentes. Sin embargo, los estudios de laboratorio sugieren que la FTC puede tener una vida media más prolongada que la 3TC, que podría ser una ventaja potencial. Por otra parte, hay evidencia in vitro que sugiere que la FTC interactúa favorablemente con tenofovir (TDF), que extiende aún más su vida media.¹

¹ World Health Organization. Technical update on treatment optimization: Pharmacological equivalence and clinical interchangeability of lamivudine and emtricitabine: a review of current literature. June 2012

² WHO. Model List of Essential Medicines. 17th list, March 2011.

³ Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2010 revision. World Health Organization.



Mientras tanto 3TC y FTC están asociados con la aparición de la mutación de resistencia M184V, que es la mutación más común de los INTI, las consecuencias clínicas de esta mutación no son evidentes. Wainberg ha resumido los efectos en términos de una aumentada fidelidad de la transcriptasa inversa (reduciendo las posibilidades de una lejana mutagenicidad espontánea) y reducida capacidad viral. Aunque, *in vitro*, las mutaciones M184V/I causan alto nivel de resistencia a 3TC y FTC, y bajo nivel de resistencia a didanosina (ddI) y abacavir (ABC), la mutación aumenta la susceptibilidad a la zidovudina (AZT), estavudina (d4T), y TDF. Estas consideraciones orientaron las decisiones de mantener 3TC en regímenes de segunda línea en la revisión de la guía de TAR de la OMS del 2006 y 2010.¹

Sin embargo, los datos farmacológicos son limitados, sobre todo en los adolescentes, niños y lactantes, y por lo general provienen de las personas en los países industrializados. Los diferentes antecedentes genéticos, epidemiológicos, y el equilibrio entre los efectos deseados y no deseados pueden no ser comparables con poblaciones en países con recursos limitados.¹

Por otra parte, el impacto de algunas de las reacciones adversas a los medicamentos puede tener importantes consecuencias para los programas, tales como la selección de ARVs preferidos para tratamientos de primera línea, y la necesidad de ser mejor evaluado.¹

EMTRICITABINA

Emtricitabina (FTC), es un análogo sintético del nucleósido citidina con actividad específica sobre los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), es fosforilado por 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 y del ADN mitocondrial.^{4,5}

- **Actividad antiviral in vitro:** El 50% de la concentración inhibitoria (IC50) de la emtricitabina frente a las cepas clínicas y de laboratorio de VIH-1 oscila entre 0,0013 y 0,5 μmol .^{4,5}
- **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 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 (INTIs) (zidovudina, estavudina, tenofovir, abacavir y didanosina), todos los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (INNTIs) y todos los inhibidores de la proteasa (IP). Los virus resistentes a zidovudina, didanosina y NNRTIs conservaron su sensibilidad a emtricitabina (IC₅₀=0,002 µmol/l a 0,08 µmol/l).^{4,5}

- Emtricitabina 200 mg tabletas fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA)⁴ el 2 de julio de 2003 y por la European Medicines Agency (EMA)⁵ el 24 de octubre del 2003, para el tratamiento de pacientes adultos y niños ≥ 4 meses infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH-1 en combinación con otros medicamentos antiretrovirales.

Esta indicación se basa en estudios en pacientes naive y en pacientes pretratados con control virológico estable. No se dispone de experiencia del uso de Emtricitabina en pacientes que están fracasando con su régimen actual o que han fracasado a múltiples regímenes terapéuticos. Antes de decidir una pauta nueva de tratamiento en pacientes que han fracasado con un determinado régimen antirretroviral, debe prestarse especial atención a los patrones de mutación asociados a diferentes medicamentos y la historia terapéutica de cada enfermo.

- **Farmacología de Lamivudina (3TC) y Emtricitabina (FTC):** Lamivudina y emtricitabina son análogos de didesoxicitidina, que tienen características farmacocinéticas y farmacodinámicas muy similares. Terapéuticamente, ya sea lamivudina o emtricitabina son usados a menudo como uno de los componentes de los INTI junto a zidovudina o tenofovir y son considerados intercambiables. Estructuralmente, emtricitabina es muy similar a la lamivudina, sólo difieren en la adición de un átomo de flúor a la emtricitabina. La lamivudina y emtricitabina no pueden ser combinados, porque competirían por la fosforilación intracelular.⁶

La biodisponibilidad absoluta promedio de lamivudina es aproximadamente el 86%. La lamivudina se puede administrar una o dos veces al día independientemente de los alimentos. La administración una vez al día alcanza un área bajo la curva (ABC) similar, aunque las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) son 66% más alto y las concentraciones mínimas (C_{min}) son 53% más bajo en comparación con la administración de dos veces al día. El ABC del trifosfato de lamivudina Intracelular y la C_{max} son similares con la administración de una y dos veces al día, pero C_{min} intracelular es más baja en el régimen de una vez al día frente a dos veces al día. La biodisponibilidad absoluta promedio de emtricitabina es del 93%, y puede ser tomado independientemente de las comidas.⁶

La vida media de eliminación plasmática de lamivudina es de 5 a 7 horas y la vida media de lamivudina trifosfato intracelular es de 22 horas. En base a un ensayo clínico, no hubo diferencia en la proporción de pacientes sin tratamiento previo que lograron una carga viral no detectable en la administración dos veces al día o una vez al día cuando se combinó lamivudina con zidovudina y efavirenz a las 48 semanas. La vida media de emtricitabina plasmática es de 10 horas y la vida

⁴ U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. Accesado el 27/05/2013. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

⁵ European Medicines Agency (EMA). Emtriva. Accesado el 27/05/2013. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>



media del trifosfato de emtricitabina intracelular es de 39 horas y proporcionan la base farmacocinética para una dosis al día. La prolongada vida media plasmática de emtricitabina comparado con lamivudina puede proporcionar una ventaja terapéutica relacionado con la supresión viral y la disminución del riesgo de resistencia a fármacos.⁶

Lamivudina se elimina principalmente por vía renal como fármaco inalterado en la orina, la dosis de lamivudina debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal. La hemodiálisis, la diálisis peritoneal continua ambulatoria y la diálisis peritoneal automatizada tienen efectos no significativos sobre el aclaramiento de lamivudina, no parece necesario hacer modificaciones adicionales más allá de los ajustes en el aclaramiento de creatinina. La farmacocinética de lamivudina no se altera con la insuficiencia hepática y no parece ser necesario un ajuste de dosis basado en los datos farmacocinéticos, la seguridad y eficacia en pacientes con enfermedad hepática descompensada, sin embargo, no se ha establecido.⁶

Emtricitabina se elimina por vía renal a través de la secreción tubular activa y la filtración glomerular. Las concentraciones plasmáticas se incrementan en pacientes con insuficiencia renal por lo que es necesario ajustar la dosis en pacientes con valores de aclaramiento de creatinina <50 mL / min.

Ambos fármacos son bien tolerados. Lamivudina se ha asociado con pancreatitis aunque el riesgo en adultos es bastante baja (0,3 por ciento). El riesgo de pancreatitis puede ser mayor en los niños. La emtricitabina puede causar decoloración de la piel que se presenta como una hiperpigmentación generalmente en las palmas de las manos y / o plantas de los pies. El mecanismo y la importancia clínica es desconocida; la incidencia parece ser de aproximadamente 2 por ciento.⁶

2.1 EFICACIA

- Las agencias reguladoras aprobaron la utilización del Emtricitabina en el 2003 en base a 2 estudios pivotaes realizados en adultos: El estudio FTC-301-A que compara emtricitabina (FTC) con estavudina (d4T) asociados ambos a didanosina (ddl) + efavirenz (EFV) en pacientes no tratados previamente y el estudio FTC-303 que compara emtricitabina (FTC) con lamivudina (3TC) asociados ambos a otros antirretrovirales en pacientes tratados previamente con lamivudina y que tenían RNA HIV-1 ≤ 400 copias/mL. Posteriormente el estudio GS-01-934 se incluye a la ficha técnica del producto donde se compara emtricitabina + tenofovir + efavirenz frente a Lamivudina/zidovudina + efavirenz en pacientes no tratados previamente.

RESULTADOS DEL ESTUDIO FTC 301-A:

- El estudio FTC 301-A fue un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que comparó la eficacia y tolerancia de FTC frente a estavudina (d4T), ambos en combinación con didanosina + efavirenz (ddl+EFV). Se incluyeron 571 pacientes sin terapia previa (naive) con una media de linfocitos CD4 de 312-324 células/ μ L y una media de carga viral plasmática CVP de 4,8 log₁₀. A la semana 24 la proporción de pacientes con CVP ≤ 400 copias/mL para los grupos de FTC y d4TA fue 88% y 81% y con CVP ≤ 50 copias fue 85% y 76% respectivamente. A la semana 48, la proporción de pacientes con CVP ≤ 400 copias/mL para los grupos

⁶ Fletcher CV, Bartlett JG. Pharmacology of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. UpToDate® (version 6.0). [Internet]. [Fecha de consulta: Mayo 2013]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



FTC y d4T fue 81% y 68%, y con CVP ≤ 50 copias/mL fue 78% y 59% ($p < 0,001$) respectivamente. El incremento de los linfocitos CD4 fue mayor en el grupo de FTC (168 frente a 134 células/ μ L; $p < 0,05$). A la semana 60, la proporción de pacientes con CVP ≤ 400 copias/mL para los grupos FTC y d4T fue 79% y 63% ($p < 0,001$) y con CVP < 50 copias/mL fue 63% para FTC y 54% para d4T ($p < 0,001$). El fracaso virológico fue 4% con FTC y 12% con d4T ($p < 0,001$). Las mutaciones M184V/I ocurrieron significativamente con más frecuencia en el grupo que recibió emtricitabina que en el grupo que recibió estavudina ($p < 0,001$).⁷ Los resultados del estudio muestran mayor eficacia con la combinación emtricitabina + didanosina + efavirenz que con estavudina + didanosina + efavirenz. En este estudio se ha comparado emtricitabina con un régimen no recomendado actualmente, y no se comparó frente a lamivudina.

RESULTADOS DEL ESTUDIO FTC-303:

- El estudio FTC-303 fue un estudio de no inferioridad, multicéntrico controlado activo, abierto de 48 semanas que comparó FTC (200mg una vez al día) con lamivudina, en combinación con estavudina o zidovudina y un inhibidor de la proteasa o un inhibidor no nucleosido de la transcriptasa inversa en 440 pacientes adultos quienes se encontraban con un régimen triple antiretroviral estable conteniendo lamivudina 150mg cada/12 horas, d4T o AZT y un inhibidor de la proteasa o INNTI por al menos 12 semanas antes de entrar al estudio y con RNA HIV-1 ≤ 400 copias/mL.

Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para continuar la terapia con lamivudina (150 mg dos veces al día) o para cambiar a emtricitabina (200mg una vez al día). Todos los pacientes se mantuvieron en su régimen de base estable. Los pacientes tenían un nivel basal promedio CD4+ de 527 células/ mm^3 (rango de 37 a 1909), y una mediana basal plasmática de VIH-1 RNA de 1,7 log₁₀ copias / mL (rango 1,7 a 4,0). A las 48 semanas los resultados de los pacientes que alcanzaron y mantuvieron el ARN del VIH confirmado < 400 copias/mL fue 77% con emtricitabina y 82% con lamivudina y con ARN del VIH < 50 copias / mL fue 67% con emtricitabina y 72% con lamivudina, los pacientes que no lograron la supresión virológica o rebotaron después de lograr la supresión virológica fueron 7% con emtricitabina y 8% con lamivudina. Estos resultados mostraron que en pacientes con supresión virológica y TAR estable la emtricitabina fue no inferior a lamivudina.⁸

RESULTADOS DEL ESTUDIO GS-01- 934:

- El estudio GS-01-934 es un estudio de no inferioridad, randomizado, abierto que comparó TDF 200mg + FTC 300mg cada/24 horas frente a ZDV 300mg + 3TC 150mg cada 12/horas combinados con EFV 600mg. Se incluyeron 517 pacientes sin TAR previo con CVP basal de 5 log¹⁰ y mediana de CD4 de 233-241 células/ μ L, según grupo de tratamiento. En el análisis por intención de tratar a las 48 semanas, se observó que la proporción de pacientes con CVP < 400 copias/mL fue del 81% en el grupo de TDF+FTC y del 70% en el grupo de ZDV+3TC ($p = 0,005$). La proporción de pacientes con CVP < 50 copias/mL fue de 77% frente a 68%, respectivamente ($p = 0,034$). Los linfocitos CD4 aumentaron 190 células/ μ L

⁷ Saag MS, Cahn P, Raffi F, Wolff M, Pearce D, Molina JM et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. JAMA 2004; 292(2):180-189

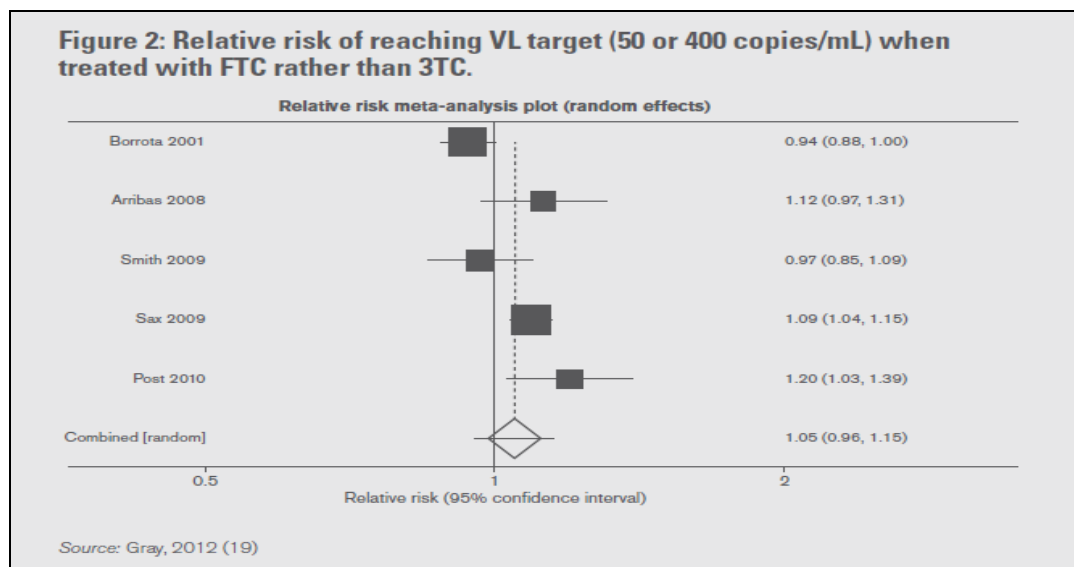
⁸ Benson CA. A randomized study of emtricitabine and lamivudine in stably suppressed patients with HIV. AIDS. 2004 Nov 19;18(17):2269-76.

en el grupo TDF+FTC frente a 158 células/μL en el de ZDV+3TC ($p=0,002$).⁹ A las 144 semanas de seguimiento la proporción de pacientes con CVP <400 copias/mL era de 71% en el grupo de TDF+FTC y 58% en el grupo de ZDV+3TC ($p=0,004$), pero sin diferencias en la CVP <50 copias/mL ($p=0,08$). En caso de fracaso virológico, la mutación M184V/I fue más frecuente en el grupo de ZDV+3TC (10%) que en el grupo de TDF + FTC (2%).¹⁰ La respuesta inmunológica fue algo mejor en los tratados con TDF+FTC (312 frente a 271 células/μL; $p=0,09$). La interrupción del tratamiento debido a eventos adversos fue mayor en el grupo de ZDV/3TC vs TDF + FTC (11% vs 5%, $p=0,01$). Por otra parte, la cantidad de grasa en extremidades fue mayor en el grupo de TDF+FTC (7,9 frente a 5,4 kg, $p<0,001$)¹¹

REVISIÓN SISTEMÁTICA

Esta revisión sistemática fue obtenida del documento: *Actualización técnica en la optimización del tratamiento: equivalencia farmacológica y la intercambiabilidad clínica de lamivudina y emtricitabina: Una revisión de la literatura actual, publicado 2012 por la OMS.*

- La revisión sistemática comparó la eficacia, seguridad, y la equivalencia farmacológica de 3TC y FTC¹². La revisión concluyó que la eficacia y la seguridad de FTC y 3TC fueron comparables. Cuando las estimaciones combinadas fueron posibles, no hubo diferencia significativa en el riesgo relativo para alcanzar la carga viral objetiva que haya sido demostrada entre los participantes del estudio tratados ya sea con un régimen conteniendo FTC o lamivudina.



⁹ Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006; 354(3):251-260

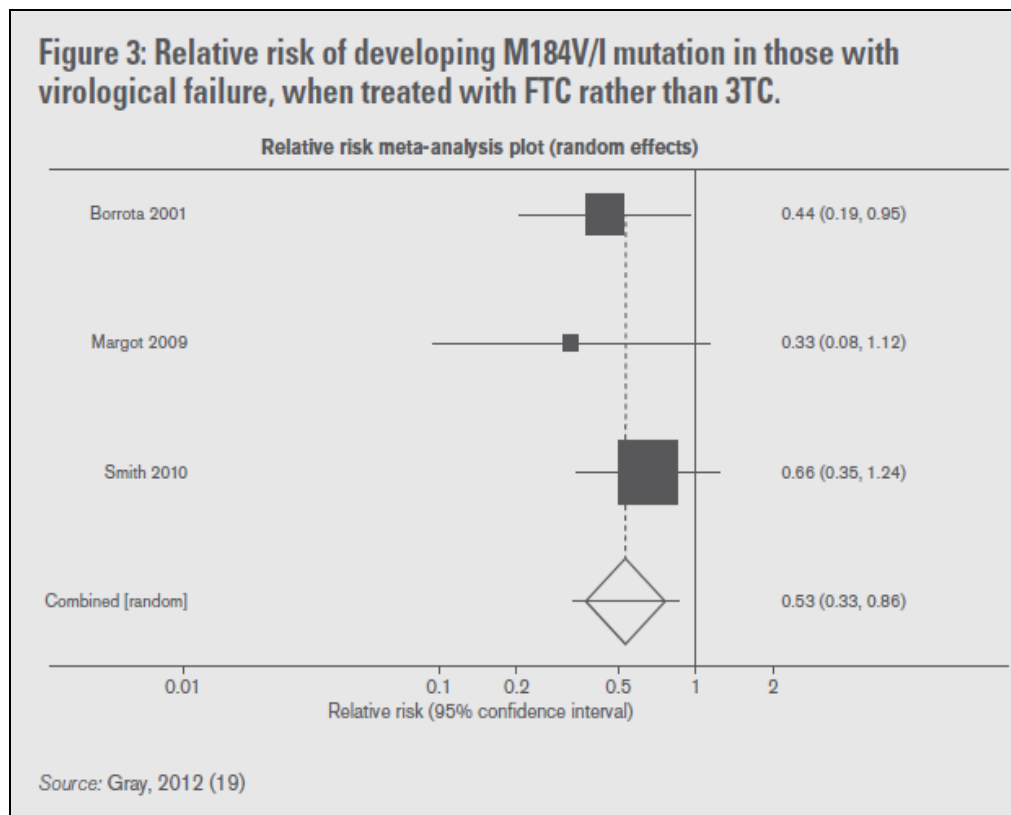
¹⁰ Margot NA, Enejosa J, Cheng AK, Miller MD, McColl DJ. Development of HIV-1 drug resistance through 144 weeks in antiretroviral-naïve subjects on emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz compared with lamivudine/zidovudine and efavirenz in study GS-01-934. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52(2):209-221

¹¹ Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47(1):74-78

¹² World Health Organization. Technical update on treatment optimization: Pharmacological equivalence and clinical interchangeability of lamivudine and emtricitabine: a review of current literature. June 2012

Esta revisión observó que había pocas comparaciones directas disponibles de 3TC y FTC. Como se indicó anteriormente, las diferencias en la evaluación de la seguridad de estos dos fármacos se complica por la presencia de otros ARVs, y los estudios generalmente se han concentrado en los efectos asociados con otros medicamentos (por ejemplo, los efectos renales asociados con TDF). Por ejemplo, en la descripción de las diferencias en la eficacia observada en las comparaciones de FTC + TDF con 3TC + AZT y con 3TC + ABC, una posible explicación es que 3TC + ABC es menos potente que la FTC + TDF. Otra posible explicación puede ser diferencias en la farmacocinética de los fármacos individuales, o una verdadera diferencia en potencia como TDF y FTC tienen vida media más prolongada que ABC y 3TC. Una revisión de los cuatro regímenes ARV de primera línea recomendada por la OMS (TDF + [ya sea FTC o 3TC] + [ya sea EFV o NVP]) encontró que TDF + 3TC + NVP fue virológicamente inferior a los otros regímenes en dos de los tres estudios. Las posibles explicaciones para estos hallazgos incluyen la mayor actividad antiviral de EFV frente a NVP y la prolongada vida media intracelular de los trifosfato de FTC frente a los trifosfato de 3TC. Sin embargo, no hubo indicios de diferencias en los perfiles de seguridad de 3TC y FTC.

La revisión sistemática concluyó que había datos consistentes para apoyar la opinión de que el desarrollo de la mutación M184V/I se asocia en mayor medida con el uso de 3TC en lugar de un régimen que contiene FTC, pero que las implicaciones clínicas de esta diferencia son difíciles de predecir. Se ha sugerido que la significación clínica y fenotípica de la mutación M184V está influenciada por la presencia o ausencia de otras mutaciones de resistencia a INTI.





2.2 SEGURIDAD

- **Efectos adversos más significativos (por su frecuencia o su gravedad)^{5,6}**

Los pacientes tratados con Emtricitabina pueden presentar riesgo de lipodistrofia (cambios en la distribución de la grasa corporal), osteonecrosis (muerte del tejido óseo) o síndrome de reactivación inmunitaria (síntomas de infección causados por el sistema inmunitario en recuperación). Los pacientes con problemas de hígado (como infección por la hepatitis B o C) pueden presentar un riesgo elevado de lesiones hepáticas durante el tratamiento con Emtricitabina. Al igual que los demás INTI, Emtricitabina puede producir también acidosis láctica (acumulación de ácido láctico en el organismo) y, en los bebés de las madres que toman emtricitabina durante el embarazo, disfunción mitocondrial (lesión de los componentes de las células que producen energía, lo que puede causar problemas sanguíneos).^{3,4}

- **Resultado de seguridad los estudios FTC-301-A, FTC-303 y GS-01-934**

En el estudio FTC-301-A, El número de pacientes que experimentaron eventos adversos graves no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos, con una incidencia global de 8% con FTC y 14% con d4T; $p=0.13$. Además, en la semana 24, la probabilidad de desarrollar un evento adverso limitando el tratamiento hasta la semana 60 fue estadísticamente mayor en el grupo de d4T (15%) versus el grupo emtricitabina (7%) ($p=0.005$). Con excepción de la tos y la decoloración de la piel, pocos eventos adversos fueron notados en el grupo de FTC versus el grupo d4T. La pancreatitis y acidosis láctica fueron observadas sólo en el grupo de d4T.¹³

En el estudio FTC-303, la frecuencia de eventos adversos fue comparable entre los dos grupos tratamientos y la mayoría de los eventos adversos fueron de intensidad leve o moderada (77% emtricitabina, 80% 3TC). El porcentaje de pacientes que experimentaron un evento adverso grave fue similar entre los dos grupos de tratamiento (10% emtricitabina, 9% 3TC), pero todos los acontecimientos adversos graves ocurrieron con una frecuencia de 2% o menos. La decoloración de la piel se produjo en 1,7% de los pacientes en el grupo de emtricitabina, frente al 1,4% en el grupo de 3TC, y fue generalmente leve y asintomática.¹⁴

En el estudio GS-01-934, los resultados a las 48 semanas mostraron discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos que fueron menores en el grupo de TDF+FTC (4% frente al 9%; $p = 0,016$). El 6% de los pacientes tratados con ZDV+3TC tuvo anemia frente al 0% en los tratados con TDF+FTC. El incremento del colesterol fue más bajo y el volumen de grasa en extremidades más alto en el grupo de TDF+FTC (diferencias significativas), la discontinuación por otras razones fueron 10% para el grupo TDF+FTC y 14% para el grupo ZDV+3TC.¹⁵

¹³ Saag MS, Cahn P, Raffi F, Wolff M, Pearce D, Molina JM et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. JAMA 2004; 292(2):180-189

¹⁴ Benson CA. A randomized study of emtricitabine and lamivudine in stably suppressed patients with HIV. AIDS. 2004 Nov 19;18(17):2269-76

¹⁵ Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. N Engl J Med 2006; 354(3):251-260



– **Advertencias y precauciones especiales:** ^{3,4}

Pacientes de edad avanzada: 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 emtricitabina.

Pacientes pediátricos: Además de las reacciones adversas experimentadas por adultos, anemia y discromía (hiperpigmentación de la piel) ocurrieron con más frecuencia en ensayos clínicos que incluían pacientes pediátricos infectados de VIH.

Función hepática: Los pacientes con alteraciones previas de la función hepática, incluyendo hepatitis crónica activa, suelen mostrar más anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deberían ser controlados según la práctica habitual. Los pacientes con hepatitis B o C crónica, en terapia antirretroviral combinada presentan más riesgo de padecer acontecimientos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales. Si hay pruebas de una agudización de la enfermedad hepática de estos pacientes, debe considerarse la interrupción o discontinuación del tratamiento.

Insuficiencia renal: Se requieren ajustes de dosis en todo paciente con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min.

– **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.^{3,4}

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 mínima.

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 o



zalcitabina para tratar la infección por el VIH no puede ser recomendado por el momento.

2.3 COSTO

Medicamento	Dosis	Costo/Unidad S/.	Unidades/mes	Costo/mes S/.	Diferencia de costo S/
Emtricitabina 200mg tableta	200mg/24h	24.18 ¹⁶	30	725.40	
Lamivudina 100mg Tableta	100mg/12h	0.133 ¹⁷	60	7.98	+ 717.42

- El costo por paciente en un mes de tratamiento con Emtricitabina es de S/ 725.40 y con lamivudina S/ 7.98.
- La diferencia de costos sería +717.42, es decir emtricitabina es 90 veces más costosa que lamivudina.

2.4 REGISTROS

- En nuestro país, a Junio 2013, no se cuenta con registro sanitario vigente de emtricitabina 200mg en tableta.¹⁸

III. CONCLUSIONES

1. La Emtricitabina es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa estructuralmente relacionada con lamivudina y comparten los mismos perfiles de toxicidad y resistencia, ambos fármacos fueron incluidos en la Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la salud (Marzo 2011) y en la guía de tratamiento antirretroviral de la OMS, siendo considerados clínicamente equivalentes.
2. Terapéuticamente, ya sea lamivudina o emtricitabina se usan a menudo como uno de los componentes de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa junto a zidovudina o tenofovir y son considerados intercambiables, pero no pueden ser combinados, debido a que ambos fármacos competirían por la fosfoliración intracelular.
3. Emtricitabina 200 mg tabletas fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y por la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento en adultos y niños infectados por el VIH-1, en combinación con otros antirretrovirales. Esta

¹⁶ Información extraída del informe técnico presentada por la ESN ITS /VIH SIDA Memorandum N° 1174-2013 DGSP/MINSA.

¹⁷ SEACE- Unidad Ejecutora de Dirección de Abastecimiento de recursos estratégicos en Salud (DARES). Accesado el 04/06/2013. A través de: www.seace.gob.pe

¹⁸ Sistema Integrado de Información (SI_DIGEMID). DIGEMID.MINSA. Consultado el 04/06/2013.



indicación se basa en estudios en pacientes sin tratamiento previo y en pacientes pretratados con control virológico estable. No se dispone de experiencia de uso en pacientes que están fracasando con su régimen actual o que han fracasado a múltiples regímenes terapéuticos.

4. Las agencias reguladoras aprobaron la utilización del Emtricitabina en base a dos ensayos FTC-301-A y FTC-303. En el primer estudio de adultos no tratados previamente (estudio 301), el número de pacientes que presentaron una viremia inferior a 50 copias/ml después de 24 semanas de tratamiento fue mayor en los pacientes que recibieron Emtricitabina frente a los que recibieron estavudina (85% y 76% respectivamente) asociados ambos a ddl + EFV. Esta diferencia se mantuvo después de 48 semanas de tratamiento (78% y 59%). FTC fue superior en eficacia y tolerancia frente a d4T. El comparador no fue el más adecuado. No se comparó frente a 3TC. La asociación d4T + ddl no está recomendada por su mayor toxicidad mitocondrial. En el segundo estudio (estudio 303), existe una comparación directa con lamivudina. Emtricitabina fue no inferior a lamivudina en combinación con otros dos antirretrovirales: al cabo de 48 semanas, la carga viral por debajo de 400 copias/ml fue 77% con emtricitabina y 82% con lamivudina y la carga viral inferior a 50 copias/ml fue 67% con emtricitabina y 82% con lamivudina. En el 2006 se incluyó el estudio GS-01-934 donde se compara emtricitabina + tenofovir + efavirenz frente a Lamivudina/zidovudina + efavirenz. A las 144 semanas de seguimiento la proporción de pacientes con CVP <400 copias/mL era de 71% en el grupo de TDF+FTC y 58% en el grupo de ZDV+3TC ($p=0,004$), pero sin diferencias en la CVP <50 copias/mL ($p=0,08$).

Clínicamente, hay poca evidencia directa comparando 3TC con FTC ya que la mayoría de los estudios fueron realizados asociados a diferentes nucleósidos introduciendo imprecisión para el análisis.

5. Sin embargo, la revisión sistemática concluyó que la eficacia clínica y la seguridad de emtricitabina y lamivudina son comparables y el desarrollo de mutaciones M184V está más asociada con el uso de lamivudina en lugar del régimen que contiene emtricitabina, pero las implicancias clínicas de esta diferencia no son claras.
6. Los pacientes tratados con emtricitabina pueden presentar riesgo de lipodistrofia, osteonecrosis o síndrome de reactivación inmunitaria. Los pacientes con problemas de hígado (como infección por la hepatitis B o C) pueden presentar un riesgo elevado de lesiones hepáticas durante el tratamiento con Emtricitabina. Al igual que los demás INTI, Emtricitabina puede producir también acidosis láctica y disfunción mitocondrial en los bebés de las madres que toman emtricitabina durante el embarazo. Los eventos adversos reportados en los estudios donde se compara emtricitabina y lamivudina fueron similares. Se debe realizar el ajuste de la dosis de emtricitabina en todo paciente con aclaramiento de creatina < 50ml/min.
7. En nuestro país, a Junio del 2013, no se cuenta con registro sanitario vigente de emtricitabina 200mg tabletas.
8. Con respecto a los costos, emtricitabina es 90 veces más costosa que lamivudina.



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

"DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERÚ"
"Año de la Inversión para el Desarrollo Rural y la Seguridad Alimentaria"

En base a la información revisada no se justifica la utilización de emtricitabina 200mg tabletas para el tratamiento de la infección por el VIH en adultos con experiencia previa a los antiretrovirales, ya que Emtricitabina no aporta ninguna ventaja frente a Lamivudina en términos de eficacia, seguridad y perfil de resistencia; y además presenta un elevado costo en comparación con Lamivudina, medicamento considerado en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales vigente.

Lima, 4 de Junio del 2013

MCN/SVL/JGM/jgm