



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-68786364-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-68786364-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SIMPLIR / EFAVIRENZ - EMTRICITABINA - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, EFAVIRENZ 600 mg – EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg; aprobado por Certificado N° 58.277.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SIMPLIR / EFAVIRENZ - EMTRICITABINA - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, EFAVIRENZ 600 mg – EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo primario: IF-2023-13645772-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario: IF-2023-13645637-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-13645299-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-13645492-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.277 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-68786364-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA

SIMPLIR® – Efavirenz 600 mg Emtricitabina 200 mg Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg –
Comprimidos Recubiertos

Proyecto de rótulo primario

Página 1 de 1



PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

SIMPLIR®

Efavirenz 600 mg, Emtricitabina 200 mg, Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (equivalente a 245 mg de Tenofovir disoproxil).

Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada


CONSERVACIÓN

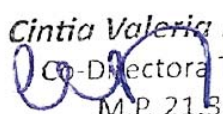
Manténgase el frasco bien cerrado, en lugar seco y a temperatura entre 15°C y 30°C.

Laboratorio Elea Phoenix SA

Lote:

Vencimiento:


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. María Bernarda Belay
DNI N° 29.378.925
APODERADA


Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21.320
Laboratorio Elea Phoenix S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-68786364- ELEA PHOENIX - Rotulo primario - Certificado N58.277

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.06 14:37:01 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.06 14:37:02 -03:00

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA

SIMPLIR®, Efavirenz 600 mg Emtricitabina 200 mg Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg
Comprimidos Recubiertos

Proyecto de rótulo secundario

Página 1 de 2



**PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO
SIMPLIR®**

EFAVIRENZ 600mg EMTRICITABINA 200 mg TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de SIMPLIR® contiene:

Efavirenz 600 mg, Emtricitabina 200 mg, Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (equivalente a 245 mg de Tenofovir disoproxil).

Excipientes: (principios no activos): hidroxipropilcelulosa, lauril sulfato de sodio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sodica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo (CI 77491).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Manténgase el frasco bien cerrado, en lugar seco y a temperatura entre 15°C y 30°C.

PRESENTACIÓN

1 Frasco que contiene 30 comprimidos recubiertos, con cápsula deshumidificadora.

1 Frasco que contiene 60 comprimidos recubiertos, con cápsula deshumidificadora.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.277

Director Técnico: Laura A. B. Hernandez - Farmacéutico.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 | elea.com

LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.

Dra. María Bernarda Belay

DNI N° 29.378.925

APODERADA

Elaborado en

Cintia Valeria Miranda

Co-Directora Técnica

M.P. 21.320

Laboratorio Elea Phoenix S.A.

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA

SIMPLIR®, Efavirenz 600 mg Emtricitabina 200 mg Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg
Comprimidos Recubiertos


Proyecto de rótulo secundario

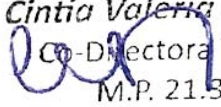
Página 2 de 2



Lote:

Vencimiento:


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Maria Bernarda Belay
DNI N° 29.378.925
APODERADA


Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21.320
Laboratorio Elea Phoenix S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-68786364- ELEA PHOENIX - Rotulo secundario - Certificado N58.277

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.06 14:36:50 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.06 14:36:51 -03:00

SIMPLIR®

EFAVIRENZ 600mg EMTRICITABINA 200 mg TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTIA

Venta bajo receta archivada

FORMULA

Cada comprimido recubierto de **SIMPLIR®** contiene: Efavirenz 600 mg, Emtricitabina 200 mg, Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (equivalente a de Tenofovir disoproxil).

Excipientes: (principios no activos): hidroxipropilcelulosa, lauril sulfato de sodio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo (CI 77491).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antirretroviral para el tratamiento de la infección por VIH-1 (Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1). Combinación fija de tres antirretrovirales, dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (tenofovir y emtricitabina) y uno no nucleosídico (efavirenz).

Código ATC: J05AR06

INDICACIONES Y USO

Infección VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos de 12 años o mayores que pesan al menos 40kg: **SIMPLIR®**, está indicado como terapia única o en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

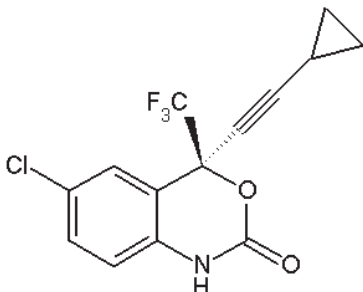
Los comprimidos recubiertos de **SIMPLIR®** contienen una asociación a dosis fija de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, compuestos que exhiben una actividad inhibitoria respecto a la transcriptasa reversa del VIH-1.

El producto SIMPLIR ha demostrado ser bioequivalente con el producto de referencia ATRIPLA, según Disposición ANMAT 5237/2017.

Efavirenz es un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa de VIH-1. Emtricitabina es un análogo sintético del nucleósido citidina. El tenofovir disoproxil fumarato (Tenofovir DF) se convierte in vivo en tenofovir, un análogo nucleósido fosfonato acíclico (nucleótido) de 5'-monofosfato de adenosina.

Efavirenz: El nombre químico del efavirenz es (S)-6-cloro-4-(ciclopropilentinil)-1,4-dihidro-4(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona. Su fórmula molecular es $C_{14}H_9ClF_3NO_2$. Es un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa del VIH-1. Su actividad está mediada

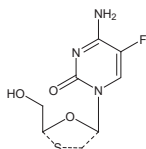
básicamente por la inhibición no competitiva de la transcriptasa reversa del VIH-1. No inhibe la TR del VIH-2 ni las polimerasas α , β y γ (alfa, beta ni gamma) del ADN humana.



El efavirenz es un polvo cristalino, de color blanco a ligeramente rosado, con una masa molecular de 315,62. Es prácticamente no hidrosoluble (inferior a 10mcg/ml)

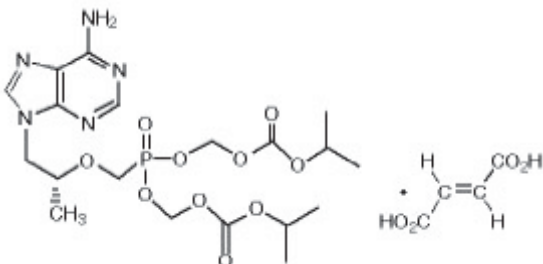
Emtricitabina: El nombre químico de la emtricitabina es 5-fluoro-1-(2*R*,5*S*)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolano-5-il]citosina. La emtricitabina es el enantiómero (-) de un tio análogo de la citidina, que difiere de otros análogos de la citidina en que posee flúor en la posición 5.

La emtricitabina es un polvo cristalino color blanco a blancuzco con una solubilidad de aproximadamente 112 mg/ml en agua a 25 °C. El coeficiente de partición (logaritmo p) de la emtricitabina es -0,43 y el valor pKa es 2,65. La fórmula molecular es C₈H₁₀FN₃O₃S y el peso molecular 247,24. Su fórmula estructural es la siguiente



La emtricitabina es fosforilada por enzimas celulares para formar 5'-trifosfato emtricitabina. Este último compete con el 5'-trifosfato desoxicitidina, sustrato natural de la transcriptasa reversa de VIH-1, inhibiéndola y al ser incorporado al ADN viral incipiente se produce la terminación de la cadena. El 5'-trifosfato de Emtricitabina es un inhibidor débil de las polimerasas α , β y ϵ (alfa, beta y épsilon) del ADN de los mamíferos y de la polimerasa γ (gama) del ADN mitocondrial.

Tenofovir disoproxil fumarato: El tenofovir disoproxil fumarato es una sal de ácido fumárico del éster bis-isopropoxicarboniloximetil derivado del tenofovir. El nombre químico de tenofovir disoproxil fumarato es 9-[(*R*)-2 bis[[isopropoxicarbonil]oxi]metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina fumarato (1:1). Su fórmula molecular es C₁₉H₃₀N₅O₁₀P · C₄H₄O₄ y su peso molecular es 635,52. Su fórmula estructural es la siguiente:



El tenofovir disoproxil fumarato es un polvo cristalino color blanco a blancuzco con una solubilidad de 13,4 mg/ml en agua a 25 °C. El coeficiente de partición (logaritmo p) del tenofovir disoproxil fumarato es 1,25 y el valor pKa es 3,75. Todas las dosis se expresan en términos de tenofovir disoproxil fumarato, excepto que se especifique lo contrario.

El tenofovir disoproxil fumarato es un análogo nucleósido fosfonato diéster acíclico del monofosfato de adenosina. El tenofovir disoproxil fumarato requiere una hidrólisis inicial del diéster para convertirse en tenofovir y subsiguientes fosforilaciones mediante enzimas celulares para formar el tenofovir difosfato. El tenofovir difosfato inhibe la actividad de la transcriptasa inversa del VIH-1 al competir con el sustrato natural desoxiadenosina 5'-trifosfato y, luego de su incorporación al ADN, mediante la terminación de la cadena de ADN. Tenofovir difosfato es un inhibidor débil de las polimerasas α y β del ADN de los mamíferos y de la polimerasa γ del ADN mitocondrial.

Propiedades farmacodinámicas:

Electrofisiología Cardíaca

Efavirenz:

Se evaluó el efecto del EFV en el intervalo QTc en un estudio de QT cruzado de tres tratamientos, de secuencia única fija, de una sola secuencia, de 3 tratamientos, abierto, positivo y controlado con placebo en 58 sujetos sanos enriquecidos para polimorfismos de CYP2B6. La $C_{máx}$ media de EFV en sujetos con genotipo CYP2B6 * 6 / * 6 después de la administración de 600 mg de dosis diaria durante 14 días fue de 2,25 veces la $C_{máx}$ media observada en sujetos con genotipo CYP2B6 * 1 / * 1. Se observó una relación positiva entre la concentración de EFV y la prolongación del QTc. Basándose en la relación concentración-QTc, la prolongación media de QTc y su intervalo de confianza del 90 % de límite superior son 8,7 ms y 11,3 ms en sujetos con genotipo CYP2B6 * 6 / * 6 tras la administración de 600 mg de dosis diaria durante 14 días.

Actividad antiviral:

Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir disoproxil fumarato: En estudios de asociación en los que se evaluó la actividad antiviral en cultivos celulares de la Emtricitabina y el efavirenz

juntos, el efavirenz y el Tenofovir juntos y la Emtricitabina y el Tenofovir juntos, se observaron efectos antivirales entre aditivos y sinérgicos.

Efavirenz: efavirenz a concentraciones variables entre 1,7 y 25nM inhibe la replicación de cepas no mutantes adaptadas en el laboratorio y cepas clínicas en cultivos de células entre 90-95%(CE₉₀₋₉₅) en cultivos de líneas celulares linfoblastoides, leucocitos mononucleares en sangre periférica y macrófagos o monocitos. Demostró actividad aditiva al asociarse a delavirdina y nevirapina (inhibidores no nucleosídicos de TR); abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina (inhibidores nucleosídicos de TR), amprenavir indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir (inhibidores de proteasa), y enfurtida (inhibidor de fusión).

Por otro lado demostró actividad antivírica entre aditiva y antagonista en cultivo de células con atazanavir. El efavirenz demostró actividad antivírica contra las cepas aisladas subtipo B y la mayoría de las cepas aisladas de subtipos no B (subtipos A, AE, AG, C, D, F, G, J y N) pero tuvo una actividad antivírica reducida contra los virus del grupo O. El efavirenz no es activo contra el VIH-2.

Se ha observado actividad antiviral sinérgica de Emtricitabina y Tenofovir disoproxil fumarato en estudios en cultivos celulares en los que se evaluó la actividad antiviral de ambas drogas combinadas.

Emtricitabina: su actividad antiviral fue evaluada contra cepas aisladas de VIH-1 de laboratorio y clínicas, en líneas celulares linfoblastoides, línea celular MAGI-CCR5 y células mononucleares de sangre periférica. Los valores de concentración eficaz al 50% (CE₅₀) fueron entre 0,0013 y 0,64 µM (0,0003 a 0,158 µg/ml). Se observaron efectos que variaron entre aditivos y sinérgicos en estudios de asociación con inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa como abacavir, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina; inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (delavirdina, efavirenz, nevirapina) e inhibidores de la proteasa como amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir. La emtricitabina presentó actividad antiviral en cultivo celular contra los subtipos del VIH-1 A, B, C, D E, F, G y O. (CE₅₀ entre 1,6 a 5,5 µM).

Tenofovir disoproxil fumarato: Su actividad antiviral fue evaluada contra cepas de VIH aisladas de laboratorio y clínicas, en líneas celulares linfoblastoides, células primarias monocito-macrófagos, y linfocitos de sangre periférica. Los valores de concentración eficaz al 50% (CE₅₀) estuvieron entre 0,04 y 8,5 µM. Se observaron efectos que variaron entre aditivos y sinérgicos en estudios de asociación de Tenofovir con fármacos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (como abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina), inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (por ej. delavirdina, efavirenz, nevirapina) e inhibidores de la proteasa (como por ej. amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir). El Tenofovir presentó actividad antiviral en cultivo celular contra los subtipos del VIH-1 A, B, C, D E, F, G y O. (CE₅₀ entre 0,5 a 2,2 µM) y actividad específica de cepas contra el VIH-2 (con valores de CE₅₀ entre 1, 6 y 5,5 µM).

Resistencia:

Emtricitabina y Tenofovir disoproxil fumarato: Fueron seleccionadas de cultivos celulares cepas VIH-1 con una susceptibilidad reducida a la combinación de emtricitabina y Tenofovir. El análisis genotípico de estas cepas identificó las sustituciones de aminoácido M184 V/I y/o K65R en la transcriptasa inversa viral. También el Tenofovir ha seleccionado una sustitución K70E en la transcriptasa inversa del VIH-1 que produjo disminución en la sensibilidad a Tenofovir.

Emtricitabina: se han seleccionado cepas del VIH resistentes a la emtricitabina tanto in vivo, en pacientes sin tratamiento previo, y falla al tratamiento, como in vitro.

La mutación más común detectada fue en el codón 184 del gen de la transcriptasa reversa, por la cual se sustituye la metionina por valina o isoleucina (M184 V/I)

Tenofovir disoproxil fumarato: Se hallaron en cultivos celulares, cepas de VIH-1 con una susceptibilidad reducida al tenofovir. Estos virus manifestaron una sustitución K65R en la transcriptasa inversa y señalaron una reducción de 2 a 4 veces en la sensibilidad al tenofovir.

La misma mutación fue encontrada en cepas aisladas de pacientes en ensayos clínicos, ya sea con prevalencia baja, aunque variable.

La sustitución de aminoácido observada con mayor frecuencia en estudios clínicos con efavirenz es K103N (54%).

En un estudio clínico con pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, en el análisis de resistencia de todos los pacientes con fracaso virológico confirmado (>400 copias/ml de ARN de VIH-1 en semana 144) o que abandonaron prematuramente el estudio, se observó que la forma más frecuente de resistencia fue la resistencia genotípica al efavirenz, predominantemente la sustitución K103N. La resistencia a efavirenz se encontró en 13/19 pacientes analizados tratados con emtricitabina + tenofovir DF y en 21/29 pacientes del grupo que recibió asociación de dosis fijas de zidovudina y lamivudina. Se observó la sustitución de aminoácidos M184V asociada a resistencia a emtricitabina y lamivudina, en 2/19 de las cepas aisladas de los pacientes analizados del grupo tratado con emtricitabina + tenofovir DF y en 10/29 de las cepas aisladas de los pacientes del grupo zidovudina y lamivudina en asociación. En las 144 semanas del mencionado estudio, ningún paciente presentó sustitución K65R detectable en su VIH-1, según los análisis genotípicos realizados.

K103N es la sustitución de aminoácido observada con mayor frecuencia en estudios clínicos con efavirenz es (54%); en pacientes que no respondieron al tratamiento con efavirenz asociado a otros antirretrovirales se observaron una o más sustituciones de transcriptasa reversa en posiciones de aminoácidos 98, 100, 101, 103, 106, 108, 188, 190, 225, 227, 230. Otras sustituciones de resistencia que se observó que aparecieron con frecuencia son L100I 87%), K101E/Q/R (14%), V108I (11%), G190S/T/A (7%), 225H(18%) y M230I/L(11%).

En una selección en cultivo de células aparecieron rápidamente cepas aisladas de VIH-1 con disminución de la sensibilidad al efavirenz (aumento de >380 veces del valor de CE₉₀).

La caracterización genotípica de estos virus identificó sustituciones que produjeron sustituciones de un solo aminoácido L100I o V179D, sustituciones dobles L100I/V108I y sustituciones triples L100I/V179D/Y181C de la transcriptasa reversa.

Resistencia cruzada:

Se ha descrito resistencia cruzada entre inhibidores no nucleosídicos de la TR, también entre ciertos inhibidores nucleosídicos.

Las cepas aisladas de la clínica que se caracterizaron como resistentes al efavirenz también fueron fenotípicamente resistentes, en el cultivo de células a delavirdina y nevirapina, en comparación con valores iniciales. Los aislados víricos clínicos, resistentes a delavirdina, nevirapina, con sustituciones asociadas a la resistencia a los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (A98G, L100I, K101I, K101E/, K103N/S, V106A, Y181X, Y188X, G190X, P225H, F227L o M230L) mostraron una disminución de la sensibilidad al efavirenz en cultivo de células. Más del 90% de las cepas aisladas resistentes a los INRT examinadas en cultivo de células conservaron la sensibilidad a efavirenz.

Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato: Se ha reconocido la resistencia cruzada entre ciertos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INRT). Las sustituciones M184V/I y/o K65R halladas en cultivos celulares tratados con combinación de emtricitabina y tenofovir también se observaron en algunas cepas aisladas de VIH-1 en pacientes que fracasaron en el tratamiento con tenofovir en combinación, ya sea con lamivudina o emtricitabina, o bien abacavir o didanosina. Por lo tanto, la resistencia cruzada entre estas drogas puede ocurrir en pacientes cuyo virus contiene una o ambas sustituciones de aminoácidos.

Emtricitabina: Las cepas resistentes a la emtricitabina (M184V/I) manifestaron una resistencia cruzada con respecto a lamivudina y zalcitabina, pero conservaron la susceptibilidad en cultivos celulares a didanosina, estavudina, tenofovir, zidovudina y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (delavirdina, efavirenz y nevirapina). Las cepas de HIV-1 que contienen la mutación K65R seleccionadas in vivo por abacavir, didanosina, tenofovir y zalcitabina, demostraron una susceptibilidad reducida a la inhibición por emtricitabina. Los virus con mutaciones que confieren una susceptibilidad reducida a estavudina y zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) o a didanosina (L74V) permanecieron sensibles a la emtricitabina.

El VIH-1 que contiene la sustitución K103N asociada a la resistencia a los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa fue sensible a la emtricitabina.

Tenofovir disoproxil fumarato: cepas de VIH-1 aisladas de pacientes que presentaron una media de 3 sustituciones de aminoácidos de transcriptasa inversa asociadas a zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N) indicaron una disminución de 3,1 veces en la susceptibilidad a tenofovir.

Sujetos cuyos virus expresan una sustitución en L74V sin resistencia asociada a zidovudina, tuvieron respuesta reducida a Tenofovir.

Hay pocos datos respecto a los pacientes con respuesta reducida a Tenofovir cuyos virus expresan Y115F o Q151M o inserción T69.

Farmacocinética

Efavirenz: en pacientes infectados por VIH, luego de su administración oral, el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima (t_{max}) es de 3 a 5 hs, su absorción se ve incrementada por comidas ricas en grasas o hipercalóricas. Posee alta unión a proteínas plasmáticas (99%), mayormente a albúmina. Se metaboliza en hígado por CYP3A4 y 2B6 a metabolitos inactivos, puede inducir su propio metabolismo. La vida media de eliminación varía entre 52 y 76 horas tras la administración de dosis únicas, y de 40 a 55 horas luego de la administración de varias dosis. Su excreción es fecal (16-60% mayormente como droga sin cambios) y urinaria (14 a 34% como metabolitos).

Tenofovir disoproxil fumarato: Luego de la administración oral de Tenofovir DF, las concentraciones máximas de tenofovir en suero se lograron después de $1,0 \pm 0,4$ hora. La biodisponibilidad oral del tenofovir a partir de Tenofovir DF en pacientes en ayunas es aproximadamente del 25%. La unión in vitro del tenofovir con las proteínas del plasma humano es de $<0,7\%$ e independiente de la concentración en el rango de 0,01-25 mg/mL. Aproximadamente un 70-80% de la dosis intravenosa de tenofovir se recupera en forma de droga no modificada en la orina. El tenofovir se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Luego de una dosis oral simple de Tenofovir, su vida media de eliminación es de 17 horas aproximadamente.

Emtricitabina: Luego de la administración oral de EMTRICITABINA, la misma se absorbe con rapidez con concentraciones pico de plasma a la hora o a las 2 horas posteriores a la dosis. Su biodisponibilidad es del 92-93%. Tiene baja unión a proteínas plasmáticas, $<4\%$, y su unión es independiente de la concentración dentro del rango de 0,02-200 mg/ml. Tras la administración de emtricitabina radiomarcada, un 86% aproximadamente se recupera en la orina y un 13% se recupera en forma de metabolitos. Los metabolitos de la emtricitabina incluyen 3'-sulfóxido diastereómeros y su conjugado de ácido glucurónico. La emtricitabina se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Luego de una dosis oral simple de EMTRICITABINA, la semivida de la emtricitabina en plasma es de 10 horas aproximadamente.

Efectos de la Alimentación en la Absorción Oral

No se han analizado los efectos en la absorción de esta combinación fija, **SIMPLIR®**, en presencia de alimentos.

Se conoce que la administración de efavirenz con comida rica en grasas aumenta el ABC 28% y la Concentración máxima media en 79% en comparación a su administración en ayunas.

La administración de tenofovir + emtricitabina luego de una comida con alto contenido de grasas (784 kcal; 49 gramos de grasa) o de una comida liviana (373 kcal; 8 gramos de grasa) retrasó el tiempo de C_{max} de tenofovir en aproximadamente 0,75 hora. Los aumentos medios en ABC y C_{max} de tenofovir fueron aproximadamente de 35% y 15%, al ser

administrados con una comida con alto contenido de grasas o con una comida liviana, en comparación con la administración en estado de ayuno.

Poblaciones especiales

Raza: la administración de efavirenz a pacientes de grupos raciales diversos, infectados con VIH-1 presentó características farmacocinéticas similares.

Emtricitabina

No se han identificado diferencias farmacocinéticas debidas a la raza.

Tenofovir: no se han evaluado número suficiente de sujetos para determinar diferencias farmacocinéticas en la raza.

Género

La farmacocinética de sus principios activos es similar en pacientes femeninos como masculinos.

Pacientes ancianos

La farmacocinética de efavirenz, emtricitabina y tenofovir en este grupo etario (mayores de 65 años) no ha sido evaluada adecuadamente.

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios farmacocinéticos de esta combinación en pacientes pediátricos. No debe administrarse **SIMPLIR®** a pacientes pediátricos < a 12 años de edad, ni en pacientes con peso corporal menor a 40kg.

En estudios farmacocinéticos abiertos en los que se administró efavirenz a pacientes pediátricos entre 3-16 años, >40kg (que habían recibido un tratamiento previo con inhibidor nucleosídico de la transcriptasa reversa) su farmacocinética fue similar a la de adultos que recibieron dosis de 600mg de efavirenz.

Cuando emtricitabina en dosis de 200mg/día se administró a niños de 13 a 17 años, su farmacocinética fue similar a la observada en adultos a la misma dosis.

En pacientes entre 12 y <18 años en los que se evaluó el perfil farmacocinético de Tenofovir 300mg/día se observaron perfiles similares que a los obtenidos en pacientes adultos con similar tratamiento.

Pacientes con Función Renal Alterada

La farmacocinética de efavirenz no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, menos del 1% se excreta sin cambios por orina, podría no esperarse cambios en su farmacocinética ante disfunción renal.

La farmacocinética tanto de emtricitabina como del tenofovir se ven alterada en pacientes con insuficiencia renal.

En los pacientes con una depuración de creatinina menor a 50 ml/min, se vieron incrementadas la $C_{m\acute{a}x}$ y ABC_{0-inf} de emtricitabina y de tenofovir.

Pacientes con Insuficiencia Hepática

No se ha evaluado la farmacocinética de **SIMPLIR®** u otros productos con la misma asociación fija en insuficiencia hepática. Tampoco se ha evaluado la farmacocinética de Emtricitabina por separado en pacientes con esta condición. No obstante, la emtricitabina no es metabolizada de manera significativa por las enzimas del hígado, por lo tanto, el impacto de la insuficiencia hepática debiera ser limitada.

Efavirenz no mostró cambios farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) respecto a los del grupo control en estudio de dosis múltiples. No se cuenta con datos suficientes para determinar si la disfunción hepática moderada o grave alteran las características farmacocinéticas del efavirenz.

En pacientes no infectados por el VIH-1 con insuficiencia hepática leve a moderada se evaluó la farmacocinética de una dosis de 300mg Tenofovir. En este grupo no se observaron alteraciones sustanciales en la farmacocinética del tenofovir en comparación con la farmacocinética de los pacientes sin ésta.

Interacción de Drogas

No se han realizado estudios de interacción de drogas utilizando comprimidos de **SIMPLIR®** ni otras asociaciones fijas de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato.

Esta combinación fija, **SIMPLIR®**, no debe administrarse de forma conjunta con medicamentos que contengan efavirenz, a menos que se necesite para el ajuste de la dosis, p. ej., con rifampicina. Tampoco debe administrarse concomitantemente con otros análogos de citidina como lamivudina, debido a similitudes con emtricitabina. No se debe administrar concomitantemente con adefovir dipivoxil.

Efavirenz

Cuando se administraron efavirenz y tenofovir, sus características farmacocinéticas no se vieron afectadas respecto a la administración de ambas drogas por separado. No se realizaron estudios de interacción farmacológica entre efavirenz y otros INRT, aparte de tenofovir, lamivudina y zidovudina. No es esperable que se produzcan interacciones clínicamente significativas.

Se ha visto que efavirenz produce, in vivo, inducción de enzimas hepáticas, aumentando así la transformación de algunos fármacos que se metabolizan vía CYP3A y CYP2B6. Así mismo in vitro se demostró que efavirenz inhibe las isoenzimas 2C9, 2C19 del CYP, con valores de K_i (entre 8,5y 17 μ M) dentro de los límites de concentraciones plasmáticas observadas con efavirenz. También, a concentraciones muy superiores a las alcanzadas clínicamente, in vitro efavirenz inhibió CYP2D6 y CYP1A2 (K_i e/82 y 160 μ M), pero no inhibió el CYP2E1. La administración concomitante de efavirenz con fármacos metabolizados principalmente por isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 puede alterar las concentraciones del fármaco administrado concomitantemente. Se esperaría que los fármacos que inducen CYP3A y CYP2B6 aumenten la depuración de efavirenz, disminuyendo sus concentraciones plasmáticas. No se observaron interacciones

clínicamente significativas entre efavirenz, zidovudina, lamivudina, azitromicina, fluconazol, lorazepam, cetirizina ni paroxetina. Dosis únicas de famotidina, antiácidos de aluminio y magnesio con simeticona, no tuvieron efecto sobre las exposiciones a efavirenz.

La exposición a efavirenz puede aumentar al administrarse con medicamentos (por ejemplo, ritonavir) o alimentos (por ejemplo, jugo de pomelo) que inhiben la actividad de CYP3A4 o CYP2B6. En la tabla 1 se resumen los efectos de la administración de otras drogas concomitantes con efavirenz.

Tabla 1: Interacciones farmacológicas: cambios en los parámetros FC de efavirenz en presencia de otro fármaco administrado concomitantemente

| Droga coadministrada con Efavirenz | Dosis | Dosis Efavirenz (mg) | N | cambio % medio de los parámetros FC de Efavirenz a (90% CI) | | |
|------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------|---|-------------------------------|--------------------------------|
| | | | | C _{max} | ABC | C _{min} |
| Indinavir | 800mg c/8h x 14 días | 200mg 1 v/día x 14 días | 11 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Lopinavir/ ritonavir | 400/100 mg c/12h x 9 días | 600 mg 1 v/día x 9 días | 11, 12 ^b | ↔ | ↓ 16 (↓ 38 a ↑15) | ↓ 16 (↓ 42 a ↑20) |
| Nelfinavir | 750 mg c/8h x 7 días | 600 mg 1 v/día x 7 días | 10 | ↓ 12 (↓ 32 a ↑13) ^c | ↓ 12 (↓35 a ↑18) ^c | ↓ 21 (↓ 53 a ↑ 33) |
| Ritonavir | 500 mg c/12h x 8 días | 600 mg 1 vez/día x 10 días | 9 | ↑ 14 (↑ 4 a ↑ 26) | ↑ 21 (↑10 a ↑ 34) | ↑ 25 (↑ 7 a ↑ 46) ^c |
| Saquinavir DGD ^d | 1200 mg c/8h x 10 días | 600 mg 1 vez/día x 10 días | 13 | ↓ 13 (↓ 5 a ↓ 20) | ↓ 12 (↓ 4 a ↓19) | ↓ 14 (↓ 2 a ↓ 24) |
| Boceprevir | 800 mg 3/v al día x 6 días | 600 mg 1 vez/día x 16 días | ND | ↑11 (↑2 a ↑20) | ↑ 20 (↑15 a ↑26) | ND |
| Simeprevir | 150 mg1/v al día x 14 días | 600 mg 1 vez/día x 14 días | 23 | ↔ | ↓ 10 (↓ 5 a ↓15) | ↓ 13 (↓ 7 a ↓ 19) |
| Claritromicina | 500mg c/12 x 7 días | 400 mg 1 v/día x 7 días | 12 | ↑ 11 (↑ 3 a ↑ 19) | ↔ | ↔ |
| Itraconazol | 200mg c/12 x 14 días | 600 mg 1 v/día x 28 días | 16 | ↔ | ↔ | ↔ |

Laboratorio ELEA PHOENIX SA
SIMPLIR®, Efavirenz 600mg Emtricitabina 200 mg Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg
 Comprimidos Recubiertos
 Proyecto de Prospecto


| | | | | | | |
|----------------------------|--|----------------------------------|----|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| Rifabutina | 300 mg 1 vez/día × 14 días | 600 mg 1 vez/día × 14 días | 11 | ↔ | ↔ | ↓ 12 ↓ 24 a ↑ 1) |
| Rifampicina | 600 mg × 7 días | 600 mg 1 vez/día × 7 días | 12 | ↓ 20 (↓ 11 a ↓ 28) | ↓ 26 (↓ 15 a ↓36) | ↓ 32 (↓ 15 a ↓ 46) |
| Artemeter/ Lumefantrina | Artemeter 20 mg/ lumefantrina 120 mg comp (6 dosis de 4 comp x 3 días) | 600 mg 1 vez/día × 26 días | 12 | ↔ | ↓17 | NA |
| Atorvastatina | 10 mg 1 vez/día × 4 días | 600 mg 1 vez/día × 15 días | 14 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Pravastatina | 40 mg 1 vez/día × 4 días | 600 mg 1 vez/día × 15 días | 11 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Simvastatina | 40 mg 1 vez/día × 4 días | 600 mg 1 vez/día × 15 días | 14 | ↓ 12 (↓ 28 a ↑ 8) | ↔ | ↓ 12 (↓ 25 a ↑ 3) |
| Carbamazepina | 200 mg 1 vez/día × 3 días, 200 mg 2 v/día × 3 días, luego 400 mg 1 vez/día × 15 días | 600 mg 1 vez/día × 35 días | 14 | ↓ 21 (↓ 15 a ↓ 26) | ↓ 36 (↓ 32 a ↓40) | ↓ 47 (↓ 41 a ↓ 53) |
| Diltiazem | 240 mg × 14 días | 600 mg 1 vez/día × 28 días | 12 | ↑ 16 (↑ 6 a ↑ 26) | ↑ 11 (↑ 5 a ↑ 18) | ↑ 13 (↑ 1 a ↑ 26) |
| Sertralina | 50mg 1 v/día x 14 días | 600 mg 1 vez/día × 14 días | 13 | ↑ 11 (↑ 6 a ↑ 16) | ↔ | ↔ |
| Voriconazol | 400 mg oral c/12h × día 1 luego 200 mg vía oral c/12h × 8 días | 400 mg 1 vez/día × 9 días | NA | ↑ 38d | ↑ 44d | NA |

| | | | | | |
|--------------------------------|---------------------------|----|-----------------------|-----------------------|----|
| 300 mg vía oral c/12h días 2-7 | 300 mg 1 vez/día × 7 días | NA | ↓ 14e (↓ 7 a ↓ 21) | ↔e | NA |
| 400 mg vía oral c/12h días 2-7 | 300 mg 1 vez/día × 7 días | NA | ↔e | ↑ 17e (↑ 6 a ↑ 29) | NA |

ND: no disponible

a↑: aumento; ↓: disminución; ↔: ausencia de efecto

b: diseño de grupos paralelos, n: corresponde al efavirenz+lopinavir/ritonavir; n: corresponde al efavirenz solo c.IC92%

d. cápsulas de gelatina blanda .no se dispone el IC 95%

f en relación con la administración en estado de equilibrio de efavirenz (600mg 1 vez al día durante 9 días)

Tabla 2 Interacciones farmacológicas: cambios en los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente en presencia de efavirenz.

| Droga coadministrada | Dosis | Dosis Efavirenz (mg) | n | cambio % medio de los parámetros FC de la droga administrada concomitantemente (IC 90%) | | |
|----------------------|---|---|----|---|--------------------------------|---------------------------------|
| | | | | C _{max} | ABC | C _{min} |
| Atazanavir | 400 mg 1 v/día con comida liviana días 1–20 | 600 mg 1 v/día con comida liviana d 7– 20 | 27 | ↓ 59 (↓ 49 a ↓ 67) | ↓ 74 (↓ 68 a ↓ 78) | ↓ 93 (↓ 90 a ↓ 95) |
| | 400 mg 1 v/día d 1–6, luego 300 mg 1 v/día d 7–20 con ritonavir 100 mg 1 v/día y comida liviana | 600 mg 1 v/día 2 h luego de atazanavir and ritonavir d 7–20 | 13 | ↑ 14 ^b (↓ 17 a ↑ 58) | ↑ 39 ^b (↑ 2 a ↑ 88) | ↑ 48 ^b (↑ 24 a ↑ 76) |

| | | | | | | |
|-------------------------------|--|---|--------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| | 300 mg 1 v/día/ritonavir 100 mg 1 v/día d 1-10 (pm), luego 400 mg 1 v/día/ritonavir 100 mg 1 v/día d 11-24 (pm) (simultaneo con efavirenz) | 600 mg 1 v/día con comida ligera d 11-24 (pm) | 14 | ↑ 17 (↑ 8 a ↑ 27) | ↔ | ↓ 42 (↓ 31 a ↓ 51) |
| Indinavir | 1000 mg c/8h × 10 días | 600 mg 1 v/día × 10 días | 20 | | | |
| | Después de dosis matutina | | | ↔ ^c | ↓ 33° (↓ 26 a ↓ 39) | ↓ 39° (↓ 24 a ↓ 51) |
| | Después de dosis de la tarde | | | ↔ ^c | ↓ 37° (↓ 26 a ↓ 46) | ↓ 52° (↓ 47 a ↓ 57) |
| | Después de dosis vespertina | | | ↓ 29° (↓ 11 a ↓ 43) | ↓ 46° (↓ 37 a ↓ 54) | ↓ 57° (↓ 50 a ↓ 63) |
| Lopinavir/ ritonavir | 400/100 mg c12h × 9 días | 600 mg 1 v/día × 9 días | 11, 7 _d | ↔ ^e | ↓ 19° (↓ 36 a ↑ 3) | ↓ 39° (↓ 3 a ↓ 62) |
| Nelfinavir Metabolito AG-1402 | 750 mg c/8h × 7 días | 600 mg 1 v/día × 7 días | 10 | ↑ 21 (↑ 10 a ↑ 33) ↓ 40 (↓ 30 a ↓ 48) | ↑ 20 (↑ 8 a ↑ 34) ↓ 37 (↓ 25 a ↓ 48) | ↔ ↓ 43 (↓ 21 a ↓ 59) |
| Ritonavir | 500 mg c12h × 8 días | 600 mg 1 v/día × 10 días | 11 | | | |
| | Después de dosis matutina | | | ↑ 24 (↑ 12 a ↑ 38) | ↑ 18 (↑ 6 a ↑ 33) | ↑ 42 (↑ 9 a ↑ 86) ^f |
| | Después de dosis de la tarde | | | ↔ | ↔ | ↑ 24 (↑ 3 a ↑ 50) |
| Saquinavir SGCg | 1200 mg c/8h × 10 días | 600 mg v/día × 10 días | 12 | ↓ 50 (↓ 28 a ↓ 66) | ↓ 62 (↓ 45 a ↓ 74) | ↓ 56 (↓ 16 a ↓ 77) ^f |

| | | | | | | |
|-------------------------|------------------------------|-------------------------------|----|--|--|---|
| Maraviroc | 100 mg 2 v/día | 600 mg v/día | 12 | ↓ 51 (↓ 37 a ↓ 62) | ↓ 45 (↓ 38 a ↓ 51) | ↓ 45 (↓ 28 a ↓ 57) |
| Raltegravir | 400 mg single dose | 600 mg v/día | 9 | ↓ 36 (↓ 2 a ↓ 59) | ↓ 36 (↓ 20 a ↓ 48) | ↓ 21 (↓ 51 a ↑ 28) |
| Boceprevir | 800 mg 3 v/día x 6 días | 600 mg v/día x 16 días | NA | ↓ 8 (↓ 22 a ↑ 8) | ↓ 19 (↓ 11 a ↓ 25) | ↓ 44 (↓ 26 a ↓ 58) |
| Simeprevir | 150 mg v/día x 14 días | 600 mg 1 v/día x 14 días | 23 | ↓ 51 (↓ 46 a ↓ 56) | ↓ 71 (↓ 67 a ↓ 74) | ↓ 91 (↓ 88 a ↓ 92) |
| Ledipasvir/ sofosbuvir | 90/400 mg 1 v/día x 14 días | 600 mg 1 v/día x 14 días | 15 | ↓ 34 (↓ 25 a ↓ 41) | ↓ 34 (↓ 25 a ↓ 41) | ↓ 34 (↓ 24a ↓ 43) |
| Ledipasvir | ↔ | | | ↔ | NA | |
| Sofosbuvir | ↔ | | | ↔ | ↔ | |
| GS-3310071 | ↔ | | | ↔ | ↔ | |
| Sofosbuvir ^m | Dosis única de 400mg 1 v/día | 600 mg 1 v/día x 14 días | 16 | ↓ 19 (↓ 40 a ↑ 10) ↓ 23 (↓ 16 a ↓ 30) | ↔ ↓ 16 (↓ 24 a ↓ 8) | NA NA ↔ |
| Sofosbuvir/velpatasvir | 400/100 1 v/día X 14 día | 600 mg 1 v/día x 14 día | 14 | ↑ 38 (↑ 14 a ↑ 67) | ↔ | NA |
| Sofosbuvir | ↓ 14 (↓ 20 a ↓ 7) | | | ↔ | ↔ | |
| GS 331007 | ↓ 47 (↓ 57 a ↓ 36) | | | ↓ 53 (↓ 61 a ↓ 43) | ↓ 57 (↓ 64 a ↓ 48) | |
| Velpatasvir | | | | | | |
| Claritromicina | 500 mg c/12h x 7 días | 400 mg v/día x 7 días | 11 | ↓ 26 (↓ 15 a ↓ 35) ↑ 49 (↑ 32 a ↑ 69) | ↓ 39 (↓ 30 a ↓ 46) ↑ 34 (↑ 18 a ↑ 53) | ↓ 53 (↓ 42 a ↓ 63) ↑ 26 (↑ 9 a ↑ 45) |
| 14-OH metabolito | | | | | | |
| Itraconazol | 200 mg q12h x 28 días | 600 mg v/día x 14 días | 18 | ↓ 37 (↓ 20 a ↓ 51) | ↓ 39 (↓ 21 a ↓ 53) | ↓ 44 (↓ 27 a ↓ 58) |
| Hidroxi itraconazol | | | | ↓ 35 (↓ 12 a ↓ 52) | ↓ 37 (↓ 14 a ↓ 55) | ↓ 43 (↓ 18 a ↓ 60) |
| Posaconazole | 400 mg (oral suspensión) 2 | 400 mg v/día x 10 and 20 días | 11 | ↓ 45 (↓ 34 a ↓ 53) | ↓ 50 (↓ 40 a ↓ 57) | NA |

| | | | | | | |
|--|---|------------------------|----|---|--|--|
| | v/día × 10 and 20 días | | | | | |
| Rifabutina | 300 mg v/día × 14 días | 600 mg v/día × 14 días | 9 | ↓ 32 (↓ 15 a ↓ 46) | ↓ 38 (↓ 28 a ↓ 47) | ↓ 45 (↓ 31 a ↓ 56) |
| Artemeter/ lumefantrina Artemeter dihidroartemisinina lumefantrina | Artemether 20 mg/lumefantrina1 20 mg comp (6 dosis de 4-cmp x 3 días) | 600 mg v/día × 26 días | 12 | ↓ 21 ↓ 38 ↔ | ↓ 51 ↓ 46 ↓ 21 | NA |
| Pravastatina | 40mg/día x 4 días | 600mg día x 15 días | 13 | ↓ 32 (↓ 59 a ↑ 12) | ↓ 44 (↓ 26 a ↓ 57) | ↓ 19 (↓ 0 a ↓ 35) |
| Atorvastatina | 10 mg v/día × 4 días | 600 mg v/día × 15 días | 14 | ↓ 14 (↓ 1 a ↓ 26) | ↓ 43 (↓ 34 a ↓ 50) | ↓ 69 (↓ 49 a ↓ 81) |
| Incluyendo metabolitos | | | | ↓ 15 (↓ 2 a 26) | ↓ 32 (↓ 21 a ↓ 41) | ↓ 48 (↓ 23 a ↓ 64) |
| Simvastatina Incluyendo metabolitos | 40 mg d × 4 días | 600 mg día × 15 días | 14 | ↓ 72 (↓ 63 a ↓ 79) | ↓ 68 (↓ 62 a ↓ 73) | ↓ 45 (↓ 20 a ↓ 62) |
| | | | | ↓ 68 (↓ 55 a 78) | ↓ 60 (↓ 52 a ↓ 68) | NA |
| Carbamazepina Metabolito epóxido | 200 mg v/día × 3 días, 200 mg 2 v/día × 3 días, de 400 mg v/día × 29 días | 600 mg v/día × 14 días | 12 | ↓ 20 (↓ 15 a ↓ 24) ↔ | ↓ 27 (↓ 20 a ↓ 33) ↔ | ↓ 35 (↓ 24 a ↓ 44) ↓ 13 (↓ 30 a ↑ 7) |
| Diltiazem Desacetyl diltiazem N-monodesmethyl diltiazem | 240 mg × 21 días | 600 mg v/día × 14 días | 13 | ↓ 60 (↓ 50 a ↓ 68) ↓ 64 (↓ 57 a ↓ 69) ↓ 28 (↓ 7 a ↓ 44) | ↓ 69 (↓ 55 a ↓ 79) ↓ 75 (↓ 59 a ↓ 84) ↓ 37 (↓ 17 a ↓ 52) | ↓ 63 (↓ 44 a ↓ 75) ↓ 62 (↓ 44 a ↓ 75) ↓ 37 (↓ 17 a ↓ 52) |
| Etinil estradiol/norgestimato | | | | | | |

| | | | | | | |
|--|---|----------------------------------|----|--|-----------------------|----------------------|
| Etinil estradiol/ Norelgestromina Levonorgestrel | 0,035mg/0,25mg x 14 días | 600 mg 1 v/día x 14 días | 21 | ↔ | ↔ | ↔ |
| | | | 21 | ↓ 46 (↓ 39 a↓ 52) | ↓ 64 (↓62 a ↓67) | ↓ 82 (↓ 79 a↓ 85) |
| | | | 6 | ↓ 80 (↓77 a ↓ 83) | ↓ 83 (↓79 a↓ 87) | ↓ 86 (↓80 a↓ 90) |
| Metadona | Mantenimiento estable 35 -100mg/día | 600 mg 1 v/día x 14 a 21 días | 11 | ↓ 45 (↓ 25 a↓ 59) | ↓ 52 (↓ 33 a↓ 66) | ND |
| Bupropion Hidroxi bupropion | 150 mg (dosis única de liberación prolongada) | 600 mg v/día x 14 días | 13 | ↓ 34 (↓21 a↓ 47) ↑ 50 (↑ 20 a↑ 80) | ↓ 55 (↓48 a↓ 62) ↔ | ND ND |
| Sertralina | 50 mg v/día x 14 días | 600 mg v/día x 14 días | 13 | ↓ 29 (↓ 15 a↓ 40) | ↓ 39 (↓ 27 a↓ 50) | ↓ 46 (↓ 31 a↓ 58) |
| Voriconazol | 400 mg vía oral, c/12h x 1 día luego 200 mg vía oral c/12h x 8 días | 400 mg v/día x 9 días | NA | ↓ 61i | ↓ 77i | NA |
| | 300 mg vía oral c/12h días 2-7 | 300 mg v/día x 7 días | NA | ↓ 36j (↓ 21 a↓ 49) | ↓ 55j (↓ 45 a↓ 62) | NA |
| | 400 mg vía oral c/12h días 2-7 | 300 mg v/día x 7 días | NA | ↑ 23j (↓ 1 a↑ 53) | ↓ 7j (↓ 23 a↑ 13) | NA |

ND: no disponible

a↑: aumento; ↓: disminución; ↔: ausencia de efecto

b. En comparación con 400mg de atazanavir una vez al día solo

c. La dosis de comparación de indinavir fue de 800mg cada 8hs durante 10 días.

d. Diseño de grupos paralelos: n: correspondiente al efavirenz+lopinavir/ritonavir; n: correspondiente a lopinavir/ritonavir solo.

e. Los valores corresponden a lopinavir. Las características farmacocinéticas de 100mg de ritonavir cada 12hs no se ven afectadas por la administración concomitante de efavirenz.

f. IC 95%

g. Cápsula de gelatina blanda

h. No disponible, datos insuficientes

i. No se dispone el IC 90%

j. En relación con la administración de voriconazol en estado de equilibrio (400mg durante un día, luego 200mg por vía oral cada 12 hs durante 2 días)

Emtricitabina y Tenofovir disoproxil fumarato

Las características farmacocinéticas de la Emtricitabina y del tenofovir en estado de equilibrio no se vieron afectadas cuando se administraron Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato juntos, en comparación con la administración de cada fármaco por separado.

Los estudios de interacción farmacológica in vitro y de la farmacocinética clínica, así como también las propiedades farmacocinéticas clínicas, han demostrado que la posibilidad de interacciones mediadas por el CYP que afectan a la Emtricitabina y al tenofovir con otros medicamentos es baja.

La Emtricitabina y el Tenofovir se excretan principalmente por vía renal, mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. No se han observado interacciones farmacológicas debido a competencia por la excreción renal. Sin embargo, la administración de estos, concomitantemente con otros medicamentos que se eliminan por secreción tubular activa, puede aumentar las concentraciones de Emtricitabina, Tenofovir y/o del fármaco administrado concomitantemente.

Los fármacos que disminuyen la función renal también podrían aumentar las concentraciones de Emtricitabina y/o Tenofovir.

No se observaron interacciones farmacológicas significativas desde el punto de vista clínico entre Emtricitabina, famciclovir, indinavir, estavudina, Tenofovir DF y zidovudina. De manera parecida, en estudios realizados en voluntarios sanos, no se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre el Tenofovir DF y el abacavir, el efavirenz, la emtricitabina, el entecavir, el indinavir, la lamivudina, la asociación de lopinavir y ritonavir, la metadona, el nelfinavir, los anticonceptivos orales, la ribavirina, a la asociación de saquinavir y ritonavir o tracolimus.

Luego de la administración de varias dosis de Emtricitabina/Tenofovir a pacientes negativos para VIH, que estaban recibiendo tratamiento de mantenimiento crónico con metadona, anticonceptivos orales o dosis únicas de ribavirina, las características farmacocinéticas en estado de equilibrio fueron similares a las observadas en estudios previos, lo que indicaría la ausencia de interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre estos fármacos y el Tenofovir DF.

Los efectos de los fármacos administrados concomitantemente sobre la C_{max} el ABC y la C_{min} del Tenofovir se muestran en la tabla 3. Los efectos de la administración concomitante de Tenofovir DF sobre la C_{max} , el ABC y la C_{min} de los fármacos administrados concomitantemente se muestran en la tabla 4.

Tabla 3: Interacciones farmacológicas: Cambios en parámetros farmacocinéticos del Tenofovir en presencia de otros fármacos administrados concomitantemente^{a, b}

| Fármaco administrado concomitantemente | Dosis de droga administrada concomitantemente | n | Cambio % medio de los parámetros de Tenofovir ^c (IC 90%) | | |
|--|---|----|---|---------------------|-----------------------|
| | | | C _{max} | ABC | C _{min} |
| Atazanavir ^d | 400 mg 1 vez al día × 14 días | 33 | ↑ 14 (↑ 8 a ↑ 20) | ↑ 24 (↑ 21 a ↑ 28) | ↑ 22 (↑ 15 a ↑ 30) |
| Atazanavir/ ritonavir ^e | 300/100 1 vez al día | 12 | ↑ 34 (↑ 20 a ↑ 51) | ↑ 37 (↑ 30 a ↑ 45) | ↑ 29 (↑ 21 a ↑ 36) |
| Darunavir/ ritonavir ^e | 300/100 2 veces al día | 12 | ↑ 24 (↑ 8 a ↑ 42) | ↑ 22 (↑ 10 a ↑ 35) | ↑ 37 (↑ 19 a ↑ 57) |
| Didanosina ^f | 250 o 400 1 vez al día × 7 días | 14 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Ledipasvir/ sofosbuvir | 90/400 2 veces al día × 14 días | 15 | ↑ 79 (↑ 56 a ↑ 104) | ↑ 98 (↑ 77 a ↑ 123) | ↑ 163 (↑ 132 a ↑ 197) |
| Lopinavir/ ritonavir | 400/100 2 veces al día × 14 días | 24 | ↔ | ↑ 32 (↑ 25 a ↑ 38) | ↑ 51 (↑ 37 a ↑ 66) |
| Sofosbuvir | 400mg una vez al día | 16 | ↑ 25 (↑ 8 a ↑ 45) | ↑ 32 (↑ 25 a ↑ 38) | ↑ 51 (↑ 37 a ↑ 66) |
| Sofosbuvir/velpatasvir | 400/100 una vez al día | 15 | ↑ 77 (↑ 53 a ↑ 104) | ↑ 81 (↑ 68 a ↑ 94) | ↑ 121 (↑ 100 a ↑ 143) |
| Tipranavir/ ritonavir ^g | 500/100 2 veces al día | 22 | ↓ 23 (↓ 32 a ↓ 13) | ↓ 2 (↓ 9 a ↑ 5) | ↑ 7 (↓ 2 a ↑ 17) |
| | 750/200 2 veces al día (23 dosis) | 20 | ↓ 38 (↓ 46 a ↓ 29) | ↑ 2 (↓ 6 a ↑ 10) | ↑ 14 (↑ 1 a ↑ 27) |

- Todos los estudios de interacción se realizaron en voluntarios sanos
- Los pacientes recibieron 300 mg de Tenofovir una vez al día
- ↑: aumento; ↓: disminución; ↔: ausencia de efecto
- Ficha técnica de Atazanavir
- Ficha técnica de Darunavir
- Los pacientes recibieron comprimidos de didanosina buffereados
- Ficha técnica de Tipranavir

Tabla 4: Interacciones farmacológicas: cambios en los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente en presencia de Tenofovir DF.

| Fármaco administrado concomitantemente | Dosis de droga administrada concomitantemente | N | Cambio % medio de los parámetros FC del fármaco administrado concomitantemente (IC 90%) ^a | | |
|--|---|----|--|--------------------------------|---------------------------------|
| | | | C _{max} | ABC | C _{min} |
| Atazanavir ^d | 400 1 vez al día × 14 días | 34 | ↓ 21 (↓ 27 a ↓ 14) | ↓ 25 (↓ 30 a ↓ 19) | ↓ 40 (↓ 48 a ↓ 32) |
| | Atazanavir/ritonavir 300/100 una vez al día × 42 días | 10 | ↓ 28 (↓ 50 a ↑ 5) | ↓ 25 _e (↓ 42 a ↓ 3) | ↓ 23 _e (↓ 46 a ↑ 10) |
| Darunavir ^f | Darunavir/ritonavir 300/100 1 vez al día | 12 | ↑ 16 (↓ 6 a ↑ 42) | ↑ 21 (↓ 5 a ↑ 54) | ↑ 24 (↓ 10 a ↑ 69) |
| Didanosina ^g | 250 1 vez, simultáneamente con tenofovir DF y una comida liviana ^h | 33 | ↓ 20 ⁱ (↓ 32 a ↓ 7) | ↔ ⁱ | NA |
| Lopinavir Ritonavir | Lopinavir/ritonavir 400/100 2 veces al día × 14 días | 24 | ↔ | ↔ | ↔ |
| | Lopinavir/ritonavir 400/100 2 veces al día × 14 días | 24 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Tipranavir ^j | Tipranavir/ritonavir 500/100 2 veces al día | 22 | ↓ 17 (↓ 26 a ↓ 6) | ↓ 18 (↓ 25 a ↓ 9) | ↓ 21 (↓ 30 a ↓ 10) |
| | Tipranavir/ritonavir 750/200 2 veces al día (23 dosis) | 20 | ↓ 11 (↓ 16 a ↓ 4) | ↓ 9 (↓ 15 a ↓ 3) | ↓ 12 (↓ 22 a 0) |

- Todos los estudios de interacción se realizaron en voluntarios sanos
- Los pacientes recibieron 300 mg de Tenofovir una vez al día
- ↑: aumento; ↓: disminución; ↔: ausencia de efecto
- Ficha técnica de Atazanavir

- e. En los pacientes infectados por VIH, la adición de Tenofovir DF a 300mg de atazanavir más 100mg de ritonavir dio como resultado valores de ABC y C_{min} de atazanavir que fueron 2, 3 y 4 veces más altos que los valores correspondientes observados con 400mg de atazanavir cuando se administró solo.
- f. Ficha técnica de Darunavir
- g. Ficha técnica de Didanosina EC. Los pacientes recibieron cápsulas de didanosina con recubrimiento entérico
- h. 373kcal, 8,2 g de grasa
- i. Frente a 400mg de didanosina (cápsulas con recubrimiento entérico) sola administrados en ayunas.
- j. Ficha técnica de Aptivus
- k. Los pacientes recibieron comprimidos de didanosina buffereados

La administración concomitante de Tenofovir DF con didanosina produce cambios en las características farmacocinéticas de la didanosina, que pueden tener importancia clínica.

La administración de Tenofovir DF con cápsulas con recubrimiento entérico de didanosina aumenta significativamente la C_{max} y el ABC de la didanosina. Cuando se administraron cápsulas con recubrimiento entérico de 250mg de didanosina con tenofovir DF se observaron exposiciones sistémicas de didanosina parecidas a las observadas con las cápsulas de didanosina de 400mg solas, administradas en ayunas. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Ver interacciones.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La posología habitual en adultos y pacientes pediátricos mayores de 12 años, con peso corporal mayor o igual a 40kg es de **1 comprimido, de SIMPLIR®**, por vía oral, por día.

En lo posible se recomienda su administración con el estómago vacío (**es decir una hora antes o 2 horas después de una comida**), y de noche, antes de acostarse.

Se recomienda la administración con el estómago vacío, puesto que los alimentos pueden aumentar la exposición a efavirenz, lo que puede producir un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas. Con el objeto de mejorar la tolerancia a efavirenz con respecto a las reacciones adversas en el sistema nervioso, se recomienda tomar la dosis al acostarse.

Insuficiencia Renal:

SIMPLIR® no debe administrarse a pacientes con disfunción renal moderada a grave (<50mL/min de clearance de creatinina), ya que estos pacientes con insuficiencia renal moderada o grave requieren un ajuste del intervalo de dosis de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato que no puede conseguirse con el comprimido de combinación fija.

Pacientes de edad avanzada

SIMPLIR® debe administrarse con precaución a pacientes de edad avanzada.

Ajuste de la dosis: si se administra **SIMPLIR®** concomitantemente con rifampicina a pacientes con un peso igual o superior a 50 kg, se puede considerar la administración adicional de 200 mg/día (800 mg total) de efavirenz.

CONTRAINDICACIONES

En pacientes con **hipersensibilidad** previa, clínicamente significativa al efavirenz (Steven Johnson, eritema multiforme, erupciones tóxicas) **SIMPLIR®** está contraindicado.

También se contraindica en pacientes con una hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto que se haya manifestado previamente.

Uso concomitante con **voriconazol**: Se contraindica la administración concomitante de **SIMPLIR®** con voriconazol. Efavirenz disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol, disminuyendo su eficacia; mientras que, a su vez, voriconazol aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz, incrementando el riesgo de reacciones adversas asociadas al efavirenz.

Uso concomitante con **elbasvir/grazoprevir**: se contraínda la administración concomitante ya que podría llevar a una reducción de la acción virológica del fármaco anti-hepatitis C.

ADVERTENCIAS

Acidosis Láctica/ Hepatomegalia Severa con Esteatosis: Se ha observado acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, en virtud del uso de análogos de nucleósidos como Tenofovir, ya sea solos o combinados con otros antirretrovirales. La mayoría de estos casos se dio en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a nucleósidos pueden ser factores de riesgo.

Debe tenerse especial precaución al administrar análogos nucleósidos a cualquier paciente con factores de riesgo conocidos en cuanto a enfermedades hepáticas. Sin embargo, también se han informado casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos. Debe suspenderse el tratamiento con **SIMPLIR®** en todo paciente o individuo tratado que presente resultados clínicos o de laboratorio que sugieran una acidosis láctica o una marcada hepatotoxicidad (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis aún en ausencia de elevaciones marcadas de transaminasas).

Pacientes con Infección Conjunta de VIH y Virus de Hepatitis B: Se recomienda que todos los pacientes con VIH sean examinados en cuanto a la presencia del virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar la terapia antirretroviral con **SIMPLIR®**. **SIMPLIR®** no se recomienda para el tratamiento de la infección crónica por VHB, ya que no fueron establecidas la seguridad y eficacia de **SIMPLIR®** en pacientes infectados conjuntamente con VHB y VIH. Se han observado exacerbaciones agudas severas de la hepatitis B en algunos pacientes coinfectados con VHB y VIH luego de la interrupción del uso de la asociación de Tenofovir o Emtricitabina. En algunos pacientes tratados sólo con Emtricitabina, las exacerbaciones de la hepatitis b se asociaron con descompensación hepática e insuficiencia hepática. En pacientes con VHB que suspenden el tratamiento con **SIMPLIR®** deberá controlarse rigurosamente la función hepática mediante seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses. De ser necesario, podrá instaurarse terapia anti-hepatitis B

especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis después del tratamiento puede causar descompensación e insuficiencia hepáticas

No administrar este medicamento en conjunto con Adefovir dipivoxilo.

Deberá ofrecerse inmunización contra la hepatitis B a todos los pacientes no infectados por este virus.

Síntomas psiquiátricos por efavirenz

pacientes tratados con efavirenz han presentado reacciones adversas psiquiátricas, incluso graves, como depresión. Los pacientes con un historial previo de trastornos psiquiátricos parecen tener mayor riesgo de padecer estas reacciones adversas psiquiátricas graves. En particular, la depresión grave fue más frecuente en aquellos con historial de depresión. Ha habido también notificaciones post-comercialización de depresión grave, muerte por suicidio, delirios y comportamiento de tipo psicótico. Se debe aconsejar a los pacientes, que, si experimentan síntomas como depresión grave, psicosis o ideas de suicidio, deben contactar con su médico inmediatamente para evaluar la posibilidad de que los síntomas puedan estar relacionados con el uso de efavirenz, y si es así, para determinar si el riesgo de continuación de la terapia supera los beneficios.

Síntomas del sistema nervioso

En pacientes que recibieron 600 mg diarios de efavirenz durante los ensayos clínicos se han notificado síntomas que incluyen: mareo, insomnio, somnolencia, deterioro de la concentración, pesadillas. Se observó también mareo en ensayos clínicos con emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. Se ha notificado cefalea en ensayos clínicos con emtricitabina. Los síntomas del sistema nervioso asociados con efavirenz, normalmente se manifiestan durante el primer o segundo día de tratamiento y generalmente se resuelven después de las primeras dos a cuatro semanas. Los pacientes deben ser informados de que si esto sucede, estos síntomas comunes tienden a mejorar con la continuación de la terapia y no son predictivos de la posterior aparición de cualquiera de los síntomas psiquiátricos menos frecuentes.

Convulsiones

Se han observado convulsiones en pacientes que recibían efavirenz, generalmente en pacientes con historial médico conocido de convulsiones. Los pacientes que utilizan concomitantemente medicamentos anticonvulsivantes que se metabolizan, principalmente, por el hígado, como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, pueden necesitar monitorización periódica de los niveles plasmáticos. En un estudio de interacción de medicamentos, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina disminuyeron cuando la carbamazepina se administraba concomitantemente con efavirenz. Se debe tener precaución en cualquier paciente con un historial de convulsión.

Insuficiencia Renal

Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21.520

Laboratorio Elea Phoenix S.A.

SIMPLIR® no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min). Antes de iniciar el tratamiento con **SIMPLIR®** se sugiere estimar depuración (clearance) de creatinina del paciente y también hacerlo durante la terapia cuando sea clínicamente apropiado (podría sugerirse tras 2 a 4 semanas, tras 3 meses y cada 3 a 6 meses por ejemplo).

En pacientes con riesgo de disfunción renal, como por ej. pacientes que hayan presentado eventos renales mientras recibían adefovir, se recomienda que se les evalúe el clearance de creatinina, fosfatemia, glucosuria, y proteinuria antes del inicio del tratamiento con **SIMPLIR®** y periódicamente.

Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave requieren un ajuste de dosis de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato que no puede obtenerse con el comprimido de combinación fija.

Debe evitarse el uso concurrente o reciente de un agente nefrotóxico (como altas dosis de AINES, o múltiples AINES) con **SIMPLIR®**. Ante la necesidad de utilización de fármacos nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir, interleucina-2) se debe monitorizar semanalmente la función renal.

En pacientes HIV+, tratados con Tenofovir, que tenían factores de riesgo para disfunción renal, se observaron casos de insuficiencia renal aguda luego de iniciar altas dosis o múltiples AINES. Algunos de estos necesitaron hospitalización y reemplazo renal. En caso de pacientes con riesgo renal, considerar alternativas de reemplazo de AINES ante necesidad. Con el uso de tenofovir disoproxil fumarato en la práctica clínica se han notificado fallo renal, insuficiencia renal, aumento de la creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluyendo síndrome de Fanconi).

Se recomienda que se calcule el aclaramiento de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y luego según se considere apropiado.

Dolor óseo persistente o empeoramiento de dolor óseo, dolor de extremidades, dolor muscular o fracturas o debilidad podrían ser manifestaciones de tubulopatía proximal renal y deben evaluarse rápidamente en pacientes en riesgo.

Toxicidad embriofetal: El efavirenz puede causar daño fetal si se administra durante el primer trimestre del embarazo. Se debe indicar a las pacientes adultas y adolescentes con capacidad de concebir tratadas con **SIMPLIR®** que eviten quedar embarazadas mientras reciben **SIMPLIR®** y durante 12 semanas después de suspender el tratamiento.

Efectos óseos de Tenofovir:

Se han observado disminuciones en la densidad mineral ósea en pacientes tratados con Tenofovir, como así también incrementos en los marcadores de metabolismo óseo, sugiriendo incremento del recambio óseo. Así mismo se incrementaron los niveles de las hormonas paratiroideas y de 1,25 vit.D.

En niños menores de 18 años VIH+ tratados con Tenofovir se ha observado una ganancia menor de densidad mineral ósea que en los no tratados infectados, no afectando sin embargo el crecimiento (altura).

Se desconocen los efectos acerca de los cambios en la densidad mineral ósea relacionados a tenofovir que producen a largo plazo sobre la salud ósea y el futuro riesgo de fracturas. Debe tenerse en cuenta el control óseo en los pacientes infectados con VIH que cuentan con un historial de fracturas óseas patológicas o corren el riesgo de padecer osteopenia. Si bien el efecto de la complementación con calcio y vitamina D no se ha estudiado, dicha complementación puede resultar beneficiosa para todos los pacientes. Si se sospecha la presencia de anomalías óseas, debería obtenerse el asesoramiento apropiado.

Se han reportado con el tratamiento con Tenofovir casos de osteomalacia asociada con tubulopatía renal proximal, manifestados como dolor óseo o dolor de extremidades y que puede llevar a fracturas. En casos de tubulopatía renal proximal también se reportaron artralgias y dolor muscular o debilidad. También hipofosfatemia y osteomalacia secundarias a tubulopatía proximal deben considerarse en pacientes en riesgo de alteración renal que tengan síntomas musculares u óseos mientras reciben Tenofovir.

Síndrome de Reconstitución Inmunológica:

Se ha observado un síndrome de reconstitución inmunológica en pacientes tratados con una terapia antirretroviral combinada, incluyendo Tenofovir. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmunitario responde, pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (tales como la infección *Mycobacterium avium*, el citomegalovirus, la neumonía *Pneumocystis jirovecii* o la tuberculosis), que pueden requerir una evaluación y un tratamiento más exhaustivos. También se han reportado trastornos autoinmunes como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillén Barre, con tiempo de inicio variable incluso a los varios meses de iniciado el tratamiento.

Fracaso virológico temprano

se ha observado en algunos trabajos en pacientes con VIH-1 tratados con regímenes de 3 inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa que este esquema fue menos efectivo que otros esquemas múltiples que contenían 2 inhibidores nucleosídicos en combinación ya sea con un inhibidor no nucleosídico o con un inhibidor de la proteasa. Se reportaron en el primer grupo resistencia por sustituciones nunca reportadas. Por lo tanto utilizar esquemas triples de nucleósidos con mucha precaución, haciendo un monitoreo estrecho y considerado la modificación del tratamiento.

PRECAUCIONES

Administración concomitante de productos relacionados: *En el tratamiento de la infección por VIH-1* en pacientes adultos y pacientes pediátricos ≥ 12 años, con peso superior a 40kg se recuerda que:

No se recomienda el uso de **SIMPLIR®** con otros medicamentos que contengan los alguno de sus componentes como: tenofovir, emtricitabina, asociaciones fijas de emtricitabina +tenofovir como Remivir®, tampoco asociaciones en dosis fijas de elvitegravir/cobistat/emtricitabina/tenofovir DF ni emtricitabina/rilpivirina/tenofovir. Tampoco debe administrarse en conjunto con medicamentos que contengan efavirenz, excepto que se necesite para ajuste de la dosis por ej. ante coadministración con rifampicina. No debe administrarse con análogos de citidina como lamivudina, por su similitud a emtricitabina. Recordar tampoco administrar con lamivudina asociada (ni a zidovudina, ni a abacavir). Tampoco debe administrarse con adefovir, ni con didanosina.
Ver luego Interacciones.

Cambio desde régimen de inhibidor de proteasas: En pacientes que hayan recibido anteriormente tratamiento con antirretrovirales, con un inhibidor de proteasa, podrían al cambiar a **SIMPLIR®** tener una reducción de la respuesta al tratamiento.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban **SIMPLIR®** 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.

Transmisión de VIH

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

Reacciones cutáneas

Se ha descrito erupción de leve a moderada con los componentes individuales de **SIMPLIR®**. La erupción asociada con el componente efavirenz generalmente se resuelve al continuar el tratamiento. Los antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados pueden mejorar la tolerancia y acelerar la resolución de la erupción. Se ha descrito erupción grave asociada con ampollas, descamación húmeda o úlceras en menos del 1% de los pacientes tratados con efavirenz. La incidencia de eritema multiforme o de síndrome de Stevens-Johnson fue aproximadamente de 0,1%. Se debe suspender la administración de **SIMPLIR®** a pacientes que hayan desarrollado erupción grave asociada con ampollas, descamación, afectación de las mucosas o fiebre. La experiencia con efavirenz en pacientes en los que se ha suspendido el tratamiento con otros fármacos antirretrovirales de la clase de NNRTI es limitada. No se recomienda **SIMPLIR®** en pacientes que hayan sufrido una reacción cutánea potencialmente mortal (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson) tomando NNRTI.

Hepatotoxicidad:

Se recomienda la vigilancia de las enzimas hepáticas antes y durante el tratamiento en los pacientes con enfermedad hepática subyacente, entre ellas, infección por hepatitis B o C, en los pacientes con aumentos marcados de las transaminasas y en los pacientes tratados con otros medicamentos asociados a toxicidad hepática. Evaluar la conveniencia o no de continuar el tratamiento en pacientes con aumentos persistentes de las transaminasas séricas mayores a 5 veces el límite superior de la normalidad, valorando el riesgo desconocido de toxicidad hepática significativa vs el beneficio del tratamiento.

Redistribución de Grasa /Lipodistrofia

Se ha observado una redistribución o acumulación de grasa corporal, incluyendo obesidad central, aumento de grasa dorsocervical (“joroba de búfalo”), pérdida de grasa periférica y facial, aumento del tamaño del busto y aspecto “cushingoide”, en pacientes que reciben terapia antirretroviral. Actualmente, se desconoce el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos. Aún no se ha podido establecer una relación causal.

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 útero* 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 útero* 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.

Interacciones con otras drogas

Medicamentos que afecten la función renal:

tener presente que la emtricitabina y el tenofovir son principalmente excretados por orina a través de la filtración glomerular y la secreción tubular activa. Tener presente que drogas que se eliminan por secreción tubular (como aciclovir, adefovir, dipivoxil, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos y altas dosis de AINES) podrían alterar su excreción o la de los componentes de **SIMPLIR®**.

Así mismo las drogas que disminuyen la función renal pueden incrementar las concentraciones de Emtricitabina y Tenofovir.

SIMPLIR® es una asociación fija de Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir. Cualquier interacción identificada con estos principios activos podría ocurrir con la combinación fija.

Efavirenz

Se ha comprobado que el efavirenz induce in vivo el CYP3A y el CYP2B6. Otros compuestos que son sustratos del CYP3A o CYP2B6 pueden presentar una disminución de las concentraciones plasmáticas cuando se administran simultáneamente con EFV. Se esperaría que los fármacos que inducen la actividad del CYP3A (por ejemplo, fenobarbital, rifampicina, rifabutina) aumentasen la depuración del EFV, produciéndose una disminución de las concentraciones plasmáticas. Existe poca información disponible sobre el potencial de una interacción farmacodinámica entre el EFV y fármacos que prolongan el intervalo QTc. Se ha observado una prolongación del QTc con el uso de EFV. Considere alternativas a SIMPLIR® cuando se coadministre con un fármaco con un riesgo conocido de Torsade de Pointes.

La información de las interacciones se ha hecho con Emtricitabina y Tenofovir por separado, evaluando su interacción con otros fármacos.

Las interacciones de mayor relevancia clínica se dan con:

Antivirales para el HIV

- Didanosina: Administrar con precaución. El tenofovir incrementa la concentración máxima de didanosina y el área bajo la curva, y podrían desarrollarse eventos adversos relacionados con la didanosina incluso pancreatitis, acidosis láctica y neuropatía. También se ha observado supresión de recuentos de linfocitos CD4+ en los pacientes que recibieron Tenofovir DF con 400mg de didanosina diariamente. Por lo tanto, la administración conjunta de **SIMPLIR®** y didanosina y los pacientes que reciben esta combinación deberían ser controlados rigurosamente en cuanto a eventos adversos asociados a la didanosina. Se recomienda reducir la dosis de didanosina cuando se administra concomitantemente con Tenofovir DF.

El uso de didanosina debería interrumpirse en los pacientes que desarrollan eventos adversos asociados a ésta.

- Inhibidores de la proteasa:
 - Atazanavir: la coadministración con atazanavir podría disminuir la concentración de este y aumentar la de tenofovir.

Se ha demostrado que atazanavir y lopinavir/ritonavir aumentan las concentraciones de tenofovir. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. No se recomienda la administración concomitante de atazanavir/ritonavir y la presente combinación.

El atazanavir, lopinavir o darunavir junto a ritonavir y **SIMPLIR®**, podrían incrementar la concentración de Tenofovir. Por lo tanto, se deberían controlar los eventos

adversos y discontinuar **SIMPLIR®** en caso de presentar eventos adversos relacionados a Tenofovir.

No se recomienda la administración concomitante de atazanavir con **SIMPLIR®**, ya que la coadministración de atazanavir con efavirenz o Tenofovir DF (dos de los componentes de **SIMPLIR®**) disminuye las concentraciones plasmáticas de atazanavir; y por otro lado el atazanavir aumenta las concentraciones de tenofovir. No hay información suficiente para respaldar las recomendaciones de posología combinada con **SIMPLIR®**.

-Darunavir/ritonavir: Por otro lado, esta combinación triple junto a darunavir/ritonavir podría generar una C_{min} subóptima de darunavir. En ese caso utilizar darunavir/ritonavir 600/100mg dos veces al día. Utilizar con precaución. Indicar monitorización de la función renal, particularmente en pacientes con enfermedad sistémica o renal subyacente, o en quienes toman nefrotóxicos

-Fosamprevir: no se han establecido las dosis adecuadas de fosamprenavir y la combinación fija de Simplir (Efavirenz, Emtricitabina, Tenofovir).

Si se administra fosamprevir/ritonavir una vez al día con **SIMPLIR®** se recomiendan 100mg/día adicionales de ritonavir (300mg totales). O ajustar ritonavir si se da fosamprenavir/ritonavir dos veces al día.

-Indinavir. El indinavir disminuye su concentración en presencia de efavirenz. Se desconoce la dosis óptima de indinavir. El aumento de la dosis de indinavir a 1000g c/8hs no compensa el aumento del metabolismo de indinavir debido a efavirenz. Vigilar la ocurrencia de reacciones adversas asociadas al Tenofovir cuando se administra indinavir junto a **SIMPLIR®**.

-Ritonavir/efavirenz: 500mg de ritonavir c/12 hs simultáneamente con 600mg de efavirenz una vez al día, la asociación guardó relación con una frecuencia más alta de reacciones adversas clínicas (mareos, náuseas, parestesias) y anomalías de laboratorio (aumento de enzimas hepáticas). Se recomienda vigilancia de las enzimas hepáticas si se utiliza **SIMPLIR®** junto a efavirenz.

-Saquinavir/ritonavir junto a esta combinación: aún no hay datos combinados a **SIMPLIR®**. No se recomienda tampoco el uso de **SIMPLIR®** únicamente con saquinavir como único IP.

- Maraviroc: sus concentraciones se modifican en función a la presencia de efavirenz (disminuye ABC y C_{max}), y no con Tenofovir. ver ficha técnica Maraviroc.
- Raltegravir: el efavirenz disminuye las concentraciones plasmáticas de raltegravir. No se ha evaluado la significancia clínica, por lo que puede administrarse junto a la presente combinación, sin ajuste de dosis.
- Inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa reversa (INNTR): podría alterar la concentración de efavirenz. La combinación de dos INNTR no demostró ser beneficiosa.

- Raltegravir (inhibidor de transferencia de cadenas de integrasa) el efavirenz disminuye las concentraciones plasmáticas del raltegravir. No se ha evaluado directamente la significancia clínica de esta interacción

No coadministrar **SIMPLIR®** con ningún otro tratamiento para VIH que contenga cualquiera de sus principios activos sólo o en asociaciones fijas con otros.

Debido a las similitudes entre emtricitabina y lamivudina no coadministre **SIMPLIR®** con otros medicamentos que contengan lamivudina sola o en asociaciones fijas.

No coadministre **SIMPLIR®** con adefovir.

Antivirales para Hepatitis C

- Boceprevir/efavirenz: boceprevir disminuye su concentración valle al coadministrar efavirenz, lo que disminuye el efecto terapéutico. Debe evitarse esta asociación.
- Elbasvir/grazoprevir: Elbasvir/grazoprevir disminuye su concentración, la coadministración con SIMPLIR está contraindicada
- Glecaprevir / pibrentasvir: No se recomienda la coadministración de **SIMPLIR®** porque puede provocar una reducción en el efecto terapéutico del pibrentasvir/glecaprevir.
- Ledipasvir / sofosbuvir: aumenta las concentraciones de tenofovir Los pacientes que reciban **SIMPLIR®** y (ledipasvir/sofosbuvir) de forma concomitante deben permanecer bajo supervisión para detectar reacciones adversas asociadas con el tenofovir DF.
- Simeprevir/: NO se recomienda su uso junto con **SIMPLIR®** ya que disminuye el efecto de simeprevir.
- sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir: aumenta las concentraciones de tenofovir y disminuye las de velpatasvir y voxilaprevir. La administración concomitante de productos que contienen EFV como SIMPLIR® no se recomienda concomitantemente con sofosbuvir/velpatasvir voxilaprevir

Otros fármacos

- Anticoagulantes: por la potencial interacción con efavirenz, monitorear RIN y estar atentos a ajustes de dosis de Warfarina o acenocumarol al administrarlo con **SIMPLIR®**.
- Anticonvulsivantes:
 - Carbamazepina: el efavirenz disminuye las concentraciones de carbamazepina y viceversa. Se sugiere utilizar anticonvulsivante alternativo, o bien hacer monitores estrechos de sus niveles plasmáticos
 - Fenotoína, Fenobartital y otros sustratos de isoenzimas CYP: realizar monitorización periódica de los niveles del anticonvulsivante, ya que existe posibilidad de alteración de sus concentraciones al coadministrarlo con

efavirenz, uno de los componentes de este medicamento. Si es posible utilizar anticonvulsivo alternativo.

- Antidepresivos:
 - Sertralina junto a efavirenz: puede disminuir las concentraciones de sertralina. Deberá considerarse ajuste de dosis, según respuesta clínica.
 - Bupropion administrado junto a efavirenz podría disminuir las concentraciones del inhibidor de la recaptación de NA y DA, incrementando su metabolito. Deberá aumentarse la dosis de bupropion según la respuesta clínica, no superando la dosis máxima de bupropion.
- Antibióticos:
 - claritromicina administrada con efavirenz demostró cambios en niveles plasmáticos y aparición de rash. Considerar una alternativa a claritromicina en caso de requerir un macrólido como la azitromicina.
- Antimicobacterianos:
 - rifabutina disminuye sus concentraciones al administrarse con efavirenz. Si se considera la presente combinación triple con rifabutina debe plantearse aumentar la dosis de rifabutina, evaluando tolerabilidad individual y respuesta virológica.
 - Rifampicina puede disminuir las concentraciones de efavirenz, por lo tanto cuando se plantee administrar **SIMPLIR®** se podría sugerir incrementar la dosis de efavirenz en 200mg diarios (total efavirenz 800mg/día), evaluando tolerabilidad y respuesta individual.
- Antimicóticos:
 - Itraconazol: disminuye sus concentraciones, induce CYP3A4 al administrarse junto a efavirenz. Se debería plantear otro antimicótico.
 - Ketoconazol: podría disminuir la concentración de ketoconazol plasmático, aunque no se han hecho estudios de interacción.
 - Posaconazol/efavirenz: disminuyen sus concentraciones plasmáticas. Debe evitarse el uso concomitante de posaconazol y la presenta combinación
 - Voriconazol/Efavirenz: disminuye concentraciones de voriconazol y aumenta el efavirenz. Dado que la presente es una combinación a dosis fijas, la dosis de efavirenz no puede alterarse, se sugiere no administrar junto a voriconazol.
- Antimaláricos:
 - arteméter/lumefantrina/efavirenz: se reducen mucho las concentraciones de los dos primeros, pudiendo reducir la eficacia antimalárica. Administrar con mucha precaución la presente combinación con estos antimaláricos.
- Anticonceptivos hormonales: Debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera fiable además de los anticonceptivos hormonales. El efavirenz no tuvo efecto en las concentraciones de etinilestradiol; sin embargo, las concentraciones de progestágenos (norelgestromina y levonorgestrel) estuvieron marcadamente

disminuidas. No se observó efecto de EE/ Norgestimato sobre las concentraciones de efavirenz.

Si bien no se ha estudiado la interacción entre etonogestrel (implante) y efavirenz, se ha reportado casos de fracaso anticonceptivo en mujeres expuestas al efavirenz.

- Agentes cardiovasculares:
 - Diltiazem: el efavirenz puede disminuir sus concentraciones y las de sus metabolitos. Ajustar dosis a respuesta clínica.
 - Verapamilo, felodipino, nifedipino, nicardipino: como son sustratos de CYP3A4 podrían verse reducidas sus concentraciones al administrarlos con efavirenz, por lo tanto se sugiere ajustar dosis de calcio-antagonistas según respuesta clínica.
 - Inhibidores HMG-CoA reductasa: la atorvastatina, pravastatina y simvastatina disminuyen sus concentraciones plasmáticas en presencia de efavirenz. Controlar los niveles de colesterol periódicamente, podría requerirse ajuste de dosis.
- Inmunosupresores:
 - Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus en combinación con efavirenz no han sido estudiado. Pero dado que podría esperarse una disminución en la exposición al inmunosupresor podría ser necesario ajustar su dosis. Monitorear durante al menos dos semanas (hasta alcanzar concentraciones estables) al iniciar o interrumpir tratamiento con **SIMPLIR®**.
- Opiáceos:
 - Metadona con efavirenz reduce las concentraciones de metadona, pudiendo producir signos de privación a opiáceos en pacientes consumidores de drogas. Monitorear respecto a estos signos de abstinencia e incrementar la dosis en caso de que sea necesario

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de la Fertilidad:

Efavirenz: se realizaron estudios de carcinogénesis a largo plazo con efavirenz en ratones y ratas. Se administraron a los ratones dosis de 0, 25, 75, 150 o 300mg/kg al día durante dos años. Las incidencias de adenomas y carcinomas hepatocelulares y de adenomas alveolares o bronquiolares del pulmón aumentaron con respecto a los valores de referencia en las hembras. En los ratones macho no se observó algún aumento de la incidencia de tumores con respecto a los valores de referencia. En los estudios en los que las ratas recibieron efavirenz dosis de 0, 25, 50, 100mg/kg al día durante 2 años no se observaron aumentos en la incidencia de tumores respecto a valores de referencia. La exposición sistémica (según ABC) en los ratones fue de aproximadamente 1,7 veces la de los seres humanos que recibieron dosis de 600mg/día. La exposición en ratas fue inferior a la de los seres humanos. Se desconoce el mecanismo del potencial carcinógeno Sin embargo en análisis de toxicología genética, el efavirenz no mostró indicios de actividad mutágeno ni clastogénica en un grupo de estudios in vitro e in vivo. Estos consistieron en análisis de mutación bacteriana de *S. Typhimurium* y *E. coli*, análisis de mutación en mamíferos en las

células de ovario de hámster chino, análisis de aberración cromosómica en los linfocitos humanos de sangre periférica o en células de ovario de hámster chino y análisis de micronúcleos en médula ósea de ratón in vivo. Dada la ausencia de actividad genotóxica del efavirenz, se desconoce la pertinencia para los seres humanos de las neoplasias en los ratones tratados con efavirenz.

El efavirenz no alteró el apareamiento ni la fertilidad de ratas macho o hembra y no afectó los espermatozoides de ratas macho tratadas. El rendimiento reproductivo de las crías nacidas de ratas hembra que recibieron efavirenz no se vio afectado. Dada la rápida depuración del efavirenz en ratas, las exposiciones sistémicas al fármaco alcanzadas en estos estudios fueron equivalentes o inferiores a las alcanzadas en los seres humanos que recibieron dosis terapéuticas de efavirenz.

Emtricitabina:

En estudios de carcinogénesis a largo plazo no se observaron incrementos en la incidencia de tumores en ratones expuestos a dosis de hasta 750mg/kg/día de emtricitabina (26 veces la dosis humana de 200mg/día) ni en ratas expuestas a dosis de hasta 600mg/kg/día (31 veces la dosis terapéutica de humanos).

La emtricitabina no resultó genotóxica en los ensayos de prueba bacteriológica de reversión (prueba de Ames), de linfomas de ratones o de micronúcleos de ratones.

No se alteró la fertilidad de ratas macho que recibieron dosis 140 veces mayores a las correspondientes a la dosis humana ni en ratas hembra expuestas a dosis 60 veces superiores a las recomendadas en humanos. La fertilidad no se vio afectada tampoco en las crías de ratas que estuvieron expuestas intra útero y hasta la madurez sexual a dosis hasta 60 veces las correspondientes a la dosis humana recomendada de 200mg/día.

La incidencia de variaciones y malformaciones fetales no se vio incrementada en los estudios de toxicidad embriofetal llevados a cabo con emtricitabina en exposiciones (ABC) superiores en 60 veces aproximadamente en ratones y en 120 veces aproximadamente en conejos con respecto a las exposiciones de seres humanos según la dosis diaria recomendada.

Tenofovir Disoproxil Fumarato:

En estudios de carcinogénesis a largo plazo se observaron incrementos en la incidencia de adenomas hepáticos en ratones expuestos a dosis comparables con aprox.16 veces la dosis humana para el tratamiento de VIH-1. No se observó este fenómeno ni otro efecto carcinogénico en ratas hembra expuestas a dosis de hasta 5 veces la dosis humana. Tenofovir fue mutagénico en el ensayo de linfoma de ratones y negativo en el test de mutagenicidad in vitro de Ames. Fue negativo al realizarse in vivo el test del micronúcleo de ratón.

No se alteró la fertilidad, conducta de apareamiento ni en el desarrollo embrional temprano de ratas macho que recibieron dosis equivalentes a 10 veces la dosis humana, durante los

28 días previos al apareamiento ni en ratas hembra expuestas a dichas dosis durante los 15 días previos al apareamiento y hasta el séptimo día de gestación.

Los estudios de reproducción se llevaron a cabo en ratas y conejos con dosis hasta 14 y 19 veces las de seres humanos sobre la tomando como comparación la superficie corporal y no señalaron evidencia alguna de trastornos en la fertilidad o daño al feto a causa del tenofovir.

Combinación de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato: Estudios de genotoxicidad y de toxicidad a dosis repetidas, de un mes o menos, con la combinación de estos dos componentes encontraron que no se produjo exacerbación de los efectos toxicológicos en comparación con los estudios de los componentes por separado.

Toxicología en animales

Efavirenz: se observaron convulsiones no sostenidas en 6 de 20 monos que recibieron efavirenz a dosis que produjeron valores plasmáticos de ABC de 4 a 13 veces superiores a las de los seres humanos que recibieron la dosis recomendada.

Tenofovir DF: el Tenofovir y Tenofovir DF administrados a ratas, perros y monos en estudios toxicológicos con exposiciones (según ABC) superiores o iguales a 6 veces las observadas en los seres humanos ocasionaron toxicidad ósea. En los monos, la toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia. La osteomalacia observada en los monos parecía ser reversible al reducir dosis o suspender el uso de Tenofovir. En las ratas y los perros la toxicidad ósea se manifestó en forma de reducción de la densidad mineral ósea.

Se observan indicios de toxicidad renal en cuatro especies animales que recibieron Tenofovir y Tenofovir DF. En estos animales se observaron aumentos en la creatinina sérica BUN (nitrógeno ureico en sangre), glucosuria, proteinuria, fosfaturia y/o calciuria y disminución del fosfato sérico en diferentes grados. Estas toxicidades se observaron en exposiciones (según el ABC) de 2 a 20 veces superiores a las observadas en los seres humanos. Se desconoce la relación de las anomalías renales, en especial la fosfaturia, con la toxicidad ósea.

Embarazo

Categoría D. Podría producirse daño fetal por efavirenz si se administra durante el primer trimestre de embarazo. No debe administrarse **SIMPLIR®** a mujeres embarazadas. Las mujeres que reciben tratamiento con esta combinación fija deben evitar embarazo, utilizando métodos anticonceptivos adecuados (en lo posible combinación de método de barrera y otro método por ej. Hormonal). Así mismo, debe procurarse evitar embarazo, hasta 12 semanas posteriores a la discontinuación del producto que contenga efavirenz.

Uso en Lactancia

Tanto Efavirenz, como Emtricitabina y Tenofovir se excretan por leche materna. Se desconocen los riesgos de la exposición de lactantes a esas concentraciones de fármacos. Sin embargo debe instruir a las madres con VIH-1 a no amamantar a sus niños, para disminuir el riesgo de transmisión de la enfermedad. Tampoco se recomienda la lactancia mientras estén en tratamiento antirretroviral con **SIMPLIR®** por desconocerse los riesgos del efecto del pasaje de las drogas a los lactantes.

Uso en pediatría

SIMPLIR® sólo debe administrarse a pacientes pediátricos de 12 años o mayores, con un peso corporal mayor a 40kg. Dado que se trata de una asociación a dosis fijas, no es posible realizar ajustes de dosis para pacientes menores con cada componente individual.

Uso en geriatría

En los estudios clínicos con efavirenz, emtricitabina o tenofovir DF no se incluyeron un número de pacientes mayores o iguales a 65 años como para determinar si la respuesta de los pacientes de este grupo etáreo es diferente a los más jóvenes. Tener en cuenta que se trata de asociación fija, sin posibilidad de ajustes de dosis, las posibles patologías cardíacas concomitantes, la disminución de la función renal o hepática y los tratamientos concomitantes.

Insuficiencia hepática

No se recomienda **SIMPLIR®** en pacientes con disfunción hepática moderada o grave, ya que no existen datos suficientes para determinar la dosis adecuada. En disfunción hepática leve pueden recibir la dosis estándar. Tener en cuenta que el efavirenz se metaboliza por CYP450, por lo que debe monitorearse estrechamente a pacientes con disfunción hepática.

Insuficiencia renal

Se sugiere no indicar **SIMPLIR®** a pacientes con disfunción renal moderada o grave (con Clearance de creatinina menor a 50ml/min) ya que podrían requerir ajustes de dosis de tenofovir o emtricitabina, imposibles de realizar con esta asociación fija.

REACCIONES ADVERSAS

Una combinación fija de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato ha sido estudiada en ensayos clínicos, observándose reacciones adversas, en general concordantes con las observadas en los ensayos previos de los componentes individuales. Se reportan las siguientes reacciones adversas como las más comunes ($\geq 10\%$) de un estudio clínico en que pacientes con VIH-1 sin tratamiento previo recibieron la combinación fija de efavirenz/tenofovir DF/emtricitabina similar a la de **SIMPLIR®** vs otra terapia combinada (zidovudina/lamivudina + efavirenz): diarrea, náuseas, fatiga, cefalea, mareos,

depresión, insomnio, sueños anormales y rash. Las mismas fueron consistentes a las observadas en estudios previos de los componentes individuales.

Otro estudio llevado a cabo con pacientes con supresión virológica estable que cambiaron su tratamiento vigente a una combinación fija similar a **SIMPLIR®** mostraron perfil de eventos similar a lo descrito previamente, y a lo observado con los componentes individuales.

En otros apartados (advertencias y precauciones) podrá encontrar información respecto a las siguientes reacciones adversas seleccionadas:

Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluso mortales:

Se han reportado con el uso de análogos nucleosídicos, incluido tenofovir disoproxil fumarato (uno de los componentes de **SIMPLIR®**), en asociación con otros antirretrovirales. Podrían ser factores de riesgo la obesidad y la exposición prolongada.

Fallo hepático con efavirenz:

Fallo hepático, incluyendo casos de pacientes sin enfermedad hepática preexistente ni otros factores de riesgo identificables, como los indicados en las notificaciones post-comercialización, se caracterizaron a veces por un curso fulminante, que en algunos casos progresó a trasplante o muerte.

Infección por VHB:

Se han observado exacerbaciones graves agudas de la hepatitis B en pacientes con infección concomitante por virus de hepatitis B y virus de inmunodeficiencia humana 1 que suspendieron tratamiento con la asociación de Tenofovir 300mg+Emtricitabina 200mg.

Síntomas psiquiátricos:

Los pacientes con historial de trastornos psiquiátricos parecen tener un riesgo mayor de reacciones adversas psiquiátricas graves. En estudios clínicos con efavirenz se notificaron depresión grave, ideación suicida, intentos de suicidio no mortales, conducta agresiva, reacciones paranoides y reacciones maníacas. En pacientes con antecedentes de utilización de drogas inyectables, antecedentes psiquiátricos y aquellos que tomaban medicación psiquiátrica tienen mayor frecuencia de aparición de estos síntomas.

En la experiencia postcomercialización se reportaron suicidios, ideas delirantes, y comportamiento psicótico, aunque no pueda establecerse relación de causalidad.

Síntomas del sistema nervioso:

Los síntomas del sistema nervioso son frecuentes con efavirenz, uno de los componentes de este medicamento. En ensayos clínicos alrededor de la mitad de los pacientes presentaron este tipo de eventos: mareos, insomnio, alteración de la concentración, somnolencia, sueños anormales, alucinaciones. Otros: euforia, confusión, agitación,

amnesia, estupor, pensamientos anormales y despersonalización. La mayoría de intensidad leve a moderada, sólo el 2% graves y sólo el 2% de los pacientes suspendió el tratamiento debido a estos síntomas. Generalmente comienzan durante el primer día o los dos primeros días de tratamiento con efavirenz y generalmente se resuelven después de las primeras dos a cuatro semanas. Al administrar junto con las comidas podrían aparecer más frecuentemente síntomas debido a un incremento de los niveles plasmáticos de efavirenz. La administración a la hora de acostarse parece mejorar la tolerancia a estos síntomas.

Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal:

SIMPLIR® puede causar daño renal, se recomienda controlar la función renal. Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda, síndrome de Fanconi asociados al Tenofovir. Emtricitabina también se elimina por riñón. La tubulopatía renal proximal generalmente se resolvió o mejoró tras la interrupción de tenofovir disoproxil fumarato. Sin embargo, en algunos pacientes, el descenso del aclaramiento de creatinina no se resolvió completamente a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxil fumarato. Los pacientes en riesgo de insuficiencia renal (como los pacientes con factores de riesgo renal en el momento basal, enfermedad avanzada por VIH o en tratamiento con medicamentos nefrotóxicos concomitantes) presentan un riesgo aumentado de sufrir una recuperación incompleta de la función renal a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxil fumarato.

Efectos óseos del Tenofovir DF:

Reducción de la densidad mineral ósea. En estudios clínicos llevados a cabo con Tenofovir (uno de los componentes de SIMPLIR®) se observó reducción de la DMO en la columna lumbar y cadera. Se notificaron además fracturas clínicamente relevantes, pero no en incidencia mayor que en el grupo control. Así mismo se reportaron aumentos significativos tanto de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo (FAL de tejido óseo, osteocalcina sérica, telopéptido C sérico y telopéptido N urinario) como de hormona paratiroidea y vitamina 1,25 vit D.

Erupción cutánea:

En los ensayos clínicos con efavirenz las erupciones consistieron generalmente en erupciones cutáneas maculopapulares leves a moderadas que se produjeron durante las dos primeras semanas siguientes al inicio del tratamiento con efavirenz. En la mayoría de los pacientes la erupción se resolvió al continuar con el tratamiento de efavirenz en el transcurso de un mes. Si se decide reiniciar el tratamiento con **SIMPLIR®** se sugiere utilizar antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados.

Síndrome de reconstitución inmunitaria:

En pacientes tratados con la asociación fija de Emtricitabina 200mg +Tenofovir 300mg se reportó una respuesta inflamatoria ante infecciones oportunistas residuales o indolentes. También se han notificado, en el marco de la reconstitución inmunitaria, algunos casos de trastornos autoinmunitarios como enfermedad de Graves, polimiositis, síndrome de Guillain-

Barré), en tiempo variable de aparición, incluso muchos meses después de comenzar el tratamiento.

Además de las reacciones adversas mencionadas, las siguientes reacciones adversas fueron observadas en estudios clínicos llevados a cabo con Efavirenz, Emtricitabina, o Tenofovir

Efavirenz:

Trastornos Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas, fueron los trastornos psiquiátricos, trastornos del sistema nervioso

Reacciones adversas seleccionadas de intensidad de moderada a severa, observadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con efavirenz fueron. Dolor, trastornos de concentración, sueños anormales, somnolencia, anorexia, dispepsia, dolor abdominal, nerviosismo y prurito.

También se reportó pancreatitis, aunque no pudo establecerse relación de causalidad. Aumentos asintomáticos de amilasa sérica fueron observados en un mayor número de sujetos tratados con efavirenz 600mg.vs controles.

En estudios clínicos en pacientes pediátricos (3 meses a 21 años) se presentaron similares reacciones adversas a los adultos, con una mayor incidencia de erupciones y erupciones graves.

Emtricitabina y Tenofovir DF: en ensayos clínicos al menos el 5% de los pacientes (con o sin tratamiento previo con antirretrovirales) tratados con Emtricitabina o Tenofovir DF con otros antirretrovirales presentaron: artralgia, aumento de la tos, dispepsia, fiebre, mialgia, dolor abdominal, dolor lumbar y erupciones cutáneas (erupción cutánea, prurito, erupción maculopapular, urticaria, erupción vesiculobullosa, erupción pustular y reacción alérgica)

En los pacientes tratados con Emtricitabina se describieron cambios en la coloración de la piel, hiperpigmentación de palmas o plantas, generalmente leves y asintomáticas. Se desconoce su mecanismo e importancia clínica.

Pacientes pediátricos presentaron además de lo descrito para adultos anemia (7%) e hiperpigmentación (32%).

Pacientes de 12 a 18 años tratados con Tenofovir presentaron reacciones adversas coherentes con las observadas en ensayos clínicos en adultos.

Anomalías de laboratorio: las anomalías de laboratorio presentadas en ensayos clínicos en pacientes que recibieran Efavirenz+Emtricitabina+Tenofovir en más del 1% de los pacientes fueron

Cualquier anomalía de laboratorio \geq grado 3: 30% vs 26%

Colesterol en ayunas (>240 mg/dL) :22%

Creatina cinasa (masc: >990 U/L) (fem: >845 U/L) :9%

Amilasa sérica (>175 U/L) :8%

Fosfatasa alcalina (>550 U/L) :1%

AST (masc: >180 U/L) (Fem: >170 U/L) :3%

ALT (masc: >215 U/L) (fem: >170 U/L) :2%

Hemoglobina (<8.0 mg/dL) :0%

Hiperglucemia (>250 mg/dL) 2%

Hematuria (>75 hematias/CAR) :3%

Glucosuria (≥3+) :<1%

Neutrófilos (<750/mm³) :3%

Triglicéridos en ayuna (>750 mg/dl):4%

En otros estudios se describieron algunas anomalías grado 3, 4 como: aumentos de bilirrubina (>2,5 x LSN), aumentos de amilasa pancreática (>2xLSN), aumentos o disminuciones de glucosa sérica (>250mg/dl o < 40mg/dl), aumentos de lipasa sérica (>2xLSN) en hasta 3% de los pacientes tratados con emtricitabina o Tenofovir DF con otros antirretrovirales en ensayos clínicos.

Se reportaron incremento de las transaminasas de más de 5 veces el LSN, en ensayos clínicos de pacientes coinfectados con hepatitis B y C, sin que requirieran suspensión del tratamiento por trastornos hepatobiliares.

Experiencia posterior a la comercialización:

Durante el uso posterior a la aprobación de efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir DF se han identificado las siguientes reacciones adversas. Debido a que este tipo de reacciones son de notificación voluntaria, a partir de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular su frecuencia de modo fiable ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Efavirenz:

Trastornos cardíacos:

Palpitaciones

Trastornos del oído y del laberinto:

Tinnitus, vértigo

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Ginecomastia

Trastornos oculares:

Anomalías de la visión

Trastornos digestivos:

Estreñimiento, malabsorción

Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración:

Astenia

Trastornos hepatobiliares:

Cintia Valeria Miranda

Co-Directora Técnica
M.P. 21.520

Laboratorio Elea Phoenix S.A.

Aumentos de las enzimas hepáticas, insuf. Hepática, hepatitis. Algunos de los informes de insuficiencia hepática posteriores a la comercialización incluyeron casos en pacientes que no tenían enfermedad hepática preexistente ni otros factores de riesgo identificables, se caracterizaron por una evolución fulminante, que en algunos casos avanzó hasta requerir un trasplante u ocasionar la muerte.

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones alérgicas

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Redistribución o acumulación de grasa corporal. Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Artralgia, mialgia, miopatía.

Trastornos del sistema nervioso:

Anomalías de la coordinación, ataxia, trastornos cerebelosos del equilibrio y coordinación, convulsiones, hipoestesia, parestesia, neuropatía, temblores

Trastornos psiquiátricos:

Reacciones agresivas, agitación, ideas delirantes, labilidad emocional, manía, neurosis, paranoia, psicosis, suicidio.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Disnea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Rubor, eritema multiforme, dermatitis fotoalérgica, síndrome de Stevens-Johnson.

Emtricitabina: no se han identificado reacciones adversas posteriores a la comercialización para su inclusión en este apartado

Tenofovir disoproxil fumarato:

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones alérgicas, incluido angioedema

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Disnea

Trastornos digestivos

Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal.

Trastornos hepatobiliares:

Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas (con mayor frecuencia, aumento de AST, ALT y γ GT

Trastornos de piel y tejido subcutáneo

Erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Rabdomiólisis, osteomalacia (manifestada por dolor óseo que puede contribuir a fracturas), debilidad muscular, miopatía

Trastornos renales y urinarios:

Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluidos casos agudos), diabetes insípida nefrótica, insuficiencia renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria.

Trastornos generales y afección en el lugar de administración:

Astenia.

“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 de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Elea Phoenix S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532”.

SOBREDOSIS

Si se produce una sobredosis se debe monitorear al paciente en cuanto a posibles evidencias de toxicidad, incluido el monitoreo de las constantes vital y la observación del estado clínico del paciente; se debe aplicar el tratamiento de apoyo y se debe aplicar un tratamiento estándar de apoyo en la medida que sea necesario.

Puede utilizarse la administración de carbón activo para ayudar a eliminar el efavirenz no absorbido. No existe ningún antídoto específico para el tratamiento de la sobredosificación con efavirenz. Como efavirenz se fija altamente a proteínas, es poco probable que la diálisis elimine cantidades significativas del medicamento de la sangre. La hemodiálisis puede eliminar la Emtricitabina y el Tenofovir, pero es improbable que elimine significativamente el efavirenz de sangre.

Efavirenz: Algunos pacientes que accidentalmente tomaron 600 mg de efavirenz dos veces al día han descrito más síntomas del sistema nervioso. Un paciente experimentó contracciones musculares involuntarias.

Emtricitabina: la experiencia clínica disponible con dosis superiores a la terapéutica de Emtricitabina es limitada. En un estudio de farmacología clínica se administraron dosis únicas de Emtricitabina de 1200mg a once pacientes, y no se notificaron reacciones adversas graves.

Tenofovir DF: la experiencia clínica disponible con dosis superiores a la dosis terapéutica de 300mg de Tenofovir DF es limitada. En un estudio se administraron 600mg a 8 pacientes por vía oral, durante 28 días y no se notificaron reacciones adversas graves. Se desconocen los efectos de dosis más altas.

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 puede eliminarse con diálisis peritoneal.

Laboratorio ELEA PHOENIX SA

SIMPLIR®, Efavirenz 600mg Emtricitabina 200 mg Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg
Comprimidos Recubiertos
Proyecto de Prospecto



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247
 - HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
 - CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160
- Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Manténgase el frasco bien cerrado, en lugar seco, a temperatura entre 15°C y 30°C.
El producto puede utilizarse hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACIÓN

Frasco con 30 comprimidos recubiertos, con cápsula deshumidificadora.
Frasco con 60 comprimidos recubiertos, con cápsula deshumidificadora.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° ° 58.277

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.

Laboratorio ELEA PHOENIX S.A., Avda. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532, www.elea.com



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-68786364- ELEA PHOENIX - prospectos - Certificado N58.277.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 41 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.06 14:36:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.06 14:36:17 -03:00

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.

SIMPLIR®, Efavirenz 600mg Emtricitabina 200 mg Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg
Comprimidos Recubiertos
Proyecto de información para pacientes



SIMPLIR®

EFAVIRENZ 600mg EMTRICITABINA 200 mg TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento, y cada vez que renueve su receta. Podría contener nueva información. Conserve esta información, puede necesitar leerla nuevamente.

- Conserve esta información, ya que podría tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda consulte a su médico o farmacéutico
- Este medicamento se le ha recetado a Ud. para su condición clínica actual, no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que Ud., ya que puede perjudicarlos.
- No vuelva a utilizarlo sin indicación médica.
- Si tiene más inquietudes sobre el producto, convérselas con su médico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto

- 1. ¿Qué es SIMPLIR® y para qué se utiliza?**
- 2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar SIMPLIR®?**
- 3. ¿Cómo tomar SIMPLIR®?**
- 4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de SIMPLIR®?**
- 5. ¿Cómo debo conservar SIMPLIR®?**
- 6. Contenido del envase e información adicional**

1. ¿Qué es SIMPLIR® y para qué su utiliza?

Es un medicamento que asocia en un mismo comprimido tres principios activos antivirales (efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato) contra el Virus de la

Cintia Valeria Miranda

Co-Directora Técnica
M.P. 21.320

Laboratorio Elea Phoenix S.A.

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Maria Bernarda Belay
DNI N° 29.378.925
APODERADA

Inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Estos actúan interfiriendo con el trabajo normal de una enzima (transcriptasa inversa), esencial para la multiplicación del virus.

El virus de la Inmunodeficiencia humana es el virus causante del SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida)

SIMPLIR® se utiliza en el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1 adultos y niños a partir de los 12 años, que pesen al menos 40kg.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar **SIMPLIR®**?

Antes de usar este medicamento lea la siguiente información:

¿Qué personas **NO** deberían utilizar **SIMPLIR®**?

No utilice **SIMPLIR®** si Ud. es alérgico a alguno de los componentes del producto.

No utilice **SIMPLIR®** si está tomando actualmente - **voriconazol** (utilizado para el tratamiento de infecciones por hongos) o **elbasvir/ grazoprevir** (utilizado para el tratamiento de hepatitis C)

¿Qué cuidados debe tener antes de iniciar el tratamiento con **SIMPLIR®**?

Antes de iniciar el tratamiento con **SIMPLIR® Ud. debe conocer:**

- ✓ Que **SIMPLIR®** en el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, produce reducción de la carga viral en sangre y aumento de los linfocitos CD4+ (células de la sangre que contribuyen a defenderse de las infecciones), lo que reduce el riesgo de padecer otras infecciones que pueden suceder cuando el sistema inmune está debilitado.
- ✓ **SIMPLIR®** no cura la infección por VIH-1 ni el SIDA, por lo que puede seguir presentando enfermedades asociadas a la infección por VIH-1, incluidas las enfermedades oportunistas.
- ✓ Mientras esté tomando **SIMPLIR®** **puede transmitir el VIH a los demás**, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.

Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21.320

Laboratorio Elea Phoenix S.A.

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Maria Bernarda Bclay
DNI N° 29.378.925
APODERADA

- ✓ Empeoramiento de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Su médico le hará una prueba del VHB antes de comenzar el tratamiento con SIMPLIR®. Si tiene una infección por el VHB y toma SIMPLIR®, es posible que su infección por el VHB empeore (reagudización) cuando deje de tomar SIMPLIR®. Una reagudización es cuando la infección por el VHB regresa repentinamente con un empeoramiento.
- ✓ Este tratamiento antirretroviral, como todos, requieren supervisión médica. No deje de asistir a las visitas pautadas.
- ✓ Si deja de tomar **SIMPLIR®**, será necesario que su médico le examine el estado de salud con frecuencia y le realice análisis de sangre con regularidad durante varios meses para verificar el estado de su infección por el VHB, o que le administre un medicamento para tratar la hepatitis B. Informe a su médico acerca de cualquier síntoma nuevo o inusual que presente después de interrumpir el uso de **SIMPLIR®**.
- ✓ Este tratamiento podría producirle erupción cutánea, ante cualquier signo o erupción en su piel, consulte a su médico.
- ✓ Este tratamiento podría producirle mareos, dificultad para dormir, somnolencia, dificultades en la concentración y/o pesadillas. Generalmente en los primeros días de tratamiento, pero desaparecen al mes de tratamiento. Tenga en cuenta esto para desarrollar actividades que requieran alerta o atención como conducir vehículos o máquinas.

Antes de utilizar SIMPLIR® su médico debe conocer:

- ✓ Sus antecedentes alérgicos o de hipersensibilidad
- ✓ Su análisis de sangre (serología) de control del virus de VIH-1
- ✓ Si Ud. padece enfermedad hepática, incluyendo hepatitis crónica B o C
- ✓ Qué medicamentos está utilizando. Otros antivirales, incluso si consume medicamentos de venta libre, vitaminas, suplementos vitamínicos. Utiliza otros medicamentos que contengan: emtricitabina, tenofovir, lamivudina, didanosina, atazanavir, darunavir, lopinavir con ritonavir. Trate de llevar a su visita con el médico una lista con todos los medicamentos que está tomando. Si en algún momento le indican algún otro medicamento, coménteles a su médico que está siendo tratado con **SIMPLIR®** ya que podría haber interacciones.

Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21.320

Laboratorio Elea Phoenix S.A.

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. María Bernarda Bclay
DNI N° 29.378.925
APODERADA

- Evite tratamientos que contengan lamivudina o asociaciones de esta, o asociaciones fijas de Emtricitabina con otras drogas o Tenofovir o Adefovir, a menos que su médico indique lo contrario.
- Comunique a su médico si utiliza saquinavir, claritromicina, posaconazol, itraconazol, boceprevir o simeprevir, ya que podrían ser reemplazados por otro medicamento.
- ✓ Si Ud. está embarazada, está planificando quedar embarazada o está amamantando (dando el pecho) a su bebé. No debe utilizarlo en ninguna de esas situaciones.
- ✓ Si Ud. tiene problemas de hígado, incluyendo si conoce que padece Hepatitis B.
- ✓ Si Ud. tiene problemas renales o ha recibido diálisis.
- ✓ Si Ud. tiene antecedentes de depresión, abuso de alcohol u otras sustancias. Comunique a su médico si se siente deprimido, tiene pensamientos suicidas o anormales.
- ✓ Si Ud. tiene antecedentes de convulsiones o está tratado con terapia anticonvulsivante.
- ✓ Si Ud. es diabético, tiene colesterol alto o sobrepeso.
- ✓ Si Ud. padece problemas óseos.
- ✓ Si Ud. padece alguna otra afección o dolencia.

Antes de utilizar este medicamento recuerde:

- ✓ **SIMPLIR®** es un comprimido recubierto, para ingerir entero por vía oral solamente. No lo parta, no lo utilice por otra vía.
- ✓ Este medicamento requiere supervisión médica. Concurra a las visitas programadas con su médico y toda vez que presente algún acontecimiento adverso.
- ✓ Utilice este medicamento por el tiempo indicado por su médico: No prolongue ni tampoco corte el tratamiento por decisión propia sin consultar con su médico.
- ✓ No debe discontinuar **SIMPLIR®** sin informar primero a su médico.
- ✓ Si olvida una dosis puede aplicar la dosis olvidada tan pronto como lo

Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21.520

Laboratorio Elea Phoenix S.A.

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Maria Bernarda Belay
DNI N° 29.378.925
APODERADA

- ✓ Recuerde solicitar a su médico nueva receta antes de finalizar el envase del medicamento para evitar omitir dosis.
- ✓ Mientras esté en tratamiento con **SIMPLIR®**
 - Utilice además un método anticonceptivo fiable como preservativo, o diafragma, aunque use anticonceptivos hormonales. Mantenga el tratamiento anticonceptivo 12 semanas después de suspender **SIMPLIR®**.
 - No amamante.
 - No tome otros medicamentos sin consultar con su médico.

3. ¿Cómo tomar **SIMPLIR®**?

Siga estrictamente las indicaciones de su médico para su utilización.

La dosis recomendada en adultos es de un comprimido por día **SIMPLIR®** debe tomarse por boca, con el **estómago vacío** (es decir una hora antes o 2 horas después de una comida), preferentemente al acostarse, con un vaso de agua.

Tome **SIMPLIR®** en el mismo horario todos los días, para mantener constante los niveles sanguíneos del medicamento.

No omita ninguna dosis de **SIMPLIR®**.

Si olvida una dosis tómela tan pronto lo recuerde en el día, a menos que sea casi la hora de tomar la nueva dosis. No tome 2 dosis en el mismo momento para reponer la dosis perdida. Comuníquese con su médico si no sabe bien qué hacer. Si falta menos de 12 horas para su horario habitual, no tome la dosis olvidada espere y tome la siguiente dosis a su horario habitual.

¿Qué hacer ante una sobredosis?

Ante la ingestión accidental de una dosis mayor a la habitual concurra al lugar más cercano de asistencia médica (concurra al médico) o llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones:

-HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247

Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21.320

Laboratorio Elea Phoenix S.A.

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. María Bernarda Belay
DNI N° 29.378.925
APODERADA

- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos o indeseables con SIMPLIR®?

Al igual que todos los medicamentos **SIMPLIR®** puede producir eventos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

SIMPLIR® podría causar los siguientes eventos adversos graves:

- exceso de ácido láctico en sangre (acidosis láctica) constituyendo una emergencia médica que puede ser tratada pero puede llevar a la muerte. Se trata de un efecto adverso raro, pero grave. Ante la presencia de algunos de los siguientes síntomas consulte a su médico o al hospital más cercano: respiración profunda y rápida, o problemas para respirar, somnolencia, debilidad o mayor cansancio que el habitual, dolor muscular inusual, náuseas, vómitos, dolor de estómago o panza, frío o manos y pies azules, sensación de mareo, latidos cardíacos rápidos o anómalos.
- Problemas hepáticos severos que pueden comprometer la vida.
Hepatotoxicidad, aumento de tamaño del hígado, con acumulación grasa en este. Si ud. nota, piel o partes blancas que toman color amarillo, orina oscura, materia fecal clara, pérdida de apetito por varios días, náuseas, dolor abdominal, consulte inmediatamente a su médico, sobre todo si es mujer, tiene sobrepeso, y está tomando el medicamento desde hace tiempo
- Empeoramiento de la hepatitis B ante la suspensión del tratamiento, o reagudización de la infección por virus de la hepatitis B. Los pacientes que suspenden el tratamiento con **Simplir®** pueden sufrir reagudizaciones del virus de la hepatitis B al dejar de tomar **Simplir®**. Por eso el médico hará un seguimiento durante varios meses tras la suspensión de **Simplir®**

Otros posibles efectos adversos graves que podrían presentarse son:

- reacción alérgica (hipersensibilidad) que puede causar reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme).

Cintia Valeria Miranda
Co-Directora Técnica
M.P. 21.320

Laboratorio Elea Phoenix S.A.

- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta.
- problemas psiquiátricos graves: agresión, pensamientos de suicidio, pensamientos anormales, paranoia, incapacidad de pensar claramente, afectación del estado de ánimo, visión o audición de cosas que no están realmente allí (alucinaciones), intentos de suicidio, modificación de la personalidad (psicosis).
- Otros problemas hepáticos (fallo hepático) que en algunos casos lleva a la muerte o al trasplante hepático. La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes que ya tenían enfermedad hepática, pero ha habido algunas comunicaciones en pacientes sin enfermedad hepática previa.
- Problemas en sus riñones: dolor de espalda por problemas renales, inflamación del riñón, aumento del volumen de orina y sensación de sed, daño en el túbulo renal, incluyendo fracaso renal. Su médico puede realizar análisis de sangre para ver si sus riñones funcionan adecuadamente.
- Cambios en la densidad mineral ósea: debilitamiento de los huesos, osteopenia, (con dolor de huesos y que a veces termina en fracturas) que puede producirse a causa del daño en las células del túbulo renal.

Efectos adversos más frecuentes

- Mareo, dolor de cabeza, problemas para dormir, somnolencia, dificultad para concentrarse. Esto no significa que vaya a tener trastornos psiquiátricos graves, de todos modos informe a su médico si estos síntomas permanecen, o le molestan.
- Diarrea, sensación de malestar (náuseas), vómitos.

Si se siente mareado o somnoliento, evite conducir vehículos o maquinarias.

- Erupciones (incluyendo manchas o granos rojos a veces con ampollas e hinchazón de la piel), que pueden ser reacciones alérgicas. En general pueden desaparecer solas, sin cambios en el tratamiento. En niños podría ser grave.

Otros efectos adversos frecuentes son cansancio, trastornos digestivos que pueden incluir molestias estomacales, vómitos, gases y diarrea.

- La terapia antirretroviral combinada puede cambiar la estructura de su cuerpo debido a redistribución de la grasa. Usted puede perder grasa en las piernas, brazos y cara, ganar grasa alrededor del abdomen (barriga) y órganos internos,

Cintia Valeria Arriola
Co-Directora Técnica
M.P. 21.320

Laboratorio Elea Phoenix S.A.

[Firma]
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Maria Bernarda Bclay
DNI N° 29.378.925
APODERADA

aumentar el pecho o acumular grasa en la parte posterior del cuello (“joroba de búfalo”). La causa y los efectos a largo plazo de estos cambios todavía no se conocen.

- En pacientes con infección por VIH avanzada pueden producirse signos y síntomas de inflamación por infecciones anteriores poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que esto podría deberse a una mejoría de la respuesta inmunitaria del organismo, lo que le permite combatir las infecciones que puedan haber estado presentes sin síntomas evidentes. Si observa algún síntoma de infección, notifíquesele a su médico.
- Cambios en el color de la piel como oscurecimiento de la piel en parches a menudo comenzando en las manos y las plantas de los pies.
- Otros efectos adversos: inflamación del páncreas, reacción alérgica (incluyendo hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta), dificultad para respirar, dolor, dolor de estómago, debilidad e indigestión.

Esta es una lista abreviada de los posibles efectos adversos, converse con su médico o farmacéutico para mayor información y recuerde consultar si presenta algún evento adverso, incluso si no aparece listado en este prospecto.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarse con el departamento de farmacovigilancia de laboratorio Elea, comunicándose al 0800-333-3532

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. ¿Cómo debo conservar SIMPLIR® ?

Manténgase el frasco bien cerrado, en lugar seco, a temperatura entre 15°C y 30°C.

Cintia Valeria Miranda

Co-Directora Técnica
M.P. 21.320

Laboratorio Elea Phoenix S.A.

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.

SIMPLIR®, Efavirenz 600mg Emtricitabina 200 mg Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg
Comprimidos Recubiertos
Proyecto de información para pacientes



6. Contenido del envase e información adicional

Composición:

Cada comprimido recubierto de SIMPLIR® contiene:

Principios activos: Efavirenz 600 mg, Emtricitabina 200 mg, Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (equivalente a 245mg de Tenofovir disoproxil).

Excipientes: (principios no activos): hidroxipropilcelulosa, lauril sulfato de sodio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sodica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo (CI 77491).

Presentación:

1 Frasco que contiene 30 comprimidos recubiertos, con cápsula deshumidificadora

1 Frasco que contiene 60 comprimidos recubiertos, con cápsula deshumidificadora

El producto puede utilizarse hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea 0800 333 3532. O bien llenar la ficha que esta en la Pagina Web de la ANMAT: [http:// www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp) o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234”.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° ° 58.277

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.

Laboratorio ELEA PHOENIX S.A., Avda. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532, www.elea.com

Cintia Valeria Miranda

Co-Directora Técnica
M.P. 21.320

Laboratorio Elea Phoenix S.A.

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Maria Bernarda Belay
DNI N° 29.378.925
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-68786364- ELEA PHOENIX -Inf pacientes - Certificado N58.277.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.06 14:36:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.06 14:36:36 -03:00