

Emtricitabina

Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica Hospital Universitario Reina Sofía

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Emtriva® cápsulas 200mg

Presentaciones y Precio: E/ 30 cap PVP: 154.44.60 E.

Soluc 10mg/ml E/170ml PVP:36.05 E

Laboratorios: Gilead Sciences International Limited

Grupo Terapéutico: J05AF09: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)

2.- Solicitud:

Dr. Kindelán Jaquotot. Sº Infecciosos

3.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España¹:

Tratamiento en adultos y niños infectados por el VIH-I, en combinación con otros antirretrovirales.

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

Mecanismo de acción¹:

Emtricitabina es un agente antiviral, análogo de la citosina y con actividad frente a los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y 2), así como sobre virus de la hepatitis B (VHB). La emtricitabina requiere un proceso previo de fosforilación, dando lugar al correspondiente 5"-trifosfato, el cual es el auténtico responsable de la inhibición competitiva de la transcriptasa inversa, que se traduce en una interrupción de la formación de la cadena de ADN a partir del ARN viral. Tiene un leve efecto inhibidor sobre las ADN-polimerasas nucleares y mitocondriales de células animales.

Posología¹:

Debido a la diferente biodisponibilidad entre las cápsulas y la solución oral de emtricitabina, 240 mg de emtricitabina administrada como solución oral equivalen a una cápsula de 200 mg de emtricitabina.

- Adultos: 200 mg (1 cápsula ó 24 ml solución)/24 h.

- Niños y <18 años, con un peso como mínimo de 33 kg: 200 mg (1 cáp/ ó 24 ml solución)/24 h.

- No hay datos de seguridad y eficacia de emtricitabina para lactantes menores de 4 meses.

- Insuficiencia renal: Se requiere un ajuste de dosis o del intervalo de dosis en todo paciente con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min.

CICr 30-49 ml/min: 200 mg (1cápsula ó 24 ml solución)/48 h. CICr 15-29 ml/min: 200 mg (1 cápsula ó 24 ml solución)/72 h. CICr <15 ml/min (*anafrenia con hemodiálisis intermitente): 200 mg (1 cápsula ó 24 ml solución)/96 h.

- Insuficiencia hepática: No se dispone de datos para efectuar recomendaciones de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, dada su farmacocinética es poco probable que se requiera un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática .

-Normas para la correcta administración: se pueden administrar con alimentos o sin ellos.

Farmacocinética¹: Emtricitabina se absorbe de forma rápida y extensa después de su administración oral; la concentración plasmática máxima tiene lugar 1 a 2 horas. Se distribuye ampliamente por los compartimentos intra y extracelular del organismo y se metaboliza escasamente. Su excreción fundamental es por el riñón, y la dosis se recupera por completo en orina (aprox. 86%) y en heces (aprox. 14%). Después de la administración oral de la emtricitabina, su vida media de eliminación es aproximadamente de 10 horas.

4.- Evaluación de la eficacia

Actualmente, a los pacientes infectados por el VIH indicados para recibir tratamiento se les administra el así llamado Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA). Este suele constar de 3 fármacos antirretrovirales. En la mayor parte de los casos, son 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), a los que se añade bien un inhibidor de la proteasa (IP), bien un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINANs).

Emtricitabina se ha estudiado en pacientes naive y en pacientes estables pretratados. Según el acuerdo con la UGC de Infecciosos, para este tipo de pacientes las primeras opciones de tratamiento debían ser 3TC + AZT/ddl + Efavirenz/LPV-RTV.

Los principales estudios llevados a cabo son:

Rousseau F, Wakeford C, Mommeja-Marin H et al. Prospective Randomized Trial of Emtricitabine versus Lamivudine Short-Term Monotherapy in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. JID 2003; 188:1652-1658.

Diseño: Se trata de un estudio randomizado, abierto y de 10 días para comparar la actividad antirretroviral de 3 dosis de emtricitabina (FTC): 25,100 y 200mg/24h y lamivudina (3TC) 150mg/12h.

Población: Se incluyeron 82 pacientes con VIH cuya carga viral fuese >5000 y <100.000 copias/ml, naive para 3TC y ABC.

Tratamiento: Se randomizaron a recibir FTC 25mg, 100mg,200mg o 3TC durante 10 días.

Resultados:

	FTC 25mg/día N=20	FTC 100 mg/día N=21	FTC 200mg/día N=19	3TC 150mg/12h n=21
Reducción carga viral	-1.4 log	-1.5 log	-1.5 log	-1.7 log
<400 copias	30%	38%	48%	29%

Seguridad: El fármaco parece bien tolerado. Los principales EA fueron dolor de cabeza, náuseas, aumento del apetito y piel seca.

Conclusión: Los resultados presentados en este estudio suponen una mayor actividad de FTC 200mg frente a lamivudina 300mg. Sin embargo, estos datos, que vienen de un estudio a 10 días con un pequeño tamaño muestral, en unas condiciones de uso no habituales (monoterapia), no se han trasladado a los resultados que se encuentran en estudios de fase III. De este estudio podemos sacar que la dosis de 200mg FTC es segura y eficaz para el tratamiento de pacientes naive.

Saag M, Cahn P, Raffi F et al. Efficacy and Safety of Emtricitabine vs Stavudine in Combination Therapy in Antirretroviral-Naive Patients. JAMA 2004; 292(2):180-190.

Diseño: Se trata de un estudio randomizado, doble ciego, de 48 semanas de duración (seguimiento de 60) para comparar la eficacia y seguridad de emtricitabina 200mg/día vs estavudina/12h, en combinación con efavirenz y didanosina en régimen abierto.

Población: Se incluyeron 571 pacientes VIH naive con carga viral >5000 copias/ml.

Tratamiento: Se randomizaron a recibir FTC 200mg o estavudina dos veces al día.

Resultados:

- A las 24 semanas, según un análisis de Kaplan-Meier, la probabilidad de respuesta virológica mantenida a las 60 semanas (<50 copias/ml) era del 85% en Emtricitabina vs 76% Estavudina (p<0.005).
- Si la respuesta virológica se consideraba <400 copias/ml, la diferencia era de un 88% vs 81% (p=0.03).
- Estos resultados en la semana 48, suponían un 78% vs 59% (p<0.005) favorable a emtricitabina (<50 copias/ml); y un 81% vs 68% (p<0.001) si se consideraba <400copias/ml
- En la semana 60, la diferencia era de un 76% vs 54% (p<0.001) de tener <50copias/ml favorable a emtricitabina. Para 400 copias, 79% vs 63% (p<0.001)
- La probabilidad de fracaso virológico era del 4% en emtricitabina vs 12% en estavudina (p<0.001)
- La adherencia fue similar en ambos grupos.

Seguridad: El nº de pacientes con EA graves fue similar con ambos tratamientos. Estavudina presentó mayor porcentaje de pacientes con lipodistrofia y neuropatía periférica. Emtricitabina presentó más hiperpigmentación en las palmas de las manos.

Conclusión: Los resultados presentados en este estudio suponen una mayor actividad de FTC 200mg frente a estavudina.

Molina JM, Journot V, Morand-Joubert L et al. Simplification Therapy with Once-Daily Emtricitabine, Didanosine, and Efavirenz in HIV-1-Infected Adults with Viral Suppression Receiving a Protease Inhibitor-Based Regimen: A Randomized Trial. JID 2005; 191:830-9.

Diseño: Se trata de un estudio randomizado, abierto, de 48 semanas de duración, realizado en Francia, para comparar la eficacia y seguridad de cambiar de un régimen basado en 2 ITIAN+1 IP a un régimen sencillo de emtricitabina+ddl+Efavirenz (admon 1 comp de cada uno al día).

Población: Se incluyeron 355 pacientes VIH naive para ITIAN, que estuvieran recibiendo 2 ITIAN y un IP, con carga viral <400 copias/ml durante 60 meses y >100 CD4/mm³.

Tratamiento: Se randomizaron a recibir FTC 200mg+ddl y Efavirenz o a continuar con sus 2 ITIAN +IP.

Resultados:

- A las 48 semanas, mantenían supresión virológica mantenida el 87.6% de los pacientes del grupo de IP, vs 90.5% en el grupo de emtricitabina (ns)
- La estimación de fracaso virológico (según un análisis de Kaplan-Meier) fue también similar para ambos grupos.
- Tampoco hubo diferencias en el incremento de CD4.

Seguridad: Se observó una tendencia a una mayor % de RA en el grupo de emtricitabina (48% vs 38%, p=0.06), especialmente en las 4 primeras semanas. Estas RA fueron de tipo neurológico (mareos, dolor de cabeza, pesadillas) y motivaron abandono del tratamiento. A las 48 semanas, el porcentaje de abandonos era sin embargo similar.

En el grupo de emtricitabina se observaron mayores incrementos de enzimas hepáticas, y en el grupo de IP, más lipoatrofia.

Conclusión: Los resultados presentados en este estudio suponen que el régimen de 1 dosis diaria de 3 fármacos (emtricitabina, ddi y efavirenz) es eficaz y seguro como el régimen basado en IP. A considerar para su utilización será el perfil de resistencias de cada paciente.

5. Evaluación de la seguridad¹

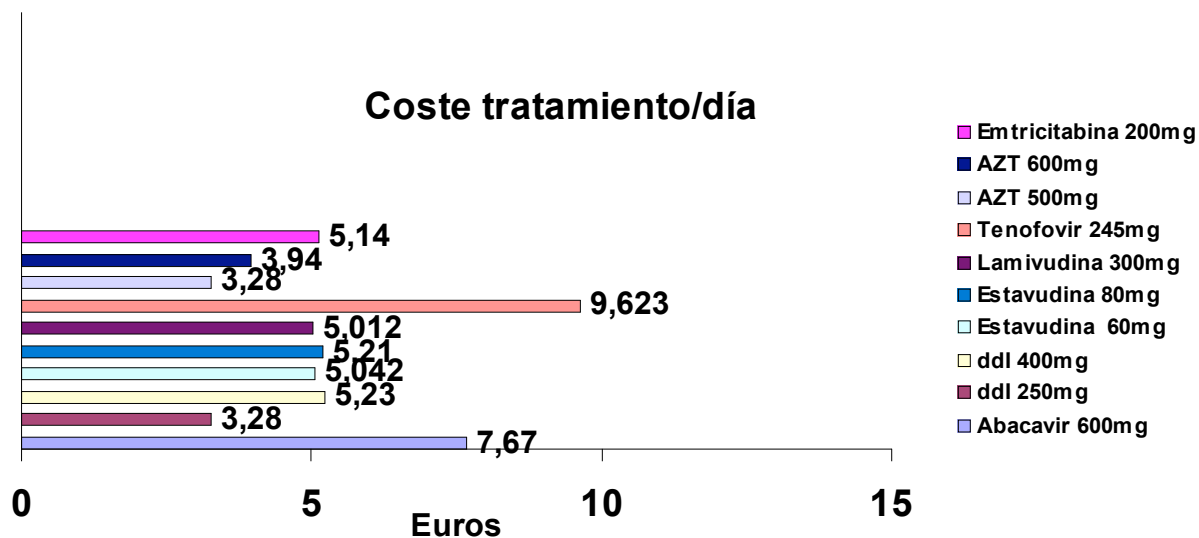
Las principales reacciones adversas, según los ensayos clínicos desarrollados son:

- Sangre y sistema linfático: (1-10%): Neutropenia, anemia.
- Metabolismo y de la nutrición: (1-10%): El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado con alteraciones metabólicas del tipo de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlactatemia y lipodistrofia. Con el uso de análogos a nucleósidos se ha comunicado acidosis láctica, generalmente asociada con esteatosis hepática.
- Sistema nervioso: (>10%): cefalea, mareo, astenia, insomnio
- Gastrointestinales: (<10%): diarrea, náuseas, vómitos dispepsia, dolor abdominal, incremento de los valores de lipasa y amilasa.
- Hepatobiliares: (1-10%): elevación sérica de la aspartato aminotransferasa (AST) y/o elevación sérica de la alanina aminotransferasa (ALT), hiperbilirrubinemia
- Dermatológicos: (1-10%): erupciones, ampollas, urticaria y reacción alérgica.
- Musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo: (>10%): elevación de la creatininaquinasa.
- Generales: (1-10%): Dolor.

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 hepatitis B. 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.

6.- Area económica

El coste comparativo con los otros ITIAN resulta estar en la media. Similar a lamivudina, superior a AZT y didanosina, e inferior a abacavir y tenofovir:



7.- Discusión y Conclusiones

- Emtricitabina ha demostrado ser un fármaco eficaz y seguro en pacientes VIH sin tratamiento previo y en pacientes pretratados con control virológico estable.
- Para ser utilizado tras fracaso virológico, es necesario testar las posibles resistencias cruzadas.
- La opción acordada para pacientes naive es AZT/ddi+ 3TC + Efavirenz/Rito-Lopi.
- Sólo en pacientes con fracaso a este régimen, y según perfil de resistencias debería utilizarse.
- En consecuencia, esta asociación no se recomienda para el tratamiento de pacientes *naive*, tal y como además se acordó con la Unidad de Infecciosos.
- La CFT acuerda su inclusión en la Guía del Hospital, como medicamento de uso restringido (categoría D) según los criterios anteriormente citados.

8.- Bibliografía

1. Ficha técnica de Emtriva®. Gilead Science.
2. Informe EMEA.
3. Rousseau F, Wakeford C, Mommeja-Marin H et al. Prospective Randomized Trial of Emtricitabine versus Lamivudine Short-Term Monotherapy in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. JID 2003; 188:1652-1658.
4. Saag M, Cahn P, Raffi F et al. Efficacy and Safety of Emtricitabine vs Stavudine in Combination Therapy in Antiretroviral-Naive Patients. JAMA 2004; 292(2):180-190.
5. Molina JM, Journot V, Morand-Joubert L et al. Simplification Therapy with Once-Daily Emtricitabine, Didanosine, and Efavirenz in HIV-1-Infected Adults with Viral Suppression Receiving a Protease Inhibitor-Based Regimen: A Randomized Trial. JID 2005; 191:830-9.