



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 9295

BUENOS AIRES, 05 NOV. 2015


VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010034-15-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ATRIPLA / EFAVIRENZ - EMTRICITABINA - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EFAVIRENZ 600 mg - EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg, aprobada por Certificado N° 55.299.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

Rp.  / LV



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 9295

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 412 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.


Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ATRIPLA / EFAVIRENZ – EMTRICITABINA – TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EFAVIRENZ 600 mg – EMTRICITABINA 200 mg – TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg, aprobada por Certificado N° 55.299 y Disposición N° 6339/09, propiedad de la firma GADOR S.A., cuyos textos constan de fojas 194 a 319, para los prospectos y de fojas 321 a 344, para la información para el paciente.

Re. f.  LV



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **9 29 5**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6339/09 los prospectos autorizados por las fojas 194 a 235 y la información para el paciente autorizada por las fojas 321 a 328, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.299 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010034-15-1

DISPOSICIÓN N° **9 29 5**

Jfs

Rp.

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2015
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **9295** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.299 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GADOR S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ATRIPLA / EFAVIRENZ - EMTRICITABINA - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EFAVIRENZ 600 mg - EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6339/09.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011218-09-9.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 0363/11. (Prospectos).	Prospectos de fs. 194 a 319, corresponde desglosar de fs. 194 a 235. Información para el paciente de fs. 321 a 344, corresponde desglosar de fs. 321 a 328.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Rp.

LV



"2015 – Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GADOR S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.299 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **05 NOV. 2015**, del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-010034-15-1

DISPOSICIÓN Nº

9 29 5

Jfs

fp.
[Handwritten signature]

DR. LEONARDO MERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO Nº 1388/2015
A.N.M.A.T.

ORIGINAL 05 NOV. 2015
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

9 29 5



ATRIPLA®

EFAVIRENZ 600 mg- EMTRICITABINA 200 mg – TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Venta bajo receta archivada

Comprimidos Recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Efavirenz	600 mg
Emtricitabina	200 mg
Tenofovir disoproxil fumarato (equivalente a 245 mg de disoproxilo de tenofovir)	300 mg
Excipientes: Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Laurilsulfato de sodio, Opadry II rosa 85F94172 ⁽¹⁾	c.s.

⁽¹⁾ Óxido de hierro negro, polietilenglicol, alcohol polivinílico, óxido de hierro rojo, talco y dióxido de titanio.

Lea atentamente esta información para el paciente antes de comenzar a tomar este medicamento y cada vez que se lo vuelvan a recetar, puesto que puede haber información nueva. Esta información no reemplaza el diálogo con el médico sobre su enfermedad o tratamiento. Debe permanecer bajo el cuidado de su médico mientras toma ATRIPLA®. **No cambie ni interrumpa la administración del medicamento sin hablar antes con su médico.**

“Este medicamento se le ha recetado solamente a usted para su enfermedad actual. No se lo recomiende a otras personas”.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna pregunta o duda, **CONSULTE A SU MÉDICO.**
- Si cree que alguno de los efectos adversos es grave o no desaparece, o si experimenta efectos adversos que no aparecen en este prospecto, consulte a su médico.

“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”.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de ATRIPLA®?

- **Algunas personas que han tomado medicamentos como ATRIPLA® (análogos nucleosídicos) han presentado una enfermedad grave llamada acidosis láctica (acumulación de un ácido en la sangre).** La acidosis láctica puede ser una urgencia médica y puede ser necesario su tratamiento en el hospital. **Llame inmediatamente a su médico si presenta los siguientes signos o síntomas de acidosis láctica:**
 - Se siente muy débil o cansado.
 - Tiene dolor muscular inusual (no normal).
 - Tiene problemas para respirar.
 - Tiene dolor de estómago con náuseas y vómitos.

GADOR S.A.
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMÍ GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 3157

- Siente frío, especialmente en los brazos y las piernas.
- Se siente mareado o aturdido.
- Tiene latidos cardíacos rápidos o irregulares.
- **Algunas personas que toman medicamentos como ATRIPLA® han presentado problemas graves del hígado conocidos como hepatotoxicidad**, con aumento del tamaño del hígado (hepatomegalia) y acumulación de grasa en el hígado (esteatosis). **Llame inmediatamente a su médico si presenta los siguientes signos o síntomas de problemas del hígado:**
 - La piel o la parte blanca de sus ojos se pone amarilla (ictericia).
 - Su orina se pone oscura.
 - Sus deposiciones se ponen de color claro.
 - No tiene ganas de comer durante varios días
 - Siente náuseas.
 - Tiene dolor en la parte baja del estómago (dolor abdominal).
- **Es posible que sea más propenso a presentar acidosis láctica o problemas del hígado** si es mujer, si tiene mucho sobrepeso (es obeso) o si toma medicamentos que contienen análogos nucleosídicos, como ATRIPLA®, desde hace mucho tiempo.
- **Si también sufre una infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y deja de tomar ATRIPLA®, puede presentar una reagudización de la hepatitis. Una reagudización es cuando la enfermedad regresa repentinamente con un empeoramiento.** Los pacientes con infección por el VHB que dejan de tomar ATRIPLA® precisan una vigilancia médica estrecha durante varios meses, que consiste en exámenes médicos y análisis de sangre para comprobar si la hepatitis empeora. ATRIPLA® no está aprobado para el tratamiento de la infección por el VHB, por lo que debe hablar con su médico acerca del tratamiento que debe seguir para esta infección.

¿Qué es ATRIPLA®?

ATRIPLA® contiene tres medicamentos: efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir DF asociados en un comprimido. La emtricitabina y el tenofovir DF son inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INRT) del VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana) y el efavirenz es un inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa (INNRT) del VIH-1. ATRIPLA® puede emplearse solo como pauta completa de tratamiento, o en asociación con otros medicamentos contra el VIH-1, para tratar a las personas que padecen la infección por el VIH-1. ATRIPLA® está indicado en adultos y niños de 12 años edad o mayores que tienen un peso corporal de al menos 40 kg. ATRIPLA® no está recomendado en niños menores de 12 años de edad. No se ha estudiado el uso de ATRIPLA® en adultos mayores de 65 años.

La infección por el VIH destruye los linfocitos T CD4⁺, que son importantes para el sistema inmunitario. Este sistema ayuda a combatir las infecciones. Después de la destrucción de una gran cantidad de linfocitos T, se produce el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

ATRIPLA® ayuda a bloquear la retrotranscriptasa del VIH-1, una sustancia química viral en su organismo (enzima) necesaria para que el VIH-1 se multiplique. ATRIPLA® reduce la cantidad de VIH-1 en la sangre (carga viral). ATRIPLA® también puede ayudar a aumentar el número de linfocitos T (linfocitos CD4⁺), lo que permite que su sistema inmunitario mejore. La disminución de la cantidad de VIH-1 en la sangre reduce la probabilidad de muerte o de infecciones que se presentan cuando el sistema inmunitario se debilita (infecciones oportunistas).

¿Cura ATRIPLA® la infección por el VIH-1 o el SIDA?

ATRIPLA® no cura la infección por el VIH-1 ni el SIDA y usted puede seguir presentando enfermedades asociadas a la infección por el VIH-1, incluidas las infecciones oportunistas. Debe permanecer bajo el cuidado de su médico mientras toma ATRIPLA®.

GADQOR S.A.
GUSTAVO GUSTONI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADQOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 3507

¿Quiénes no deben tomar ATRIPLA®?

Debe decidir, junto con su médico, si ATRIPLA® es apropiado para usted.

No tome ATRIPLA® si es alérgico a este medicamento o a cualquiera de sus componentes. Los principios activos de ATRIPLA® son el efavirenz, la emtricitabina y el tenofovir disoproxil fumarato. Consulte el final de este prospecto para obtener una lista completa de los componentes.

¿Qué le debo informar a mi médico antes de tomar ATRIPLA®?

Informe a su médico:

- Si está embarazada o piensa quedarse embarazada (consulte "¿Qué debería evitar mientras tomo ATRIPLA®?").
- Si está amamantando (consulte "¿Qué debería evitar mientras tomo ATRIPLA®?").
- Si sufre problemas renales o recibe tratamiento de diálisis renal.
- Si sufre problemas óseos.
- Si sufre problemas hepáticos, entre ellos, la infección por el virus de la hepatitis B. Es posible que su médico desee hacerle análisis para examinar su hígado mientras toma ATRIPLA® o puede que le cambie a otro medicamento.
- Si ha presentado alguna vez enfermedades mentales o si consume drogas o alcohol.
- Si ha presentado convulsiones o si toma medicamentos para las convulsiones.

¿Cuál es la información importante que debo conocer acerca de tomar otros medicamentos con ATRIPLA®?

ATRIPLA® puede cambiar el efecto de otros medicamentos, incluidos los que se usan para el tratamiento de la infección por el VIH-1, y puede causar efectos adversos graves. Su médico puede cambiar sus otros medicamentos o sus dosis. Otros medicamentos, incluidos los productos herbarios, pueden afectar a ATRIPLA®. Por esta razón, es muy importante que informe a sus médicos y farmacéuticos cuáles son los medicamentos, suplementos herbarios o vitaminas que toma:

MEDICAMENTOS QUE NO DEBERÁ TOMAR CON ATRIPLA

- ATRIPLA® no se deberá tomar con lamivudina/zidovudina, lamivudina, sulfato de abacavir/lamivudina, sulfato de abacavir/lamivudina/zidovudina o con una asociación en dosis fijas de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir DF, emtricitabina, una asociación en dosis fijas de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir DF, una asociación en dosis fijas de emtricitabina/tenofovir DF, o tenofovir DF. ATRIPLA® tampoco debe tomarse con efavirenz, a menos que el médico le indique lo contrario.
- Voriconazol no se deberá tomar con ATRIPLA® porque puede perder su efecto o puede aumentar la probabilidad de sufrir efectos adversos a causa de ATRIPLA®.
- ATRIPLA® no se deberá tomar con dipivoxilo de adefovir.

También es importante que informe a su médico si toma cualquiera de los siguientes medicamentos:

- Saquinavir, claritromicina, posaconazol, itraconazol o boceprevir; **estos medicamentos deben ser reemplazados por otro medicamento si se toman con ATRIPLA®.**
- Bloqueantes de los canales del calcio como diltiazem, verapamilo y otros; indinavir; maraviroc; los medicamentos inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus o sirolimus; metadona; rifabutina; rifampicina; medicamentos para reducir el colesterol como atorvastatina, pravastatina sódica y simvastatina, o antidepresivos como bupropión o sertralina; **puede ser necesario cambiar las dosis de estos medicamentos si se toman con ATRIPLA®.**
- Didanosina; tenofovir DF (un componente de ATRIPLA®) puede aumentar la cantidad de didanosina en la sangre, lo que podría incrementar los efectos adversos. **Es posible que necesite un seguimiento más riguroso si toma ATRIPLA® y didanosina juntos.** Además, puede ser necesario cambiar la dosis de didanosina.
- Sulfato de atazanavir, darunavir con ritonavir o lopinavir y ritonavir; estos medicamentos pueden aumentar la cantidad de tenofovir DF (un componente de ATRIPLA®) en la sangre, lo que podría

GUSTAVO A. OSTI

 APODERADO

 D.N.I. 13.653.713

GADOR SA

 OLGA INCE GRECO

 DIRECTORA TÉCNICA

 MAT N° 2657

ocasionar más efectos adversos. No se recomienda la administración de sulfato de atazanavir con ATRIPLA®. **Es posible que necesite un seguimiento más riguroso** si toma ATRIPLA® y darunavir y ritonavir juntos, o si toma ATRIPLA® con lopinavir/ritonavir juntos. Deberá aumentarse la dosis de lopinavir/ritonavir cuando se administre con efavirenz.

- Medicamentos para las convulsiones (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina o fenobarbital); es posible que su médico desee cambiar su tratamiento por otro medicamento o comprobar cada cierto tiempo las concentraciones del fármaco en la sangre.

Estos no son todos los medicamentos que pueden causar problemas si toma ATRIPLA®. Asegúrese de informar a su médico acerca de todos los medicamentos que toma.

Lleve una lista completa de todos los medicamentos con y sin receta, y también de los remedios herbarios que tome, de la cantidad tomada y de la frecuencia con la que los toma. Haga una lista nueva cuando añada o deje de tomar medicamentos o remedios herbarios, o si la dosis cambia. Entregue una copia de esta lista a todos sus médicos y farmacéuticos **cada vez** que los consulte o que le preparen una receta. Esto le dará a su médico una idea completa de los medicamentos que toma, para que pueda tomar la decisión correcta en su caso.

¿Cómo debo tomar ATRIPLA®?

- Tome la cantidad exacta de ATRIPLA® que su médico le recete. No cambie nunca la dosis por su cuenta. No deje de tomar este medicamento a menos que su médico le diga que deje de tomarlo.
- Debe tomar ATRIPLA® con el estómago vacío.
- Trague ATRIPLA® con agua.
- La toma de ATRIPLA® al acostarse puede hacer que algunos de los efectos adversos sean menos molestos.
- No se olvide de tomar ninguna dosis de ATRIPLA®. Si se olvida de tomar ATRIPLA®, tome inmediatamente la dosis que se ha olvidado, a menos que sea casi la hora para la siguiente dosis. No tome una dosis doble. Continúe con su horario de dosificación habitual. Si necesita ayuda para planificar las mejores horas para tomar su medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si cree que tomó una dosis superior a la recetada de ATRIPLA®, llame inmediatamente al centro de toxicología o de urgencias más cercano.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

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

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

Optativamente otros centros de intoxicaciones".

- Infórmele a su médico si empieza a tomar algún medicamento nuevo o si cambia la manera en que toma los medicamentos antiguos. Es posible que necesite un ajuste de la dosis.
- Cuando su provisión de ATRIPLA® esté por terminar, pídale más a su médico o farmacéutico. Esto es muy importante, porque la cantidad de virus en la sangre puede aumentar si se interrumpe el medicamento, incluso por poco tiempo. El virus puede presentar resistencia a ATRIPLA® y volverse más difícil de tratar.
- Es posible que su médico desee hacerle análisis de sangre para comprobar si presenta ciertos efectos adversos mientras toma ATRIPLA®.

¿Qué debo evitar mientras tomo ATRIPLA®?

- **Las mujeres no deberán quedar embarazadas mientras toman ATRIPLA® y durante 12 semanas después de dejar de tomarlo.** Se han observado defectos graves de nacimiento en las crías de los animales y en los bebés de las mujeres tratadas con efavirenz (un componente

GADOP S.A.
 GUSTAVO G. BUSTINI
 APODERADO
 D.N.I. 13.653.713

GADOP S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957



9295

de ATRIPLA®) durante el embarazo. Se desconoce si el efavirenz causa estos defectos. **Informe inmediatamente a su médico si está embarazada.** Asimismo, infórmelo si desea quedar embarazada.

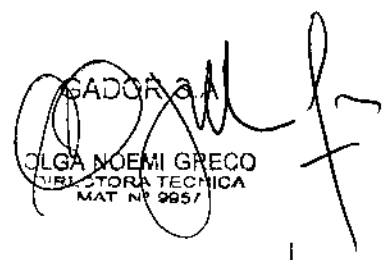
- Las mujeres no deberán confiar en los métodos anticonceptivos hormonales solamente, como las píldoras, inyecciones o implantes, porque ATRIPLA® puede hacer que estos anticonceptivos sean ineficaces. Las mujeres deben usar un método anticonceptivo de barrera fiable, como el preservativo o el diafragma, aunque usen otros métodos anticonceptivos. El efavirenz, un componente de ATRIPLA®, puede permanecer en la sangre durante un tiempo después de interrumpir el tratamiento. Por lo tanto, deberá seguir usando métodos anticonceptivos durante 12 semanas después de dejar de tomar ATRIPLA®.
- **No amamante si toma ATRIPLA®.** Algunos de los componentes de ATRIPLA® pueden pasar a su bebé a través de la leche materna. No sabemos si podrían ser perjudiciales para su bebé. Asimismo, las madres infectadas por el VIH-1 no deben amamantar porque el VIH-1 puede pasar a su bebé a través de la leche materna. Hable con su médico si está amamantando. Deberá dejar de amamantar o puede tener que tomar un medicamento diferente.
- La toma de ATRIPLA® con alcohol o con otros medicamentos que causan efectos adversos parecidos a los de ATRIPLA®, como somnolencia, puede aumentar dichos efectos adversos.
- No tome ningún otro medicamento, incluidos los medicamentos con y sin receta y los productos herbarios, sin consultar antes a su médico.
- **Evite hacer cosas que puedan transmitir la infección del VIH-1 a otras personas.**
 - **No comparta ni reutilice agujas u otros equipos de inyección.**
 - **No comparta artículos personales que puedan tener sangre o líquidos corporales, como los cepillos de dientes y las hojas de afeitar.**
 - **No tenga ningún tipo de relación sexual sin usar protección.** Tenga siempre un comportamiento sexual seguro, usando preservativos de látex o poliuretano para reducir las probabilidades de contacto sexual con el semen, las secreciones vaginales o la sangre.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de ATRIPLA®?

ATRIPLA® puede causar los siguientes efectos adversos graves:

- **Acidosis láctica** (acumulación de un ácido en la sangre). La acidosis láctica puede ser una urgencia médica y puede ser necesario su tratamiento en el hospital. **Llame inmediatamente a su médico si presenta signos de acidosis láctica.** (Consulte el apartado "¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de ATRIPLA®?")
- **Problemas graves del hígado (hepatotoxicidad)**, con aumento del tamaño del hígado (hepatomegalia) y acumulación de grasa en el hígado (esteatosis). Llame inmediatamente a su médico si tiene algún signo de problemas del hígado. (Consulte el apartado "¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de ATRIPLA®?")
- **Pueden producirse reagudizaciones de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB)**, en las cuales la enfermedad regresa repentinamente con un empeoramiento, si padece una infección por el VHB y deja de tomar ATRIPLA®. Su médico realizará un seguimiento de su enfermedad durante varios meses después de que deje de tomar ATRIPLA® si padece infección por el VIH-1 y por el VHB, y puede recomendarle tratamiento para la infección por el VHB. No se ha aprobado el uso de ATRIPLA® para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. Si padece una enfermedad hepática avanzada e interrumpe el tratamiento con ATRIPLA®, la reagudización de la hepatitis B puede hacer que su función hepática disminuya.
- **Problemas psiquiátricos graves.** Un pequeño número de pacientes puede sufrir depresión grave, ideas raras o comportamiento agresivo mientras toma ATRIPLA®. Algunos pacientes tienen ideas suicidas y unos pocos han llegado a suicidarse. Estos problemas pueden presentarse con mayor frecuencia en los pacientes que han sufrido una enfermedad mental.

 **GADORA S.A.**
 SOCIEDAD ANÓNIMA
 APODERADO
 D.N.I. 13.653.713

 **GADORA S.A.**
OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT Nº 2857

9295



Consulte inmediatamente a su médico si cree que presenta estos síntomas psiquiátricos, para que él pueda decidir si debería seguir tomando ATRIPLA®.

- **Problemas de los riñones** (incluso disminución de la función renal o insuficiencia renal). Si ha tenido alguna vez problemas de los riñones o si toma otros medicamentos que pueden ocasionar problemas renales, su médico debe realizarle periódicamente análisis de sangre para controlar el estado de sus riñones. Los síntomas que pueden estar relacionados con problemas renales incluyen un aumento en el volumen de orina, sed, dolor y debilidad muscular.
- **Otros problemas hepáticos graves.** Algunos pacientes han sufrido problemas hepáticos graves, incluida insuficiencia hepática que requirió un trasplante u ocasionó la muerte. La mayoría de estos efectos adversos graves se produjeron en pacientes con una enfermedad hepática crónica, como infección por hepatitis, pero también se han presentado algunos informes de pacientes que no tenían enfermedad hepática existente.
- **Cambios en la densidad mineral ósea (disminución del grosor de los huesos).** Los análisis de laboratorio muestran alteraciones en los huesos de los pacientes tratados con tenofovir DF, un componente de ATRIPLA®. Algunos pacientes con VIH tratados con tenofovir DF, han desarrollado disminución del grosor de los huesos (osteopenia) que podría producir fracturas. Si ha sufrido alguna vez problemas de los huesos, es posible que su médico deba realizarle pruebas para controlarle la densidad mineral ósea o que le recete medicamentos para aumentarla. Además, a consecuencia de los problemas renales, pueden producirse dolor de huesos y disminución de la resistencia de los huesos (que puede contribuir a fracturas).

Efectos adversos frecuentes:

Los pacientes pueden presentar mareos, dolor de cabeza, problemas para dormir, somnolencia, dificultad para concentrarse o sueños inusuales con ATRIPLA®. Estos efectos adversos pueden disminuir si toma ATRIPLA® al acostarse o con el estómago vacío. También tienden a desaparecer tras tomar el medicamento durante varias semanas. Si ha presentado estos efectos adversos frecuentes, como mareos, eso no significa que también tendrá problemas psiquiátricos graves, como depresión grave, ideas raras o comportamiento agresivo. Informe inmediatamente a su médico si cualquiera de estos efectos adversos continúa o si le molesta. Es posible que estos síntomas puedan agravarse si ATRIPLA® se toma con alcohol o con drogas que alteran el humor.

Si siente mareos, tiene dificultad para concentrarse o si está somnoliento, evite las actividades que puedan ser peligrosas, como conducir vehículos o manejar máquinas.

La erupción cutánea puede ser frecuente. Las erupciones desaparecen generalmente sin ningún cambio en el tratamiento. En un pequeño número de pacientes, la erupción cutánea puede ser grave. Si usted presenta una erupción cutánea, consulte inmediatamente a su médico. **La erupción cutánea puede ser un problema grave en algunos niños.** Informe inmediatamente al médico de su hijo si nota alguna erupción cutánea u otro efecto secundario mientras su hijo está tomando ATRIPLA®.

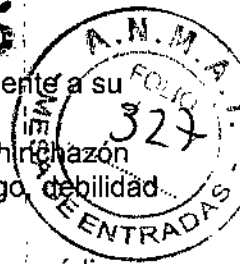
Otros efectos adversos frecuentes son cansancio, molestias estomacales, vómitos, gases y diarrea.

Otros efectos adversos posibles con ATRIPLA®:

- **Cambios en la grasa corporal.** Se producen cambios en la grasa corporal en algunos pacientes que toman medicamentos contra el VIH-1. Estos cambios pueden consistir en una mayor cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y el cuello ("joroba de búfalo"), en los pechos y alrededor del tronco. También puede producirse pérdida de grasa en las piernas, los brazos y la cara. Se desconocen la causa y los efectos sobre la salud a largo plazo de estos cambios en la grasa corporal.
- También puede presentarse cambio de coloración de la piel (pequeñas manchas o pecas) con ATRIPLA®.
- En algunos pacientes con infección avanzada por el VIH (SIDA) pueden producirse signos y síntomas de inflamación por infecciones anteriores poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a una mejoría de la respuesta inmunitaria del organismo, lo que le permite combatir las infecciones que puedan haber estado presentes sin


 GADON S.A.
 SISTEMA DE GESTION
 APODERADO
 D.N.I 13.653.713


 GADON S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TECNICA
 MAT. N° 2957



síntomas evidentes. Si observa algún síntoma de infección, notifíquesele inmediatamente a su médico.

- Otros efectos adversos son inflamación del páncreas, reacción alérgica, (incluyendo hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta), dificultad para respirar, dolor, dolor de estómago e indigestión.

Esta no es una lista completa de los efectos adversos posibles con ATRIPLA®. Pídale a su médico o farmacéutico una lista más completa de los efectos adversos de ATRIPLA® y de todos los medicamentos que va a tomar.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede ponerse en contacto con el Departamento de Farmacovigilancia de GADOR SA, llamando al teléfono +54 (11) 4858-9000 o enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com.ar.

Consulte a su médico antes de dejar de tomar ATRIPLA® por los efectos adversos o por cualquier otro motivo.

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que están 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.

¿Cómo conservo ATRIPLA®?

- **Conserve ATRIPLA® y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.**
- Conserve ATRIPLA® en un lugar fresco y seco, a una temperatura inferior a 30 °C.
- Conserve ATRIPLA® en su envase original y mantenga el envase bien cerrado.
- No conserve medicamentos caducados o que ya no necesita. Si desecha los medicamentos, asegúrese de que los niños no los encuentren.

Información general acerca de ATRIPLA®:

Los medicamentos a veces se recetan para enfermedades que no se mencionan en los prospectos. No utilice ATRIPLA® para una enfermedad para la cual no fue recetado. No administre ATRIPLA® a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que podría hacerles daño. Este prospecto resume la información más importante acerca de ATRIPLA®. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede solicitar a su médico o farmacéutico información acerca de ATRIPLA® dirigida a los profesionales de la salud. No use ATRIPLA® si falta el sello que cubre la tapa del frasco o si está dañado.

¿Cuáles son los componentes de ATRIPLA®?

Principios activos: efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato.

Componentes no activos: croscaramelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y laurilsulfato de sodio. La película que recubre los comprimidos contiene óxido de hierro negro, polietilenglicol, alcohol polivinílico, óxido de hierro rojo, talco y dióxido de titanio.



GADOR S.A.
GUSTAVO OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
GA NOEMI GRECO
INGENIERA TÉCNICA
MAT N° 3257

Posología: la que su médico le recomienda.

9295



"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

ATRIPLA® es una marca registrada de Merck & Gilead Sciences, LLC. EMTRIVA®, TRUVADA® y VIREAD® son marcas registradas de Gilead Sciences, Inc. o las empresas vinculadas. STOCRIN® es una marca registrada de Merck. Otras marcas nombradas son las marcas registradas de sus respectivos propietarios.

AR-UY-MAR15-US-JAN15

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Elaborado en: Patheon Inc., Ontario, Canadá y/o Takeda GmbH, Oranienburg, Alemania para Gilead Sciences Inc. EE. UU.

Representado, Comercializado y Distribuido por GADOR S.A.


Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.299

Fecha de última revisión: __/__/__


GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT N° 9957



PROYECTO DE PROSPECTO

ORIGINAL

9 29 5

ATRIPLA®



EFAVIRENZ 600 mg- EMTRICITABINA 200 mg – TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Venta bajo receta archivada

Comprimidos Recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Efavirenz	600 mg
Emtricitabina	200 mg
Tenofovir disoproxil fumarato (equivalente a 245 mg de disoproxilo de tenofovir)	300 mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de magnesio,

Celulosa microcristalina, Laurilsulfato de sodio, Opadry II rosa 85F94172⁽¹⁾ c.s.

⁽¹⁾ óxido de hierro negro, polietilenglicol, alcohol polivinílico, óxido de hierro rojo, talco y dióxido de titanio.

1. ACCIÓN TERAPÉUTICA

ATRIPLA® es una asociación en dosis fijas de los antivirales efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato.

Código ATC: J05AR06

2. INDICACIONES Y USO

ATRIPLA® (efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato) está indicado para administrarse solo, como pauta posológica completa, o en asociación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) en adultos y pacientes pediátricos de 12 años o mayores.

3. CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

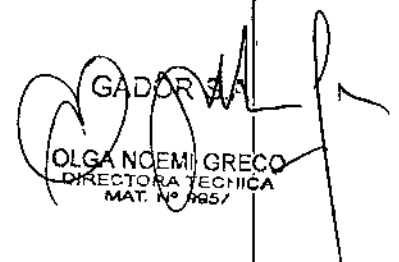
3.1 Descripción

ATRIPLA® es una asociación en dosis fijas que contiene efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF). El efavirenz es un inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa (INNRT). La emtricitabina es un análogo nucleosídico sintético de la citidina. El tenofovir DF se convierte *in vivo* en tenofovir, un análogo fosfonato nucleósido acíclico (nucleótido) de 5'-monofosfato de adenosina

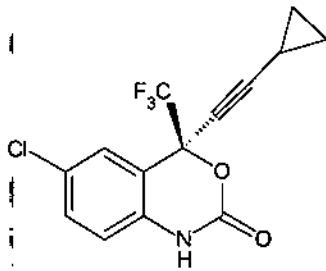
Los comprimidos de ATRIPLA® se administran por vía oral. Cada comprimido contiene 600 mg de efavirenz, 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir DF (que equivale a 245 mg de disoproxilo de tenofovir) como principios activos. Los comprimidos incluyen los siguientes excipientes: croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y laurilsulfato de sodio. Los comprimidos están recubiertos con película que contiene óxido de hierro negro, polietilenglicol, alcohol polivinílico, óxido de hierro rojo, talco y dióxido de titanio.

Efavirenz: El nombre químico del efavirenz es (S)-6-cloro-4-(ciclopropiletinil)-1,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona. Su fórmula molecular es C₁₄H₉ClF₃NO₂ y su fórmula


GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8857

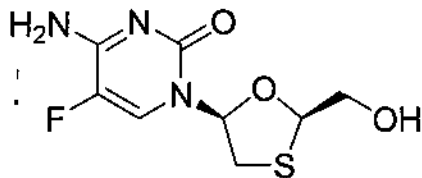
estructural es:



El efavirenz es un polvo cristalino, de color blanco a ligeramente rosado, con una masa molecular de 315,68. Es prácticamente no hidrosoluble (inferior a 10 µg/ml).

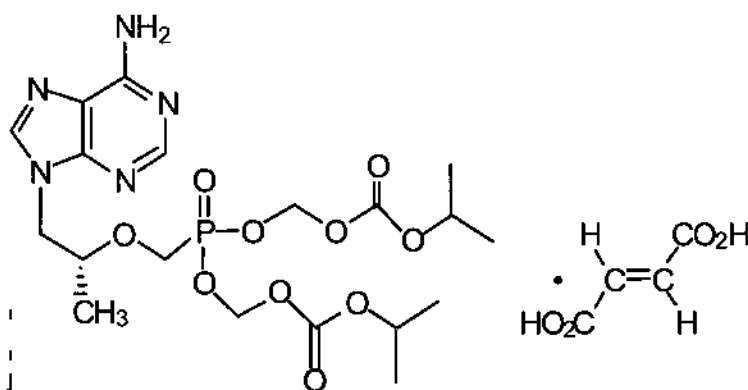
Emtricitabina: El nombre químico de la emtricitabina es 5-fluoro-1-(2R,5S)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]citosina. La emtricitabina es el enantiómero (-) de un análogo tío de la citidina, que difiere de otros análogos de la citidina porque tiene un flúor en la posición 5.

Su fórmula molecular es $C_8H_{10}FN_3O_3S$ y su peso molecular es 247,24. Tiene la siguiente fórmula estructural:



La emtricitabina es un polvo cristalino, de color blanco a blanquecino, con una solubilidad de aproximadamente 112 mg/ml en agua a 25 °C.

Tenofovir disoproxil fumarato: El tenofovir DF es una sal del ácido fumárico del éster bis-isopropoxycarboniloximetil derivado del tenofovir. El nombre químico del tenofovir disoproxil fumarato es fumarato de 9-[(R)-2-[[bis[[[isopropoxycarbonil]oxi]-metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina (1:1). Su fórmula molecular es $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$ y su peso molecular es 635,52. Tiene la siguiente fórmula estructural:



El tenofovir DF es un polvo cristalino, de color blanco a blanquecino, con una solubilidad de aproximadamente 13,4 mg/ml en agua a 25 °C.

GADOP S.A.
 GUSTAVO H. OSTUNI
 APODERADO
 N.º 13.653.713

GADOP S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N.º 495

3.2 Farmacología clínica

Para más información sobre el mecanismo de acción, la actividad antiviral, la resistencia y la resistencia cruzada, consúltense los prospectos de STOCRIN® (efavirenz), EMTRIVA® (emtricitabina) y VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato).

3.2.1 Mecanismo de acción

ATRIPLA® es una asociación en dosis fijas de los antivirales efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF) [véase *Microbiología* (3.2.3)].

3.2.2 Propiedades farmacocinéticas

ATRIPLA®: Un comprimido de ATRIPLA® es bioequivalente a un comprimido de STOCRIN® (600 mg de efavirenz) más una cápsula de EMTRIVA® (200 mg de emtricitabina) más un comprimido de VIREAD® (300 mg de tenofovir DF) después de la administración de una dosis única a pacientes sanos en ayunas (N = 45).


Efavirenz: En los pacientes infectados por el VIH-1, el tiempo hasta alcanzar las concentraciones máximas en el plasma fue de aproximadamente tres a cinco horas, y las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzaron después de seis a diez días. En 35 pacientes infectados por el VIH-1 que recibieron 600 mg de efavirenz una vez al día, la $C_{máx}$ en estado de equilibrio fue de $12,9 \pm 3,7 \mu M$ (media \pm DE); la $C_{mín}$ fue de $5,6 \pm 3,2 \mu M$, y el AUC fue de $184 \pm 73 \mu M \cdot h$. El efavirenz presenta una elevada fijación a las proteínas del plasma humano (aproximadamente entre el 99,5 % y el 99,75 %), predominantemente a la albúmina. Después de la administración de efavirenz marcado con C^{14} , se recuperó del 14 % al 34 % de la dosis en la orina (principalmente como metabolitos), y entre el 16 % y el 61 % en las heces (principalmente como fármaco original). Los estudios *in vitro* sugieren que las principales isoenzimas responsables del metabolismo del efavirenz son el CYP3A y el CYP2B6. Se ha demostrado que el efavirenz induce las enzimas del CYP, lo que produce la inducción de su propio metabolismo. El efavirenz tiene una vida media terminal de 52 a 76 horas después de la administración de dosis únicas, y de 40 a 55 horas después de la administración de varias dosis.

Emtricitabina: Después de la administración oral de la emtricitabina, esta se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de una a dos horas después de la administración de la dosis. Después de la administración por vía oral de varias dosis de emtricitabina a 20 pacientes infectados por el VIH-1, la concentración máxima ($C_{máx}$) de emtricitabina en el plasma, en estado de equilibrio, fue de $1,8 \pm 0,7 \mu g/ml$ (media \pm DE), y el AUC durante un intervalo de dosificación de 24 horas fue de $10,0 \pm 3,1 \mu g \cdot h/ml$. La concentración mínima media en el plasma, en estado de equilibrio, 24 horas después de administrar la dosis, fue de $0,09 \mu g/ml$. La biodisponibilidad absoluta media de la emtricitabina fue del 93 %. Menos del 4 % de la emtricitabina se une *in vitro* a las proteínas plasmáticas de los seres humanos, y la unión es independiente de la concentración, dentro del rango de 0,02 a 200 $\mu g/ml$. Después de la administración de emtricitabina radiomarcada, se recupera aproximadamente el 86 % en la orina y el 13 % como metabolitos. Los metabolitos de la emtricitabina son 3'-sulfóxido diastereómeros y su conjugado con ácido glucurónico. La emtricitabina se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, con una depuración renal en los adultos con una función renal normal de $213 \pm 89 ml/min$ (media \pm DE). Después de una dosis oral única, la vida media de la emtricitabina en el plasma es de aproximadamente 10 horas.

Tenofovir disoproxil fumarato: Después de la administración oral de una dosis única de 300 mg de tenofovir DF a pacientes infectados por el VIH-1 en ayunas, las concentraciones máximas ($C_{máx}$) en el suero se alcanzaron en $1,0 \pm 0,4$ horas (media \pm DE). Los valores de la $C_{máx}$ y el AUC fueron de $296 \pm 90 ng/ml$ y $2287 \pm 685 ng \cdot h/ml$, respectivamente. La biodisponibilidad oral del tenofovir a partir del tenofovir DF en los pacientes en ayunas es de aproximadamente el 25 %. Menos del 0,7 % del tenofovir se une *in vitro* a las proteínas plasmáticas en los seres humanos, y la unión es independiente de la concentración, dentro de los límites de 0,01 y 25 $\mu g/ml$. Aproximadamente entre

9295




SADORA S.A.
CUSTAVO MORALES
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


SADORA S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 2957

el 70 % y el 80 % de la dosis intravenosa de tenofovir se recupera como fármaco inalterado en la orina. El tenofovir se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, con una depuración renal en los adultos con una función renal normal de 243 ± 93 ml/min (media \pm DE). Después de una dosis oral única de tenofovir, la vida media de eliminación terminal del tenofovir es de aproximadamente 17 horas.

9295



Efectos de los alimentos en la absorción oral

No se ha evaluado ATRIPLA® en presencia de alimentos. La administración de comprimidos de efavirenz con una comida rica en grasas aumentó el AUC media del efavirenz en un 28 %, y la $C_{m\acute{a}x}$ media en un 79 %, en comparación con su administración en ayunas. En comparación con la administración en ayunas, la administración de una asociación de tenofovir DF y emtricitabina, con una comida rica en grasas o una comida ligera, aumentó el AUC media en un 35 %, y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 15 %, sin ningún efecto sobre la exposición a la emtricitabina [véase *Posología y administración (4)*].

Poblaciones específicas

Raza

Efavirenz: Se aprecia que las características farmacocinéticas del efavirenz en los pacientes infectados con el VIH-1 son similares entre los grupos étnicos estudiados.

Emtricitabina: No se han identificado diferencias farmacocinéticas atribuibles a la raza después de la administración de emtricitabina.

Tenofovir disoproxil fumarato: No hubo un número suficiente de pacientes de grupos raciales y étnicos, aparte de la raza blanca, para poder determinar adecuadamente las posibles diferencias farmacocinéticas entre estas poblaciones después de la administración de tenofovir DF.

Sexo

Efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato: Las características farmacocinéticas del efavirenz, la emtricitabina y el tenofovir son similares en los pacientes de ambos sexos.

Pacientes pediátricos

ATRIPLA® solamente debe administrarse a pacientes de 12 años o mayores que tengan un peso corporal superior o igual a 40 kg.

Efavirenz: En un estudio abierto en pacientes pediátricos que ya habían recibido tratamiento previo con un inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa (INRT) (edad media de 8 años, intervalo de 3 a 16 años), las características farmacocinéticas del efavirenz fueron similares a las observadas en los adultos que recibieron dosis diarias de 600 mg de efavirenz. Según las predicciones obtenidas con el modelo farmacocinético poblacional de estado de equilibrio medio en pacientes pediátricos que pesaban >40 kg y que habían recibido la dosis de 600 mg de efavirenz, la $C_{m\acute{a}x}$ fue de 6,57 μ g/ml, la $C_{m\acute{i}n}$ de 2,82 μ g/ml, y la $AUC_{(0-24)}$ de 254,78 μ M·h.

Emtricitabina: Las características farmacocinéticas de la emtricitabina en estado de equilibrio se determinaron en 27 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 de entre 13 y 17 años de edad que recibieron una dosis diaria de 6 mg/kg hasta una dosis máxima de 240 mg en solución oral o una cápsula de 200 mg; 26 de los 27 pacientes de este grupo etario recibieron la cápsula de 200 mg de EMTRIVA®. Los valores medios (\pm DE) de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC fueron de $2,7 \pm 0,9$ μ g/ml y $12,6 \pm 5,4$ μ g·h/ml, respectivamente. Las exposiciones alcanzadas en los pacientes pediátricos de 12 a menos de 18 años de edad fueron similares a las alcanzadas en los adultos que recibieron dosis de 200 mg una vez al día.

Tenofovir disoproxil fumarato: Las características farmacocinéticas del tenofovir en estado de equilibrio se evaluaron en 8 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 (de 12 a menos de 18 años de edad). Los valores medios (\pm DE) de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{tau} son $0,38 \pm 0,13$ μ g/ml y $3,39 \pm 1,22$ μ g·h/ml, respectivamente. La exposición al tenofovir alcanzada en estos pacientes pediátricos que recibieron dosis diarias de 300 mg de VIREAD® por vía oral fue similar a las exposiciones alcanzadas en los

GADOR S.A.
GUAYAMA, PUERTO RICO
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 1601

adultos que recibieron dosis únicas de 300 mg de VIREAD® una vez al día.

Pacientes geriátricos

No se han evaluado completamente las características farmacocinéticas del efavirenz, la emtricitabina y el tenofovir en los ancianos (65 años o mayores) [véase *Uso en poblaciones específicas* (7.4.4)].

Pacientes con disfunción renal

Efavirenz: No se han estudiado las características farmacocinéticas del efavirenz en los pacientes con disfunción renal; sin embargo, menos del 1 % del efavirenz se excreta inalterado por la orina, por lo que la repercusión de la disfunción renal sobre la eliminación del efavirenz debería ser mínima.

Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato: Las características farmacocinéticas de la emtricitabina y del tenofovir DF están alteradas en los pacientes con disfunción renal. En los pacientes con una depuración de creatinina inferior a 50 ml/min, la $C_{máx}$ y el $AUC_{0-\infty}$ de la emtricitabina y el tenofovir aumentaron [véase *Advertencias y precauciones* (7.1.7)].

Pacientes con disfunción hepática

Efavirenz: Un estudio de dosis múltiples no mostró ningún efecto importante en las características farmacocinéticas del efavirenz en los sujetos con disfunción hepática leve (clase A según Child-Pugh), en comparación con los pacientes del grupo de control. No hubo datos suficientes para determinar si la disfunción hepática moderada o grave (clases B o C según Child-Pugh) afecta las características farmacocinéticas de efavirenz [véase *Advertencias y precauciones* (7.1.10) y *Uso en poblaciones específicas* (7.4.6)].

Emtricitabina: No se han estudiado las características farmacocinéticas de la emtricitabina en los pacientes con disfunción hepática; sin embargo, las enzimas hepáticas no metabolizan significativamente la emtricitabina, por lo que la repercusión de la disfunción hepática debería ser limitada.

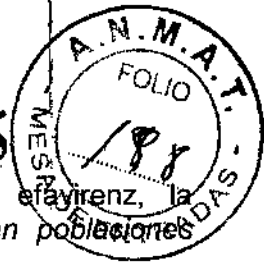
Tenofovir disoproxil fumarato: Se han estudiado las características farmacocinéticas del tenofovir después de una dosis de 300 mg de tenofovir DF en pacientes no infectados por el VIH y con disfunción hepática de moderada a grave. No hubo alteraciones importantes en las características farmacocinéticas del tenofovir en pacientes con disfunción hepática, en comparación con los pacientes cuya función hepática no está afectada.

Evaluación de las interacciones farmacológicas

Los estudios de interacción farmacológica descritos se efectuaron con efavirenz, emtricitabina o tenofovir DF como fármacos individuales; no se han realizado estudios de interacción farmacológica con ATRIPLA®.

Efavirenz: Las características farmacocinéticas del efavirenz y el tenofovir en estado de equilibrio no se vieron afectadas cuando se administraron efavirenz y tenofovir disoproxil fumarato juntos, en comparación con la administración de cada fármaco por separado. No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con efavirenz e INRT aparte del tenofovir, la lamivudina y la zidovudina. No se espera que se produzcan interacciones clínicamente significativas de acuerdo con las vías de eliminación de los INRT.

Se ha demostrado que el efavirenz causa, *in vivo*, inducción de las enzimas hepáticas, aumentando así la biotransformación de algunos fármacos metabolizados por el CYP3A y el CYP2B6. En estudios *in vitro* se ha demostrado que el efavirenz inhibió las isoenzimas 2C9 y 2C19 del CYP, con valores de K_i (entre 8,5 y 17 μ M) dentro de los límites de las concentraciones plasmáticas observadas de efavirenz. En los estudios *in vitro*, el efavirenz no inhibió el CYP2E1, e inhibió el CYP2D6 y el CYP1A2 (valores de K_i entre 82 y 160 μ M) solo a concentraciones muy superiores a las alcanzadas clínicamente. La administración concomitante de efavirenz con fármacos que son metabolizados principalmente por las isoenzimas CYP2C9, CYP2C19, CYP3A o CYP2B6 puede producir una



9295


GADOP S.A.
CALLE 100 N° 100
BOGOTÁ
COLOMBIA
TEL: 333.7133


GADOP S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MRT N° 3551

alteración de las concentraciones plasmáticas del fármaco administrado concomitantemente. Se esperaba que los fármacos que inducen la actividad del CYP3A y el CYP2B6 aumentaran la depuración del efavirenz, produciéndose concentraciones plasmáticas más bajas.

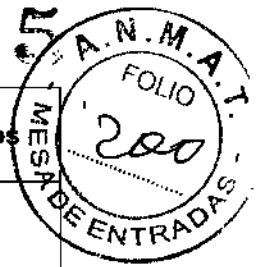
Se realizaron estudios de interacción farmacológica con efavirenz y otros fármacos con probabilidad de ser administrados concomitantemente o con fármacos usados con frecuencia como sondas para la interacción farmacocinética. No se observó ninguna interacción clínicamente significativa entre el efavirenz y la zidovudina, la lamivudina, la azitromicina, el fluconazol, el lorazepam, la cetirizina ni la paroxetina. Las dosis únicas de famotidina o de un antiácido de aluminio y magnesio con simeticona no tuvieron ningún efecto sobre las exposiciones del efavirenz. Los efectos de la administración concomitante de efavirenz sobre la $C_{máx}$, el AUC y la C_{min} se resumen en la tabla 1 (efecto de otros fármacos sobre el efavirenz) y en la tabla 2 (efecto del efavirenz sobre otros fármacos). Puede consultarse más información acerca de las recomendaciones clínicas en la sección *Interacciones farmacológicas* (7.2).

Tabla 1 Interacciones farmacológicas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del efavirenz en presencia del fármaco administrado concomitantemente

Fármaco administrado concomitantemente	Dosis del fármaco administrado concomitantemente (mg)	Dosis de efavirenz (mg)	N	Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del efavirenz ^a (IC del 90 %)		
				$C_{máx}$	AUC	C_{min}
Indinavir	800 mg c/8 h x 14 días	200 mg 1 v/día x 14 días	11	↔	↔	↔
Lopinavir / Ritonavir	400/100 mg c/12 h 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/8 h 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/12 h x 8 días	600 mg 1 v/día x 10 días	9	↑ 14 (↑ 4 a ↑ 26)	↑ 21 (↑ 10 a ↑ 34)	↑ 25 (↑ 7 a ↑ 46) ^c
Saquinavir SGC ^d	1200 mg c/8 h x 10 días	600 mg 1 v/día x 10 días	13	↓ 13 (↓ 5 a ↓ 20)	↓ 12 (↓ 4 a ↓ 19)	↓ 14 (↓ 2 a ↓ 24) ^c
Boceprevir	800 mg 3/v al día x 6 días	600 mg 1 v/día x 16 días	N.D.	↑ 11 (↑ 2 a ↑ 20)	↑ 20 (↑ 15 a ↑ 26)	N.D.
Telaprevir	750 mg c/8 h x 10 días	600 mg 1 v/día x 20 días	21	↓ 16 (↓ 7 a ↓ 24)	↓ 7 (↓ 2 a ↓ 13)	↓ 2 (↓ 6 to ↑ 2)
Telaprevir, administrado concomitantemente con tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF)	1125 mg c/8 h x 7 días	600 mg efavirenz/300 mg tenofovir DF 1 v/día x 7 días	15	↓ 24 (↓ 15 a ↓ 32)	↓ 18 (↓ 10 a ↓ 26)	↓ 10 (↓ 19 a ↑ 1)
	1500 mg c/12 h x 7 días	600 mg efavirenz/300 mg tenofovir DF 1	16	↓ 20 (↓ 14 a ↓ 26)	↓ 15 (↓ 9 a ↓ 21)	↓ 11 (↓ 4 a ↓ 18)

GADOP S.A.
 GORRUCAN, ASTORIA
 APODERADO
 D.N.I. 13.653.713

GADOP S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N.º 3557

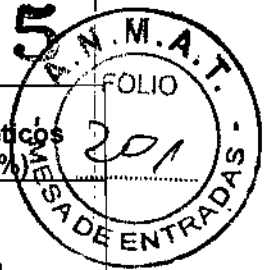


				Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del efavirenz ^a (IC del 90 %)		
Fármaco administrado concomitante-mente	Dosis del fármaco administrado concomitante-mente (mg)	Dosis de efavirenz (mg)	N	C _{máx}	AUC	C _{mín}
		v/día x 7 días				
Claritromicina	500 mg c/12 h x 7 días	400 mg 1 v/día x 7 días	12	↑ 11 (↑ 3 a ↑ 19)	↔	↔
Itraconazol	200 mg c/12 h x 14 días	600 mg 1 v/día x 28 días	16	↔	↔	↔
Rifabutina	300 mg 1 v/día x 14 días	600 mg 1 v/día x 14 días	11	↔	↔	↓ 12 (↓ 24 a ↑ 1)
Rifampicina	600 mg x 7 días	600 mg 1 v/día x 7 días	12	↓ 20 (↓ 11 a ↓ 28)	↓ 26 (↓ 15 a ↓ 36)	↓ 32 (↓ 15 a ↓ 46)
Arteméter Lumefantrina	Arteméter 20 mg/ lumefantrina 120 mg comprimidos (6 dosis de 4 comprimidos durante 3 días)	600 mg 1 v/día x 26 días	12	↔	↓ 17	N.D.
Atorvastatina	10 mg 1 v/día x 4 días	600 mg 1 v/día x 15 días	14	↔	↔	↔
Pravastatina	40 mg 1 v/día x 4 días	600 mg 1 v/día x 15 días	11	↔	↔	↔
Simvastatina	40 mg 1 v/día x 4 días	600 mg 1 v/día x 15 días	14	↓ 12 (↓ 28 a ↑ 8)	↔	↓ 12 (↓ 25 a ↑ 3)
Carbamazepina	200 mg 1 v/día x 3 días, 200 mg 2 v/día x 3 días, luego, 400 mg 1 v/día x 15 días	600 mg 1 v/día x 35 días	14	↓ 21 (↓ 15 a ↓ 26)	↓ 36 (↓ 32 a ↓ 40)	↓ 47 (↓ 41 a ↓ 53)
Diltiazem	240 mg x 14 días	600 mg 1 v/día x 28 días	12	↑ 16 (↑ 6 a ↑ 26)	↑ 11 (↑ 5 a ↑ 18)	↑ 13 (↑ 1 a ↑ 26)
Sertralina	50 mg 1 v/día x 14 días	600 mg 1 v/día x 14 días	13	↑ 11 (↑ 6 a ↑ 16)	↔	↔
Voriconazol	400 mg v.o. c/12 h x 1 día; luego, 200 mg v.o. c/12 h x 8 días	400 mg 1 v/día x 9 días	N.D.	↑ 38 ^e	↑ 44 ^e	N.D.
	300 mg v.o.	300 mg	N.D.	↓ 14 ^f	↔ ^f	N.D.

ACS

GADDA S.A.
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADDA S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 3557



				Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del efavirenz ^a (IC del 90 %)		
Fármaco administrado concomitantemente	Dosis del fármaco administrado concomitantemente (mg)	Dosis de efavirenz (mg)	N	C _{máx}	AUC	C _{mín}
	c/12 h días 2-7	1 v/día x 7 días		(↓ 7 a ↓ 21)		
	400 mg v.o. c/12 h días 2-7	300 mg 1 v/día x 7 días	N.D.	↔ ^f	↑ 17 ^f (↑ 6 a ↑ 29)	N.D.

N.D. = no disponible.

- a. Aumento = ↑; disminución = ↓; ausencia de efecto = ↔
- b. Diseño de grupos paralelos; N correspondiente al efavirenz + lopinavir / ritonavir; N correspondiente al efavirenz solo.
- c. IC del 95 %.
- d. Cápsula de gelatina blanda.
- e. No se dispone del IC del 90 %.
- f. En relación con la administración en estado de equilibrio de efavirenz (600 mg una vez al día durante nueve días).

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

				Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente ^a (IC del 90 %)		
Fármaco administrado concomitantemente	Dosis del fármaco administrado concomitantemente (mg)	Dosis de efavirenz (mg)	N	C _{máx}	AUC	C _{mín}
Atazanavir	400 mg 1 v/día con una comida ligera, días 1 a 20	600 mg 1 v/día con una comida ligera, días 7 a 20	27	↓ 59 (↓ 49 a ↓ 67)	↓ 74 (↓ 68 a ↓ 78)	↓ 93 (↓ 90 a ↓ 95)
	400 mg 1 v/día días 1 a 6; luego, 300 mg 1 v/día días 7 a 20 con 100 mg de ritonavir 1 v/día y una comida ligera	600 mg 1 v/día 2 horas después de atazanavir y ritonavir, días 7 a 20	13	↑ 14 ^b (↓ 17 a ↑ 58)	↑ 39 ^b (↑ 2 a ↑ 88)	↑ 48 ^b (↑ 24 a ↑ 76)
	300 mg 1 v/día/100 mg ritonavir 1 v/día, días 1 a 10 (p.m.); luego, 400 mg 1 v/día /100 mg ritonavir 1 v/día días 11 a 24 (p.m.) (simultáneo con efavirenz)	600 mg 1 v/día con una comida ligera días 11 a 24 (p.m.)	14	↑ 17 (↑ 8 a ↑ 27)	↔	↓ 42 (↓ 31 a ↓ 51)
Indinavir	1000 mg c/8 h x 10	600 mg	20			

[Signature]
GADOR S.A.
 APODERADO
 D.N.I. 13.653.713

[Signature]
GADOR S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 3657

9205



				Cambio % (medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente ^a (IC del 90 %)		
Fármaco administrado concomitantemente	Dosis del fármaco administrado concomitantemente (mg)	Dosis de efavirenz (mg)	N	C _{máx}	AUC	C _{mín}
	días	1 v/día x 10 días				
	Después de la dosis matutina			↔ ^c	↓ 33 ^c (↓ 26 a ↓ 39)	↓ 39 ^c (↓ 24 a ↓ 51)
	Después de la dosis por la tarde			↔ ^c	↓ 37 ^c (↓ 26 a ↓ 46)	↓ 52 ^c (↓ 47 a ↓ 57)
	Después de la dosis vespertina			↓ 29 ^c (↓ 11 a ↓ 43)	↓ 46 ^c (↓ 37 a ↓ 54)	↓ 57 ^c (↓ 50 a ↓ 63)
Lopinavir / ritonavir	400/100 mg c/12 h x 9 días	600 mg 1 v/día x 9 días	11, 7 ^d	↔ ^e	↓ 19 ^e (↓ 36 a ↑ 3)	↓ 39 ^e (↓ 3 a ↓ 62)
Nelfinavir Metabolito AG-1402	750 mg c/8 h x 7 días	600 mg 1 v/día x 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 c/12 h x 8 días	600 mg 1 v/día x 10 días	11			
	Después de la dosis matutina			↑ 24 (↑ 12 a ↑ 38)	↑ 18 (↑ 6 a ↑ 33)	↑ 42 (↑ 9 a ↑ 86) ^f
	Después de la dosis por la tarde			↔	↔	↑ 24 (↑ 3 a ↑ 50) ^f
Saquinavir SGC ^g	1200 mg c/8 h x 10 días	600 mg x 10 días	12	↓ 50 (↓ 28 a ↓ 66)	↓ 62 (↓ 45 a ↓ 74)	↓ 56 (↓ 16 a ↓ 77) ^f
Maraviroc	100 mg 2 v/día	600 mg 1 v/día	12	↓ 51 (↓ 37 a ↓ 62)	↓ 45 (↓ 38 a ↓ 51)	↓ 45 (↓ 28 a ↓ 57)
Raltegravir	Dosis única de 400 mg	600 mg 1 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 1 v/día x 16 días	N.D.	↓ 8 (↓ 22 a ↑ 8)	↓ 19 (↓ 11 a ↓ 25)	↓ 44 (↓ 26 a ↓ 58)
Telaprevir	750 mg c/8 h x 10 días	600 mg 1 v/día x 20 días	21	↓ 9 (↓ 18 a	↓ 26 (↓ 16 a	↓ 47 (↓ 35 a

GADOP S.A.
 APODERADO
 D.N.I. 13.653.713

GADOP S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT N° 3057

				Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente ^a (IC del 90 %)		
Fármaco administrado concomitantemente	Dosis del fármaco administrado concomitantemente (mg)	Dosis de efavirenz (mg)	N	C _{máx}	AUC	C _{mín}
				↑ 2)	↓ 35)	↓ 56)
Claritromicina	500 mg c/12 h × 7 días	400 mg 1 v/día × 7 días	11	↓ 26 (↓ 15 a ↓ 35)	↓ 39 (↓ 30 a ↓ 46)	↓ 53 (↓ 42 a ↓ 63)
Metabolito 14-OH				↑ 49 (↑ 32 a ↑ 69)	↑ 34 (↑ 18 a ↑ 53)	↑ 26 (↑ 9 a ↑ 45)
Itraconazol	200 mg c/12 h × 28 días	600 mg 1 v/día × 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)
Posaconazol	400 mg (suspensión oral) 2 v/día × 10 y 20 días	400 mg 1 v/día × 10 y 20 días	11	↓ 45 (↓ 34 a ↓ 53)	↓ 50 (↓ 40 a ↓ 57)	N.D.
Rifabutina	300 mg 1 v/día × 14 días	600 mg 1 v/día × 14 días	9	↓ 32 (↓ 15 a ↓ 46)	↓ 38 (↓ 28 a ↓ 47)	↓ 45 (↓ 31 a ↓ 56)
Arteméter Lumefantrina	Arteméter 20 mg/comprimidos de 120 mg de lumefantrina (6 dosis de 4 comprimidos durante 3 días)	600 mg 1 v/día × 26 días	12			
Arteméter dihidroartemisinina Lumefantrina				↓ 21 ↓ 38 ↔	↓ 51 ↓ 46 ↓ 21	N.D. N.D. N.D.
Atorvastatina	10 mg 1 v/día × 4 días	600 mg 1 v/día × 15 días	14	↓ 14 (↓ 1 a ↓ 26)	↓ 43 (↓ 34 a ↓ 50)	↓ 69 (↓ 49 a ↓ 81)
Total activo (incluidos los metabolitos)				↓ 15 (↓ 2 a ↓ 26)	↓ 32 (↓ 21 a ↓ 41)	↓ 48 (↓ 23 a ↓ 64)
Pravastatina	40 mg 1 v/día × 4 días	600 mg 1 v/día × 15 días	13	↓ 32 (↓ 59 a ↑ 12)	↓ 44 (↓ 26 a ↓ 57)	↓ 19 (↓ 0 a ↓ 35)
Simvastatina	40 mg 1 v/día × 4 días	600 mg 1 v/día × 15 días	14	↓ 72 (↓ 63 a ↓ 79)	↓ 68 (↓ 62 a ↓ 73)	↓ 45 (↓ 20 a ↓ 62)
Total activo (incluidos los metabolitos)				↓ 68 (↓ 55 a ↓ 78)	↓ 60 (↓ 52 a ↓ 68)	N.D. ^h
Carbamazepina	200 mg	600 mg	12	↓ 20	↓ 27	↓ 35

LABOR S.A.

 13.653.713

OLGA NOEMI GRECO

 DIRECTORA TÉCNICA

 MAT. N° 9557

0205



Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente^a (IC del 90 %)

Fármaco administrado concomitantemente	Dosis del fármaco administrado concomitantemente (mg)	Dosis de efavirenz (mg)	N	C _{máx}	AUC	C _{min}
Metabolito epóxido	1 v/día x 3 días, 200 mg 2 v/día x 3 días; luego, 400 mg 1 v/día x 29 días	1 v/día x 14 días		(↓ 15 a ↓ 24)	(↓ 20 a ↓ 33)	(↓ 24 a ↓ 44)
				↔	↔	↓ 13 (↓ 30 a ↑ 7)
Diltiazem	240 mg x 21 días	600 mg 1 v/día x 14 días	13	↓ 60 (↓ 50 a ↓ 68)	↓ 69 (↓ 55 a ↓ 79)	↓ 63 (↓ 44 a ↓ 75)
Desacetil diltiazem				↓ 64 (↓ 57 a ↓ 69)	↓ 75 (↓ 59 a ↓ 84)	↓ 62 (↓ 44 a ↓ 75)
N-monodesmetil diltiazem				↓ 28 (↓ 7 a ↓ 44)	↓ 37 (↓ 17 a ↓ 52)	↓ 37 (↓ 17 a ↓ 52)
Etinilestradiol/ norgestimato						
Etinilestradiol			21	↔		↔
Norelgestromina	0,035 mg/0,25 mg x 14 días	600 mg 1 v/día x 14 días	21	↓ 46 (↓ 39 a ↓ 52)	↓ 64 (↓ 62 a ↓ 67)	↓ 82 (↓ 79 a ↓ 85)
Levonorgestrel			6	↓ 80 (↓ 77 a ↓ 83)	↓ 83 (↓ 79 a ↓ 87)	↓ 86 (↓ 80 a ↓ 90)
Metadona	Mantenimiento estable, 35 a 100 mg diarios	600 mg 1 v/día x 14 a 21 días	11	↓ 45 (↓ 25 a ↓ 59)	↓ 52 (↓ 33 a ↓ 66)	N.D.
Bupropión	Dosis única de 150 mg (liberación prolongada)	600 mg 1 v/día x 14 días	13	↓ 34 (↓ 21 a ↓ 47)	↓ 55 (↓ 48 a ↓ 62)	N.D.
Hidroxi bupropión				↑ 50 (↑ 20 a ↑ 80)	↔	N.D.
Sertralina	50 mg 1 v/día x 14 días	600 mg 1 v/día x 14 días	13	↓ 29 (↓ 15 a ↓ 40)	↓ 39 (↓ 27 a ↓ 50)	↓ 46 (↓ 31 a ↓ 58)
Voriconazol	400 mg v.o. c/12 h x 1 día; luego,	400 mg 1 v/día x 9 días	N.D.	↓ 61 ¹	↓ 77 ¹	N.D.



GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMIA GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 3657

9205



				Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente ^a (IC del 90 %)		
Fármaco administrado concomitantemente	Dosis del fármaco administrado concomitantemente (mg)	Dosis de efavirenz (mg)	N	C _{máx}	AUC	C _{min}
	200 mg v.o. c/12 h x 8 días					
	300 mg v.o. c/12 h, días 2 a 7	300 mg 1 v/día x 7 días	N.D.	↓ 36 ⁱ (↓ 21 a ↓ 49)	↓ 55 ^j (↓ 45 a ↓ 62)	N.D.
	400 mg v.o. c/12 h, días 2 a 7	300 mg 1 v/día x 7 días	N.D.	↑ 23 ⁱ (↓ 1 a ↑ 53)	↓ 7 ⁱ (↓ 23 a ↑ 13)	N.D.

N.D. = no disponible.

- a. Aumento = ↑; disminución = ↓; ausencia de efecto = ↔
- b. En comparación con 400 mg de atazanavir una vez al día solo.
- c. La dosis de comparación de indinavir fue de 800 mg cada 8 horas durante 10 días.
- d. Diseño de grupos paralelos; N correspondiente al efavirenz + lopinavir / ritonavir; N correspondiente a lopinavir / ritonavir solo.
- e. Los valores corresponden al lopinavir. Las características farmacocinéticas de 100 mg de ritonavir cada 12 horas no se ven afectadas por la administración concomitante de efavirenz.
- f. IC del 95 %.
- g. Cápsula de gelatina blanda.
- h. No disponible debido a datos insuficientes.
- i. No se dispone del IC del 90 %.
- j. En relación con la administración de voriconazol en estado de equilibrio (400 mg durante un día; después, 200 mg por v.o., cada 12 horas, durante dos 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 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 los riñones, mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. No se observaron interacciones farmacológicas debido a la competencia por la excreción renal. Sin embargo, la administración de emtricitabina y tenofovir DF concomitantemente con 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 pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o tenofovir.

No se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre la emtricitabina y el famciclovir, el indinavir, la estavudina, el tenofovir DF y la 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,

H. OSTONI
 APLICADO
 D. N. 13.653.713

GADOPSA

 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N.º 3957

los anticonceptivos orales, la ribavirina, la asociación de saquinavir y ritonavir, o el tacrolimus.

Después de administrar varias dosis a pacientes negativos para el 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 parecidas a las observadas en estudios anteriores, lo que indica la ausencia de interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre estos fármacos y el tenofovir DF.

Los efectos de los fármacos administrados concomitantemente sobre la $C_{máx}$, el AUC y la C_{min} del tenofovir se muestran en la tabla 3. Los efectos de la administración concomitante de tenofovir DF sobre la $C_{máx}$, el AUC y la C_{min} de los fármacos administrados concomitantemente se muestran en la tabla 4.

Tabla 3 Interacciones farmacológicas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del tenofovir en presencia del fármaco administrado concomitantemente^{a,b}

Fármaco administrado concomitantemente	Dosis del fármaco administrado concomitantemente (mg)	N	Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del tenofovir ^c (IC del 90 %)		
			$C_{máx}$	AUC	C_{min}
Atazanavir ^d	400 una vez al día x 14 días	33	↑ 14 (↑ 8 a ↑ 20)	↑ 24 (↑ 21 a ↑ 28)	↑ 22 (↑ 15 a ↑ 30)
Atazanavir/ ritonavir ^d	300/100 una vez al día	12	↑ 34 (↑ 20 a ↑ 51)	↑ 37 (↑ 30 a ↑ 45)	↑ 29 (↑ 21 a ↑ 36)
Darunavir/ ritonavir ^e	300/100 dos veces al día	12	↑ 24 (↑ 8 a ↑ 42)	↑ 22 (↑ 10 a ↑ 35)	↑ 37 (↑ 19 a ↑ 57)
Didanosina ^f	250 o 400 una vez al día x 7 días	14	↔	↔	↔
Lopinavir/ ritonavir	400/100 dos veces al día x 14 días	24	↔	↑ 32 (↑ 25 a ↑ 38)	↑ 51 (↑ 37 a ↑ 66)
Tipranavir/ Ritonavir ^g	500/100 dos veces al día	22	↓ 23 (↓ 32 a ↓ 13)	↓ 2 (↓ 9 a ↑ 5)	↑ 7 (↓ 2 a ↑ 17)
	750/200 dos veces al día (23 dosis)	20	↓ 38 (↓ 46 a ↓ 29)	↑ 2 (↓ 6 a ↑ 10)	↑ 14 (↑ 1 a ↑ 27)

- a. Todos los estudios de interacción se realizaron en voluntarios sanos.
- b. Los pacientes recibieron 300 mg de tenofovir DF una vez al día.
- c. Aumento = ↑; disminución = ↓; ausencia de efecto = ↔
- d. Ficha técnica de Reyataz.
- e. Ficha técnica de Prezista.
- f. Los pacientes recibieron comprimidos amortiguados de didanosina.
- g. Ficha técnica de Aptivus.

GADOP S.A.
GUSTAVO GUSTON
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOP S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. 13.653.713

[Handwritten mark]



Tabla 4 Interacciones farmacológicas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente en presencia de tenofovir fumarato^{a,b}

Fármaco administrado concomitantemente	Dosis del fármaco administrado concomitantemente (mg)	N	Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente ^c (IC del 90 %)		
			C _{máx}	AUC	C _{min}
Atazanavir ^d	400 una vez al día x 14 días	34	↓ 21 (↓ 27 a ↓ 14)	↓ 25 (↓ 30 a ↓ 19)	↓ 40 (↓ 48 a ↓ 32)
	Atazanavir/ritonavir 300/100 una vez al día x 42 días	10	↓ 28 (↓ 50 a ↑ 5)	↓ 25 ^e (↓ 42 a ↓ 3)	↓ 23 ^e (↓ 46 a ↑ 10)
Darunavir ^f	Darunavir/Ritonavir 300/100 mg una vez al día	12	↑ 16 (↓ 6 a ↑ 42)	↑ 21 (↓ 5 a ↑ 54)	↑ 24 (↓ 10 a ↑ 69)
Didanosina ^g	250 una vez, concomitantemente con tenofovir DF y una comida ligera ^h	33	↓ 20 ⁱ (↓ 32 a ↓ 7)	↔ ^g	N.D.
Lopinavir Ritonavir	Lopinavir/ritonavir 400/100 dos veces al día x 14 días	24	↔	↔	↔
	Lopinavir/ritonavir 400/100 dos veces al día x 14 días	24	↔	↔	↔
Tipranavir ^j	Tipranavir/ritonavir 500/100 dos veces al día	22	↓ 17 (↓ 26 a ↓ 6)	↓ 18 (↓ 25 a ↓ 9)	↓ 21 (↓ 30 a ↓ 10)
	Tipranavir/ritonavir 750/200 dos veces al día (23 dosis)	20	↓ 11 (↓ 16 a ↓ 4)	↓ 9 (↓ 15 a ↓ 3)	↓ 12 (↓ 22 a 0)

N.D. = no disponible.

- a. Todos los estudios de interacción se realizaron en voluntarios sanos.
- b. Los pacientes recibieron 300 mg de tenofovir DF una vez al día.
- c. Aumento = ↑; disminución = ↓; ausencia de efecto = ↔
- d. Ficha técnica de Reyataz.
- e. En los pacientes infectados por el VIH, la adición de tenofovir DF a 300 mg de atazanavir más 100 mg de ritonavir dio como resultado valores de AUC y C_{min} de atazanavir que fueron 2,3 y 4 veces más altos que los valores correspondientes observados con 400 mg de atazanavir cuando se administró solo.
- f. Ficha técnica de Prezista.
- g. Ficha técnica de Videx EC. Los pacientes recibieron cápsulas de didanosina con recubrimiento entérico.
- h. 373 kcal, 8,2 g de grasa.
- i. Frente a 400 mg de didanosina (cápsulas con recubrimiento entérico) sola administrados en ayunas.
- j. Ficha técnica de Aptivus.

La administración concomitante de tenofovir DF con didanosina produce cambios en las características farmacocinéticas de la didanosina que pueden tener importancia clínica. La administración concomitante de tenofovir DF con cápsulas con recubrimiento entérico de didanosina aumenta significativamente la C_{máx} y el AUC de la didanosina. Cuando se administraron cápsulas con recubrimiento entérico de 250 mg de didanosina con tenofovir DF, las exposiciones sistémicas a

GADOP S.A.
 APT. DERADO
 O N I 13.653.713

GADOP S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 3657

la didanosina fueron parecidas a las observadas con las cápsulas con recubrimiento entérico de 400 mg solas, administradas en ayunas. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Véanse las recomendaciones de ajuste de la posología de la didanosina en la sección *Interacciones farmacológicas* (7.2), tabla 5.



9295

3.2.3 Microbiología

Mecanismo de acción

Efavirenz: el efavirenz es un inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa (INNRT) del VIH-1. La actividad del efavirenz está mediada predominantemente por la inhibición no competitiva de la retrotranscriptasa (RT) del VIH-1. El efavirenz no inhibe la retrotranscriptasa del VIH-2 ni las polimerasas α , β , γ y δ del ADN de las células humanas.

Emtricitabina: La emtricitabina, un análogo nucleosídico sintético de la citidina, es fosforilada por las enzimas celulares para formar 5'-trifosfato de emtricitabina. El 5'-trifosfato de emtricitabina inhibe la actividad de la retrotranscriptasa del VIH-1, al competir con el sustrato natural 5'-trifosfato de desoxicitidina e incorporarse al ADN viral incipiente, lo que produce la terminación de la cadena. El 5'-trifosfato de emtricitabina es un inhibidor débil de las polimerasas α , β y ϵ del ADN de los mamíferos, y de la polimerasa γ del ADN mitocondrial.

Tenofovir disoproxil fumarato: El tenofovir disoproxil fumarato es un diéster de fosfonato nucleosídico acíclico, análogo del monofosfato de adenosina. El tenofovir DF requiere la hidrólisis inicial del diéster para su conversión en tenofovir y fosforilaciones posteriores por las enzimas celulares para formar el difosfato de tenofovir. El difosfato de tenofovir inhibe la actividad de la retrotranscriptasa del VIH-1, al competir con el sustrato natural 5'-trifosfato de desoxiadenosina y, después de su incorporación al ADN, por la terminación de la cadena de ADN. El difosfato de tenofovir es un inhibidor débil de las polimerasas α y β del ADN de los mamíferos, y de la polimerasa γ del ADN mitocondrial.

Actividad antiviral

Efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato: En estudios de asociaciones 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: La concentración de efavirenz que inhibe la replicación de las cepas no mutantes adaptadas en el laboratorio y cepas clínicas en cultivos celulares entre el 90 y el 95 % (CE_{90-95}) varió entre 1,7 y 25 nM en cultivos de líneas celulares linfoblastoides, células mononucleares de sangre periférica y macrófagos o monocitos. El efavirenz demostró una actividad antiviral aditiva contra el VIH-1 en cultivos celulares al asociarse a inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INNRT) (delavirdina y nevirapina), inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INRT) (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina y zidovudina), inhibidores de la proteasa (IP) (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir), y el inhibidor de la fusión, enfuvirtida. El efavirenz demostró una actividad antiviral entre aditiva y antagonista en cultivo celular con el atazanavir. El efavirenz demostró una actividad antiviral contra las cepas aisladas de subtipo B y la mayoría de las cepas aisladas de subtipo no B (subtipos A, AE, AG, C, D, F, G, J y N), pero tuvo una actividad antiviral reducida contra los virus del grupo O. El efavirenz no es activo contra el VIH-2.

Emtricitabina: Se evaluó la actividad antiviral de la emtricitabina en cultivo celular, contra cepas aisladas clínicas y de laboratorio del VIH-1 en líneas celulares linfoblastoides, la línea celular MAGI-CCR5 y leucocitos mononucleares de sangre periférica. Los valores de la concentración eficaz al 50 % (CE_{50}) de la emtricitabina estuvieron entre los límites de 0,0013 y 0,64 μ M (0,0003 a 0,158 μ g/ml). En los estudios de asociación farmacológica de emtricitabina con inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (abacavir, lamivudina, estavudina, zalcitabina y zidovudina), inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (delavirdina, efavirenz y nevirapina) e

GADOP S.A.
GUSTAVO H. GUSTINI
APODERADO
D N I 13.653.713

GADOP S.A.
OLGA NOEMI GRECO
INGENIERA TÉCNICA
MAT. A. 335

inhibidores de la proteasa (amprenavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir) se observaron efectos que variaron entre aditivos y sinérgicos. La emtricitabina presentó actividad antiviral en cultivo celular contra los subtipos A, B, C, D, E, F y G del VIH-1 (los valores de CE_{50} estuvieron entre los límites de 0,007 y 0,075 μ M) y mostró una actividad específica de cepa contra el VIH-2 (los valores de CE_{50} estuvieron entre los límites de 0,007 y 1,5 μ M).

Tenofovir disoproxil fumarato: Se evaluó la actividad antiviral en cultivo celular del tenofovir contra cepas clínicas y de laboratorio del VIH-1 en las líneas celulares linfoblastoides, células primarias monocito/macrofágicas y linfocitos de sangre periférica. Los valores de CE_{50} correspondientes al tenofovir estuvieron dentro de los límites de 0,04 y 8,5 μ M. En los estudios de asociación farmacológica del tenofovir con inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina y zidovudina), inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (delavirdina, efavirenz y nevirapina) e inhibidores de la proteasa (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir) se observaron efectos que variaron entre aditivos y sinérgicos. El tenofovir presentó actividad antiviral en cultivo celular contra los subtipos A, B, C, D, E, F, G y O del VIH-1 (los valores de CE_{50} variaron entre 0,5 y 2,2 μ M), y actividad específica de cepa contra el VIH-2 (los valores de CE_{50} variaron entre 1,6 μ M y 5,5 μ M).

Resistencia

Efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato: Se han seleccionado en cultivos celulares y en ensayos clínicos cepas aisladas del VIH-1 con una sensibilidad reducida a la asociación de emtricitabina y tenofovir. El análisis genotípico de estas cepas aisladas identificó las sustituciones de aminoácidos M184I/V o K65R en la RT viral. Asimismo, el tenofovir ha seleccionado una sustitución K70E en la retrotranscriptasa del VIH-1 que ha producido una disminución de la sensibilidad al tenofovir.

En un ensayo clínico con pacientes sin tratamiento antirretroviral previo [estudio 934, véase *Estudios clínicos (8)*] se realizó un análisis de resistencia en cepas aisladas del VIH-1 de todos los pacientes con fracaso virológico confirmado con más de 400 copias/ml de ARN del VIH-1 en la semana 144 o que habían abandonado prematuramente el estudio. La forma más frecuente de resistencia que se produjo fue la resistencia genotípica al efavirenz, predominantemente la sustitución K103N. La resistencia al efavirenz se produjo en 13/19 de los pacientes analizados del grupo tratado con emtricitabina + tenofovir DF, y en 21/29 de los pacientes analizados del grupo que recibió la asociación en dosis fijas de zidovudina y lamivudina. Se observó la sustitución de aminoácidos M184V, asociada con resistencia a la emtricitabina y la 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 analizados del grupo tratado con la asociación de zidovudina y lamivudina. En las 144 semanas del estudio 934, ningún paciente presentó una sustitución K65R detectable en su VIH-1, según los análisis genotípicos habituales.

En un ensayo clínico en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, las cepas aisladas de 8/47 (17 %) de los pacientes analizados que recibían tenofovir DF presentaron la mutación K65R durante las 144 semanas de tratamiento; siete de estos casos se produjeron en las 48 primeras semanas de tratamiento y uno en la semana 96. En los pacientes con tratamiento antirretroviral previo, 14/304 (5 %) de los pacientes tratados con tenofovir DF y con fracaso virológico en la semana 96 presentaron una disminución de la sensibilidad superior a 1,4 veces (mediana de 2,7) al tenofovir. El análisis genotípico de las cepas aisladas resistentes mostró una sustitución en el gen de la RT del VIH-1 que produjo la sustitución del aminoácido K65R.

Efavirenz: Se han obtenido cepas aisladas clínicas con una disminución de la sensibilidad al efavirenz en cultivo celular. La sustitución de aminoácidos observada con mayor frecuencia en los estudios clínicos con efavirenz es K103N (54 %). En pacientes que no respondieron al tratamiento con efavirenz asociado a otros antirretrovirales se observaron una o más sustituciones de la retrotranscriptasa en las posiciones de los aminoácidos 98, 100, 101, 103, 106, 108, 188, 190, 225, 227 y 230. Otras sustituciones de resistencia que se observó que aparecieron con frecuencia son L100I (7 %), K101E/Q/R (14 %), V108I (11 %), G190S/T/A (7 %), P225H (18 %) y M230I/L (11 %).

GADOP S.A.
 GUAYAMA, P.R. OSTUNI
 APODERADO
 D.N.I. 13.653.713

GADOP S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT N° 2957

0295



En una selección en cultivo celular, aparecieron rápidamente cepas aisladas del VIH-1 con una disminución de la sensibilidad al efavirenz (aumento superior a 380 veces el valor de CE₅₀). 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 retrotranscriptasa.

Emtricitabina: Se han seleccionado cepas aisladas del VIH-1 resistentes a la emtricitabina en cultivos celulares y en estudios clínicos. El análisis genotípico de estas cepas aisladas demostró que la disminución de la sensibilidad a la emtricitabina se asoció a una sustitución del gen de la retrotranscriptasa del VIH-1 en el codón 184, que produjo una sustitución del aminoácido metionina por valina o isoleucina (M184V/I).

Tenofovir disoproxil fumarato: En un cultivo celular se han seleccionado cepas aisladas del VIH-1 con una disminución de la sensibilidad al tenofovir. Estos virus expresaron una sustitución K65R en la retrotranscriptasa y mostraron una reducción de 2 a 4 veces de la sensibilidad al tenofovir.

Resistencia cruzada

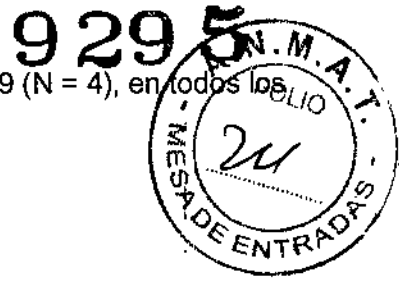
Efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato: Se ha reconocido la resistencia cruzada entre inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa. Se ha reconocido también la resistencia cruzada entre ciertos inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa. Las sustituciones M184V/I o K65R seleccionadas en cultivo celular por la asociación de emtricitabina y tenofovir también se observan en algunas cepas aisladas del VIH-1 de pacientes que no responden al tratamiento con tenofovir en asociación con lamivudina o emtricitabina, y abacavir o didanosina. Por lo tanto, la resistencia cruzada entre estos fármacos puede presentarse en los pacientes cuyos virus hospedan alguna o ambas de estas sustituciones de aminoácidos.

Efavirenz: Las cepas aisladas clínicas que se caracterizaron anteriormente como resistentes al efavirenz también fueron fenotípicamente resistentes en cultivo celular a la delavirdina y la nevirapina, en comparación con los valores iniciales. Las cepas virales aisladas clínicas, resistentes a la delavirdina o a la nevirapina, con sustituciones asociadas con la resistencia a los INNRT (A98G, L100I, K101E/P, K103N/S, V106A, Y181X, Y188X, G190X, P225H, F227L o M230L) mostraron una disminución de la sensibilidad al efavirenz en el cultivo celular. Más del 90 % de las cepas aisladas resistentes a los INRT examinadas en cultivo celular conservaron la sensibilidad al efavirenz.

Emtricitabina: Las cepas aisladas resistentes a la emtricitabina (M184V/I) presentaron resistencia cruzada a la lamivudina; sin embargo, en cultivo celular, conservaron la sensibilidad a la didanosina, la estavudina, el tenofovir, la zidovudina y los INNRT (delavirdina, efavirenz y nevirapina). Las cepas aisladas de VIH-1 que contienen la sustitución K65R, seleccionada *in vivo* por el abacavir, la didanosina y el tenofovir, presentaron una disminución de la sensibilidad a la inhibición por la emtricitabina. Los virus que hospedan sustituciones que confieren una disminución de la sensibilidad a la estavudina y la zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F y K219Q/E), o a la didanosina (L74V) se mantuvieron sensibles a la emtricitabina.

Tenofovir disoproxil fumarato: Se ha observado resistencia cruzada entre los INRT. La sustitución K65R en la retrotranscriptasa del VIH-1 seleccionada por el tenofovir también se selecciona en algunos pacientes infectados por el VIH-1, tratados con abacavir o didanosina. Las cepas aisladas del VIH-1 con la sustitución K65R también mostraron una disminución de la sensibilidad a la emtricitabina y la lamivudina. Por lo tanto, puede presentarse resistencia cruzada en estos fármacos en los pacientes cuyos virus hospedan la sustitución K65R. La sustitución K70E seleccionada clínicamente por el tenofovir DF produce una disminución de la sensibilidad al abacavir, la didanosina, la emtricitabina y la lamivudina. Las cepas aisladas de estos pacientes (N = 20) cuyo VIH-1 expresó una media de tres sustituciones de aminoácidos de la RT asociadas a la zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N) presentaron una disminución de 3,1 veces en la sensibilidad al tenofovir. En los pacientes cuyo virus expresó una sustitución L74V sin sustituciones asociadas con la resistencia a la zidovudina (N = 8) se observó una disminución de la respuesta a VIREAD®. Se dispone de datos limitados en los pacientes cuyo virus expresó una

sustitución Y115F (N = 3), una sustitución Q151M (N = 2) o una inserción T69 (N = 4), en todos los casos en los cuales se observó una disminución de la respuesta.



4 POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

4.1 Dosis recomendada

Adultos y pacientes pediátricos de 12 años o mayores con un peso corporal de al menos 40 kg: La dosis de ATRIPLA® es de un comprimido, tomado una vez al día por vía oral, con el estómago vacío. La administración al acostarse puede mejorar la tolerabilidad de los síntomas del sistema nervioso.

Administración concomitante con rifampicina: Cuando ATRIPLA® se administra junto con rifampicina a los pacientes con un peso corporal superior o igual a 50 kg, se recomienda administrar 200 mg/día de efavirenz adicionales [véase *Interacciones farmacológicas (7.2) (Tabla 5) y Farmacología clínica (3.2.2) (Tabla 1)*].

4.2 Ajuste de la dosis en caso de disfunción renal

Dado que ATRIPLA® es una asociación en dosis fijas, no deberá recetarse a los pacientes que precisan un ajuste de la dosificación, por ejemplo, los que sufren una disfunción renal moderada o grave (depuración de creatinina estimada inferior a 50 ml/min) [véase *Advertencias y precauciones (7.1.7)*].

5. FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

ATRIPLA® se presenta en comprimidos. Cada comprimido contiene 600 mg de efavirenz, 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF, que es equivalente a 245 mg de disoproxilo de tenofovir). Los comprimidos son rosados, en forma de cápsula, recubiertos con película, con la inscripción "123" en una cara y lisos en la otra.

6. CONTRAINDICACIONES

6.1 Hipersensibilidad

ATRIPLA® está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa, previamente demostrada (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme o erupciones cutáneas tóxicas) al efavirenz, un componente de ATRIPLA®.

6.2 Fármacos contraindicados

La administración concomitante de ATRIPLA® con voriconazol está contraindicada. El efavirenz, un componente de ATRIPLA®, reduce significativamente las concentraciones plasmáticas del voriconazol, y la administración concomitante puede disminuir la eficacia terapéutica del voriconazol. Asimismo, el voriconazol aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas del efavirenz, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas al efavirenz. Debido a que ATRIPLA® es un medicamento de asociación en dosis fijas, la dosis de efavirenz no puede modificarse [véase *Farmacología clínica (3.2.2), tablas 1 y 2*].

7. ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

7.1 Generales

7.1.1 Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis

Se ha notificado la aparición de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluso casos mortales, con el uso de los análogos nucleosídicos, incluido el tenofovir DF, un componente de ATRIPLA®, en asociación con otros antirretrovirales. La mayoría de estos casos se registraron en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a nucleósidos pueden ser factores de riesgo. Se debe tener especial precaución cuando se administran nucleósidos a cualquier paciente con factores de riesgo conocidos para las enfermedades hepáticas. Sin embargo, también se han notificado


GADOP S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


GADOP S.A.
OLGA NOEMÍ GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 2651

casos en pacientes que no tenían factores de riesgo conocidos. El tratamiento con ATRIPLA® deberá interrumpir en cualquier paciente que presente resultados clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (lo cual puede incluir hepatomegalia, esteatosis, aun en ausencia de aumentos marcados de las transaminasas).

7.1.2 Pacientes con infección concomitante por el VIH-1 y el VHB

Se recomienda que se realice la prueba para detectar la presencia del virus de la hepatitis B crónica a todos los pacientes infectados por el VIH-1 antes de iniciar la terapia antirretroviral. ATRIPLA® no está aprobado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB), y no se han establecido su eficacia ni su inocuidad en los pacientes infectados concomitantemente por el VHB y el VIH-1. Se han notificado casos de exacerbación aguda y grave de la hepatitis B en los pacientes infectados concomitantemente por el VHB y el VIH-1 que han suspendido la administración de emtricitabina o tenofovir DF, dos de los componentes de ATRIPLA®. En algunos pacientes infectados por el VHB y tratados con emtricitabina, las exacerbaciones de la hepatitis B se asociaron con descompensación hepática e insuficiencia hepática. Se debe vigilar rigurosamente a los pacientes que estén infectados concomitantemente por el VIH-1 y el VHB, con seguimiento clínico y de laboratorio durante por lo menos varios meses después de interrumpir el tratamiento con ATRIPLA®. Si fuese conveniente, puede estar justificado el inicio del tratamiento contra la hepatitis B.

ATRIPLA® no deberá administrarse con dipivoxilo de adefovir [véase *Interacciones farmacológicas* (7.2)].

7.1.3 Interacciones farmacológicas

Las concentraciones plasmáticas de efavirenz pueden resultar alteradas por los sustratos, inhibidores o inductores del CYP3A. Asimismo, el efavirenz puede alterar las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por el CYP3A o CYP2B6. El efecto más común del efavirenz en estado de equilibrio es la inducción del CYP3A y el CYP2B6 [véase *Interacciones farmacológicas* (7.2)].

7.1.4 Administración concomitante de productos relacionados

Entre los fármacos relacionados que no deben administrarse concomitantemente con ATRIPLA® se incluyen: una asociación en dosis fijas de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir DF, emtricitabina, una asociación en dosis fijas de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir DF, una asociación en dosis fijas de emtricitabina/tenofovir DF, y tenofovir DF, que son o contienen los mismos principios activos que ATRIPLA®. El efavirenz no debe administrarse concomitantemente con ATRIPLA®, salvo que sea necesario el ajuste de la dosis (p. ej., con rifampicina) [véase *Posología y administración* (4), *Interacciones farmacológicas* (7.2)]. Debido a las semejanzas entre la emtricitabina y la lamivudina, no se debe administrar ATRIPLA® concomitantemente con otros fármacos que contengan lamivudina, incluida una asociación en dosis fijas de lamivudina y zidovudina, una asociación en dosis fijas de sulfato de abacavir y lamivudina, o una asociación en dosis fijas de sulfato de abacavir, lamivudina y zidovudina.

7.1.5 Síntomas psiquiátricos

En los pacientes tratados con efavirenz se han notificado experiencias adversas psiquiátricas graves. En ensayos clínicos controlados de 1008 pacientes con regímenes que contienen efavirenz durante una media de 2,1 años y de 635 pacientes tratados con pautas de referencia durante una media de 1,5 años, la frecuencia (con independencia de la causalidad) de las reacciones psiquiátricas graves y específicas en los pacientes que recibieron efavirenz o pautas de referencia, respectivamente, fueron: depresión grave (2,4 %, 0,9 %), ideación suicida (0,7 %, 0,3 %), intentos de suicidio no mortales (0,5 %, 0 %), conducta agresiva (0,4 %, 0,5 %), reacciones paranoides (0,4 %, 0,3 %) y reacciones maniacas (0,2 %, 0,3 %). Cuando los síntomas psiquiátricos similares a los que se acaba de mencionar se combinaron y evaluaron como un grupo, en un análisis multifactorial de datos del estudio A1266006 (006), el tratamiento con efavirenz se asoció a un aumento de la aparición de estos síntomas psiquiátricos seleccionados. Otros factores asociados a un aumento de la aparición


 S.A.
 G. H. OSTUN
 APODERADO
 D.N.I. 13.653.713


 S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT N° 265/

de estos síntomas psiquiátricos fueron: antecedentes de utilización de drogas inyectables, antecedentes psiquiátricos y toma de medicamentos psiquiátricos en la entrada en el estudio; se observaron asociaciones similares tanto en el grupo de tratamiento de efavirenz como en el grupo de control. En el estudio 006, la aparición de nuevos síntomas psiquiátricos graves se produjo durante todo el estudio, tanto en los pacientes tratados con efavirenz como en los que recibieron el tratamiento control. El 1 % de los pacientes tratados con efavirenz suspendió o interrumpió el tratamiento a causa de uno o más de estos síntomas psiquiátricos seleccionados. También se han notificado casos ocasionales, después de la comercialización, de suicidio, ideas delirantes y comportamiento de tipo psicótico, aunque a partir de estas notificaciones no puede establecerse una relación de causalidad con el uso de efavirenz. Los pacientes con reacciones adversas psiquiátricas graves deben solicitar inmediatamente una evaluación médica para valorar la posibilidad de que los síntomas estén relacionados con el uso de efavirenz y, de ser así, establecer si los riesgos de continuar con el tratamiento superan a las ventajas [véase *Reacciones adversas (9)*].

7.1.6 Síntomas del sistema nervioso

El 53 % (531/1008) de los pacientes que recibieron efavirenz en ensayos clínicos controlados manifestaron síntomas del sistema nervioso central (de cualquier grado, con independencia de la causalidad), en comparación con el 25 % (156/635) de los pacientes que recibieron pautas de referencia. Estos síntomas consistieron en mareos (28,1 % de los 1008 pacientes), insomnio (16,3 %), alteración de la concentración (8,3 %), somnolencia (7,0 %), sueños anormales (6,2 %) y alucinaciones (1,2 %). Otros síntomas comunicados fueron euforia, confusión, agitación, amnesia, estupor, pensamientos anormales y despersonalización. La mayoría de estos síntomas fueron de leves a moderados (50,7 %); los síntomas fueron graves en el 2,0 % de los pacientes. En total, como resultado de ello, el 2,1 % de los pacientes suspendieron el tratamiento. Estos síntomas comienzan habitualmente durante el primer o segundo día del tratamiento y, por lo general, se resuelven después de las 2-4 primeras semanas de tratamiento. Después de 4 semanas de tratamiento, la prevalencia de síntomas del sistema nervioso de gravedad por lo menos moderada fue del 5 al 9 % en los pacientes tratados con regímenes que contenían efavirenz, y del 3 al 5 % en los pacientes que recibieron una pauta de referencia. Se debe informar a los pacientes que es probable que estos síntomas frecuentes mejoren con la continuación del tratamiento y no fueron predictivos de la aparición posterior de los síntomas psiquiátricos menos frecuentes. La administración de los fármacos al acostarse puede mejorar la tolerabilidad de estos síntomas del sistema nervioso [véase *Posología y forma de administración (4)*].

El análisis de los datos a largo plazo del estudio 006 (mediana del seguimiento de 180 semanas en los pacientes tratados con efavirenz + zidovudina + lamivudina; 102 semanas en los que recibieron efavirenz + indinavir, y 76 semanas en los tratados con indinavir + zidovudina + lamivudina) mostró que, pasadas las 24 semanas de tratamiento, las incidencias de síntomas del sistema nervioso de nueva aparición en los pacientes tratados con efavirenz fueron generalmente parecidas a las del grupo control que contenía indinavir.

Debe alertarse a los pacientes que reciben ATRIPLA® acerca de la posibilidad de efectos aditivos en el sistema nervioso central cuando ATRIPLA® se usa concomitantemente con alcohol o con fármacos psicoactivos.

Los pacientes que sufren síntomas del sistema nervioso central como mareos, alteración de la concentración o somnolencia deberán evitar la realización de tareas posiblemente peligrosas como conducir o usar máquinas.

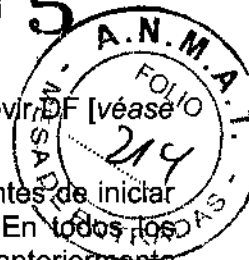
7.1.7 Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal

La emtricitabina y el tenofovir se eliminan principalmente por los riñones; sin embargo, el efavirenz, no. Puesto que ATRIPLA® es un producto de asociación y la dosis de los componentes individuales no puede modificarse, los pacientes con una depuración de creatinina estimada inferior a 50 ml/min no deberán recibir ATRIPLA®.

Se han notificado casos de trastornos renales, entre ellos insuficiencia renal aguda y síndrome de

GADDA S.A.
 GUSTAVO H. OSTUNI
 APODERADO
 D.N.I. 13.653.713

GADDA S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. Nº 2657



Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), asociados con el uso del tenofovir DF [véase *Reacciones adversas (9.3)*].

Se recomienda evaluar la depuración de creatinina estimada en todos los pacientes antes de iniciar la terapia y según se requiera clínicamente durante el tratamiento con ATRIPLA®. En todos los pacientes con riesgo de disfunción renal, incluidos los pacientes que han sufrido anteriormente reacciones renales mientras recibían dipivoxilo de adefovir, se recomienda evaluar la depuración de creatinina estimada, el fósforo sérico, la glucosa en orina y la proteinuria antes de iniciar el tratamiento con ATRIPLA®, y de forma periódica durante el tratamiento con ATRIPLA®.

Debe evitarse el uso de ATRIPLA® con el uso concomitante o reciente de un fármaco nefrotóxico (p. ej., múltiples antiinflamatorios no esteroideos o a dosis altas [AINE]) [véase *Interacciones farmacológicas (7.2)*]. Se han notificado casos de disfunción renal aguda tras la administración de múltiples AINE o a dosis altas en pacientes infectados por el VIH con factores de riesgo de disfunción renal que parecían estables con tenofovir DF. Algunos pacientes precisaron hospitalización y un tratamiento renal sustitutivo. En caso necesario, deben considerarse alternativas terapéuticas a los AINE en los pacientes con riesgo de disfunción renal.

El dolor óseo persistente o empeoramiento del mismo, el dolor en las extremidades, las fracturas y/o el dolor o la debilidad muscular pueden ser manifestaciones de tubulopatía renal proximal y requerirán una evaluación de la función renal de los pacientes en riesgo.

7.1.8 Embarazo y reproducción

Embarazo de categoría D: El efavirenz puede causar daño fetal si se administra durante el primer trimestre del embarazo. En las mujeres que reciben tratamiento con ATRIPLA® debe evitarse el embarazo. Debe emplearse siempre un método anticonceptivo de barrera asociado a otros métodos anticonceptivos (por ejemplo, anticonceptivos orales u otros hormonales). Debido a la prolongada vida media del efavirenz, se recomienda el uso de medidas anticonceptivas durante 12 semanas después de la suspensión de ATRIPLA®. Las mujeres en edad fértil deberán someterse a una prueba de embarazo antes del inicio del tratamiento con ATRIPLA®. Si este fármaco se usa durante el primer trimestre del embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras toma este fármaco, se le deberá informar acerca del posible daño para el feto.

No hay estudios adecuados y bien controlados de ATRIPLA® en las mujeres embarazadas. ATRIPLA® deberá usarse durante el embarazo solo si las posibles ventajas justifican los posibles riesgos para el feto, por ejemplo, en el caso de una embarazada sin otras opciones terapéuticas [véase *Uso en poblaciones específicas (7.4.1)*].

7.1.9 Erupción cutánea

En ensayos clínicos controlados, el 26 % (266/1008) de los pacientes adultos tratados con 600 mg de efavirenz presentaron erupción cutánea de aparición reciente, en comparación con el 17 % (111/635) de los pacientes tratados en los grupos de control. La erupción asociada a flictenas, descamación húmeda o ulceración se presentó en el 0,9 % (9/1008) de los pacientes tratados con efavirenz. La incidencia de erupción de grado 4 (por ejemplo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson) en los pacientes adultos tratados con efavirenz en todos los estudios y en programas de acceso ampliado fue del 0,1 %. Las erupciones cutáneas son generalmente maculopapulares de leves a moderadas que se producen en las dos primeras semanas después del inicio del tratamiento con efavirenz (la mediana del tiempo hasta la aparición de la erupción en los adultos fue de 11 días) y, en la mayoría de los pacientes que continuaron el tratamiento con efavirenz, la erupción cutánea se resuelve al cabo de un mes (mediana de la duración, 16 días). En los ensayos clínicos con adultos, la tasa de suspensión a causa de una erupción cutánea fue del 1,7 % (17/1008). La administración de ATRIPLA® puede reiniciarse en los pacientes que interrumpen el tratamiento a causa de una erupción. ATRIPLA® deberá suspenderse en los pacientes que presenten una erupción cutánea grave asociada a flictenas, descamación, afectación de las mucosas o fiebre. La administración de antihistamínicos o corticoesteroides adecuados puede mejorar la tolerabilidad y acelerar la resolución de la erupción. En el caso de pacientes que han

GADOR S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 APODERADO
 D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 0657



sufrido una reacción cutánea potencialmente mortal (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson) se debe considerar un tratamiento alternativo [véase también *Contraindicaciones (6.1)*].

La experiencia con el efavirenz en pacientes que suspendieron la administración de antirretrovirales del tipo de INNRT es limitada. Diecinueve pacientes que suspendieron la administración de nevirapina a causa de una erupción han sido tratados con efavirenz. Nueve de estos pacientes presentaron una erupción cutánea de leve a moderada mientras recibían tratamiento con efavirenz, y dos de estos pacientes suspendieron el tratamiento a causa de una erupción.

Se notificaron casos de erupción en 59 de los 182 pacientes pediátricos (32 %) tratados con efavirenz [véase *Reacciones adversas (9.1)*]. Dos pacientes pediátricos presentaron erupciones cutáneas de grado 3 (acompañadas con fiebre, erupción cutánea generalizada), y cuatro pacientes presentaron erupciones cutáneas de grado 4 (eritema multiforme). La mediana del tiempo hasta la aparición de la erupción en los pacientes pediátricos fue de 28 días (intervalo de 3 a 1642 días). Debe considerarse la profilaxis con antihistamínicos adecuados antes de iniciar el tratamiento con ATRIPLA® en pacientes pediátricos.

7.1.10 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 [véase *Advertencias y precauciones (7.1.2)* y *Reacciones adversas (9.3)*]. Algunos de los informes posteriores a la comercialización indicaron que se produjo insuficiencia hepática en pacientes que no tenían enfermedad hepática preexistente ni otros factores de riesgo identificables [véase *Reacciones adversas (9.3)*]. También debe considerarse la vigilancia de las enzimas hepáticas en los pacientes que no tienen disfunción hepática preexistente ni otros factores de riesgo. En los pacientes con aumentos persistentes de las transaminasas séricas mayores a 5 veces el límite superior de la normalidad, deben sopesarse los beneficios de continuar el tratamiento con ATRIPLA® frente a los riesgos desconocidos de toxicidad hepática significativa [véase *Reacciones adversas (9.2)*].

7.1.11 Efectos óseos del tenofovir DF


Densidad mineral ósea

En los estudios clínicos con adultos infectados por el VIH-1, el tenofovir DF se asoció a disminuciones ligeramente superiores de la densidad mineral ósea (DMO) y a aumentos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, lo que sugiere un mayor recambio óseo frente a los comparadores. Las concentraciones de la hormona paratiroidea en el suero y de 1,25-vitamina D también fueron más altas en los pacientes tratados con tenofovir DF.

Se realizaron estudios clínicos para evaluar el tenofovir DF en pacientes pediátricos y adolescentes. En circunstancias normales, la DMO aumenta rápidamente en los pacientes pediátricos. En los pacientes de 2 a menos de 18 años de edad que estaban infectados por el VIH-1, los efectos óseos fueron similares a los observados en los pacientes adultos, lo que sugiere un mayor recambio óseo. La ganancia total de DMO corporal fue menor en el grupo de pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 tratados con tenofovir DF que en los grupos de control. Se observaron tendencias similares en los pacientes adolescentes de 12 a menos de 18 años de edad con hepatitis B crónica. En todos los estudios pediátricos, el crecimiento del esqueleto (estatura) no se vio afectado. Para obtener información adicional, consulte el prospecto de VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato).

Se desconocen los efectos de los cambios asociados al tenofovir DF en la DMO, y de los marcados bioquímicos en la salud ósea a largo plazo y en el riesgo futuro de fracturas. Debe considerarse la evaluación de la DMO en los pacientes adultos y pediátricos que tengan antecedentes de fracturas óseas patológicas u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida de masa ósea. Si bien no se ha estudiado el efecto de los suplementos de calcio y vitamina D, dichos suplementos pueden ser


GADOP S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


GADOP S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 2957

beneficiosos. Se debe obtener asesoramiento adecuado si se sospecha la presencia de anomalías óseas.

Defectos de mineralización

Se han notificado casos de osteomalacia asociada a tubulopatía renal proximal, que se manifiesta como dolor óseo o dolor en las extremidades y que puede contribuir a las fracturas, en relación con el uso de tenofovir DF [véase *Reacciones adversas (9.3)*]. Asimismo, se han notificado artralgias y dolor o debilidad muscular en casos de tubulopatía renal proximal. Deben tenerse en cuenta la hipofosfatemia y la osteomalacia secundaria a tubulopatía renal proximal en los pacientes con riesgo de disfunción renal que presentan síntomas musculares u óseos persistentes o un empeoramiento de los mismos mientras reciben tratamiento con fármacos que contienen tenofovir DF [véase *Advertencias y precauciones (7.1.7)*].

7.1.12 Convulsiones

Se han observado convulsiones en pacientes adultos y pediátricos tratados con efavirenz, generalmente en presencia de antecedentes comprobados de convulsiones. Debe tenerse precaución en cualquier paciente con antecedentes de convulsiones.

Los pacientes que reciben concomitantemente medicamentos anticonvulsivos metabolizados principalmente por el hígado, como la fenitoína, la carbamacepina y el fenobarbital, pueden precisar la vigilancia periódica de las concentraciones plasmáticas [véase *Interacciones farmacológicas (7.2)*].

7.1.13 Síndrome de reconstitución inmunológica

Se han notificado casos del síndrome de reconstitución inmunológica en los pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral asociado, incluidos los componentes de ATRIPLA®. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral asociado, los pacientes cuyo sistema inmunitario responde pueden presentar una respuesta inflamatoria ante infecciones oportunistas residuales o indolentes (por ejemplo, infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o tuberculosis), que pueden requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se han notificado casos de trastornos autoinmunitarios (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barré), que se produjeron en el contexto de reconstitución inmunitaria; sin embargo, el momento de la ocurrencia de estos trastornos es más variable, y pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento.

7.1.14 Redistribución de las grasas

Se ha observado la redistribución o la acumulación de la grasa corporal, consistente en obesidad central, acumulación de grasa dorsocervical ("joroba de búfalo"), emaciación periférica, emaciación facial, aumento de tamaño de las mamas y "aspecto cushingoide" en los pacientes en tratamiento antirretroviral. Se desconocen actualmente el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos fenómenos. No se ha establecido una relación causal.

7.2 Interacciones farmacológicas

En este apartado se explican las interacciones farmacológicas clínicamente importantes observadas con ATRIPLA®. Los estudios de interacción farmacológica se describen en otro lugar de la ficha técnica [véase *Farmacología clínica (3.2.2)*].

7.2.1 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 efavirenz.

Se esperaría que los fármacos que inducen la actividad del CYP3A (por ejemplo, fenobarbital, rifampicina, rifabutina) aumentasen la depuración del efavirenz, produciéndose una disminución de las concentraciones plasmáticas [véase *Posología y forma de administración (4)*].

Logo and signature of Gustavo Astun, Apoderado, D.N.I. 13.653.713

Signature and stamp of Olga Noemí Greco, Directora Técnica, MAT N° 355/



7.2.2 Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato

Como la emtricitabina y el tenofovir se eliminan principalmente por los riñones, la administración simultánea de ATRIPLA® con fármacos que reducen la función renal o que compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de la emtricitabina, el tenofovir o de otros fármacos eliminados por vía renal. Algunos ejemplos son, entre otros, el aciclovir, el dipivoxilo de adefovir, el cidofovir, el ganciclovir, el valaciclovir, el valganciclovir, los aminoglucósidos (p. ej., gentamicina) y múltiples AINE o a dosis altas [véase Advertencias y precauciones (7.1.7)].

La administración concomitante de tenofovir DF y didanosina debe realizarse con precaución, y se debe controlar rigurosamente a los pacientes que reciben esta asociación, a fin de detectar reacciones adversas asociadas a la didanosina. La didanosina deberá suspenderse en los pacientes que presenten reacciones adversas relacionadas con este fármaco [véanse en la tabla 5 las recomendaciones de ajuste de la posología de la didanosina]. Se ha observado supresión de los recuentos de linfocitos CD4+ en los pacientes que recibieron tenofovir DF con 400 mg de didanosina diariamente.

Se ha demostrado que darunavir con ritonavir y la asociación de lopinavir y ritonavir aumentan las concentraciones de tenofovir. El tenofovir DF es un sustrato de los transportadores de la glucoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). Cuando el tenofovir DF se administra concomitantemente con un inhibidor de estos transportadores, puede observarse un aumento de la absorción. Se debe vigilar la presencia de reacciones adversas asociadas al tenofovir en los pacientes que reciben darunavir con ritonavir y ATRIPLA®, o la asociación de lopinavir y ritonavir con ATRIPLA®. La administración de ATRIPLA® deberá suspenderse en los pacientes que presenten reacciones adversas relacionadas con el tenofovir (véase la tabla 5).

No se recomienda la administración concomitante de atazanavir con ATRIPLA®, ya que se ha comprobado que la coadministración de atazanavir con efavirenz o tenofovir DF disminuye las concentraciones plasmáticas de atazanavir. Asimismo, se ha demostrado que el atazanavir aumenta las concentraciones de tenofovir. No hay información suficiente para respaldar las recomendaciones de posología de atazanavir o de la asociación de atazanavir y ritonavir en asociación con ATRIPLA® (véase la tabla 5).

7.2.3 Efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato

En la tabla 5 se resume otra información farmacológica importante para ATRIPLA®. Las interacciones farmacológicas descritas se basan en estudios realizados con efavirenz, emtricitabina o tenofovir DF como fármacos individuales o son posibles interacciones farmacológicas. No se ha realizado ningún estudio de interacción farmacológica con ATRIPLA® (véase la información farmacocinética en Farmacología clínica (3.2.2), tablas 1 a 4). En las tablas se incluyen las interacciones posiblemente significativas, pero no es un listado exhaustivo.

Tabla 5 Interacciones farmacológicas establecidas y otras posiblemente significativas^a: Puede recomendarse la modificación de la dosis o del régimen según los estudios de interacción farmacológica o las interacciones previstas

Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
Antiviricos para el VIH		

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAP N.º 9557

[Handwritten mark]



929

Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
Inhibidor de la proteasa: atazanavir	↓ atazanavir ↑ tenofovir	No se recomienda la administración simultánea de atazanavir con ATRIPLA®. La administración concomitante de atazanavir con efavirenz o tenofovir DF disminuye las concentraciones plasmáticas de atazanavir. Se desconoce el efecto combinado de efavirenz más tenofovir DF sobre las concentraciones plasmáticas de atazanavir. Asimismo, se ha demostrado que el atazanavir aumenta las concentraciones de tenofovir. No hay información suficiente para respaldar las recomendaciones de posología del atazanavir o de la asociación de atazanavir y ritonavir en asociación con ATRIPLA®.
Inhibidor de la proteasa: fosamprenavir cálcico	↓ amprenavir	Fosamprenavir (no reforzado): No se han establecido las dosis adecuadas de fosamprenavir y ATRIPLA® en lo que respecta a la inocuidad y la eficacia. Fosamprenavir/ritonavir: Si ATRIPLA® se administra con la asociación de fosamprenavir y ritonavir una vez al día, se recomiendan 100 mg/día (300 mg en total) adicionales de ritonavir. No se requiere ningún cambio de la dosis de ritonavir si ATRIPLA® se administra con fosamprenavir más ritonavir dos veces al día.
Inhibidor de la proteasa: indinavir	↓ indinavir	Se desconoce la dosis óptima de indinavir, administrado en asociación con efavirenz. El aumento de la dosis de indinavir a 1000 mg cada ocho horas no compensa el aumento del metabolismo del indinavir debido al efavirenz.
Inhibidor de la proteasa: lopinavir/ritonavir	↓ lopinavir ↑ tenofovir	No administrar lopinavir/ritonavir una vez al día. Se recomienda aumentar la dosis de lopinavir/ritonavir para todos los pacientes cuando se administra concomitantemente con efavirenz. Se debe consultar la ficha técnica de lopinavir/ritonavir para obtener orientación sobre la administración concomitante con efavirenz o pautas que contengan tenofovir como, por ejemplo, ATRIPLA®. Se debe vigilar la ocurrencia de reacciones adversas asociadas al tenofovir en los pacientes.

GADOP S.A.
GUSTAVO H. GUSTINI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOP S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 2657


Gre



929

Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
Inhibidor de la proteasa: ritonavir	↑ ritonavir ↑ efavirenz	Al administrar 500 mg de ritonavir cada 12 horas simultáneamente con 600 mg de efavirenz una vez al día, la asociación guardó relación con una frecuencia más alta de reacciones adversas clínicas (p. ej., mareos, náuseas, parestesia) y anomalías de laboratorio (aumento de las enzimas hepáticas). Se recomienda la vigilancia de las enzimas hepáticas si ATRIPLA® se usa en asociación con ritonavir.
Inhibidor de la proteasa: saquinavir	↓ saquinavir	No se han establecido las dosis adecuadas para la asociación de efavirenz y saquinavir/ritonavir con respecto a su seguridad y eficacia.
Antagonista del correceptor CCR5: maraviroc	↓ maraviroc	El efavirenz disminuye la concentración plasmática de maraviroc. Se debe consultar la ficha técnica completa de maraviroc para obtener orientación sobre la administración concomitante con ATRIPLA®.
INNRT: didanosina	↑ didanosina	La administración concomitante de ATRIPLA® y didanosina debe realizarse con precaución, y se debe vigilar rigurosamente a los pacientes que reciben esta asociación, a fin de detectar reacciones adversas asociadas a la didanosina, como pancreatitis, acidosis láctica y neuropatía. Se recomienda reducir la dosis de didanosina cuando se administra concomitantemente con tenofovir DF. Para obtener información adicional sobre la administración concomitante con medicamentos que contengan tenofovir DF, consulte la ficha técnica de la didanosina.
INNRT: Otros INNRT	↑ o ↓ efavirenz y/o INNRT	La combinación de dos INNRT no ha demostrado ser beneficiosa. ATRIPLA® contiene efavirenz y no debe administrarse concomitantemente con otros INNRT.
Inhibidor de la transferencia de las cadenas de la integrasa: raltegravir	↓ raltegravir	El efavirenz reduce las concentraciones plasmáticas del raltegravir. No se ha evaluado directamente la significancia clínica de esta interacción.
<i>Antivirales para la hepatitis C</i>		
Inhibidor de la proteasa: boceprevir	↓ boceprevir	Las concentraciones mínimas plasmáticas del boceprevir disminuyeron cuando boceprevir se administró concomitantemente con efavirenz, lo que causó una pérdida del efecto terapéutico. Debe evitarse esta asociación.


 GAZDOR S.A.
 APODERADO
 D.N.I. 13.653.713



 GAZDOR S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. Nº 265/

A



Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
Inhibidor de la proteasa: telaprevir	↓ telaprevir ↓ efavirenz	La administración concomitante de telaprevir y efavirenz produjo disminuciones en las exposiciones en estado estacionario a telaprevir y efavirenz.
<i>Otros fármacos</i>		
Anticoagulante: warfarina	↑ o ↓ warfarina	Posible aumento o disminución de las concentraciones plasmáticas y los efectos por el efavirenz.
Anticonvulsivos: carbamacepina fenitoína fenobarbital	↓ carbamacepina ↓ efavirenz ↓ anticonvulsivo ↓ efavirenz	No hay datos suficientes para hacer una recomendación de dosis de ATRIPLA®. Deberá emplearse un tratamiento anticonvulsivo diferente. Posibilidad de disminución de las concentraciones plasmáticas del anticonvulsivo, del efavirenz o de ambos; debe efectuarse una vigilancia periódica de las concentraciones plasmáticas del anticonvulsivo.
Antidepresivos: bupropión sertralina	↓ bupropión ↓ sertralina	Se cree que el efecto del efavirenz sobre la exposición del bupropión se debe a la inducción del metabolismo del bupropión. Los aumentos de la dosis de bupropión deben guiarse por la respuesta clínica, aunque no se debe superar su dosis máxima recomendada. Los aumentos de la dosis de sertralina deben guiarse por la respuesta clínica.
Antimicóticos: itraconazol ketoconazol posaconazol	↓ itraconazol ↓ hidroxitraconazol ↓ ketoconazol ↓ posaconazol	Como no puede hacerse ninguna recomendación de la dosis de itraconazol, debe plantearse un tratamiento antimicótico diferente. No se han efectuado estudios de interacción farmacológica con ATRIPLA® y el ketoconazol. El efavirenz tiene la posibilidad de reducir las concentraciones plasmáticas de ketoconazol. Se debe evitar el uso concomitante, a menos que el beneficio supere los riesgos.
Antiinfecciosos: claritromicina	↓ claritromicina ↑ metabolito 14-OH	Se desconoce la significación clínica. En voluntarios no infectados, el 46 % presentó erupción cutánea mientras recibía efavirenz y claritromicina. No se recomienda ningún ajuste de la dosis cuando ATRIPLA® se administra con claritromicina. Deberá valorarse la administración de fármacos diferentes a la claritromicina, como la azitromicina. No se han estudiado otros macrólidos, como la eritromicina, en asociación con ATRIPLA®.

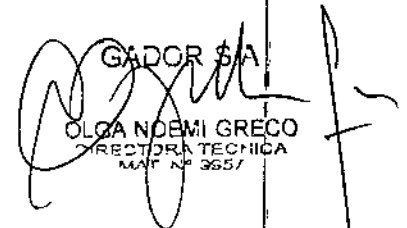

 SANDOR S.A.
 GUSTAVO H. GUTU
 APODERADO
 D.N.I. 13.653.713


 SANDOR S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TECNICA
 MAT N° 3551

Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
Antimicobacterianos: rifabutina rifampicina	↓ rifabutina ↓ efavirenz	Aumentar la dosis diaria de rifabutina en un 50 %. Debe valorarse la duplicación de la dosis de rifabutina en las pautas en las que se administra este fármaco dos o tres veces por semana. Si ATRIPLA® se administra concomitantemente con rifampicina a los pacientes con un peso corporal superior o igual a 50 kg, se recomienda una dosis adicional de efavirenz de 200 mg/día.
Antipalúdicos: arteméter lumefantrina	↓ arteméter ↓ dihidroartemisinina ↓ lumefantrina	El arteméter y/o la lumefantrina deben usarse con precaución con ATRIPLA® porque una disminución de las concentraciones del arteméter, la dihidroartemisinina (metabolito activo del arteméter) y/o la lumefantrina pueden causar una disminución de la eficacia antipalúdica del arteméter y/o de la lumefantrina.
Bloqueantes de los canales de calcio: diltiazem Otros (p. ej., felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo)	↓ diltiazem ↓ desacetildiltiazem ↓ N-monodesmetildiltiazem ↓ bloqueante de los canales de calcio	Los ajustes de la dosis de diltiazem deben guiarse por la respuesta clínica (consúltase la ficha técnica del diltiazem). No es necesario ningún ajuste de la dosis de ATRIPLA® si se administra concomitantemente con diltiazem. No se dispone de información sobre las posibles interacciones del efavirenz con otros bloqueantes de los canales de calcio que son sustratos de CYP3A. Existe la posibilidad de disminución de las concentraciones plasmáticas del bloqueante de los canales de calcio. Los ajustes de la dosis deben guiarse por la respuesta clínica (consúltase la ficha técnica del bloqueante de los canales de calcio).
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: atorvastatina pravastatina simvastatina	↓ atorvastatina ↓ pravastatina ↓ simvastatina	Disminución de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, pravastatina y simvastatina con efavirenz. Debe consultarse la ficha técnica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa para tener una orientación sobre la individualización de la dosis.

GADOR S.A.

 GUSTAVO H. OSTUNI
 APODERADO
 D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.

 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAF Nº 3657

A



9 29 5

Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
<p>Anticonceptivos hormonales:</p> <p>Por vía oral: etinilestradiol/ norgestimato</p> <p>Por implante: etonogestrel</p>	<p>↓ metabolitos activos del norgestimato</p> <p>↓ etonogestrel</p>	<p>Debe usarse un método anticonceptivo de barrera fiable además de los anticonceptivos hormonales. El efavirenz no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones de etinilestradiol; sin embarazo, las concentraciones de progestágenos (norelgestromina y levonorgestrel) estuvieron marcadamente disminuidas. No se observó ningún efecto del etinilestradiol/norgestimato sobre las concentraciones plasmáticas de efavirenz.</p> <p>Debe usarse un método anticonceptivo de barrera fiable además de los anticonceptivos hormonales. No se ha estudiado la interacción entre el etonogestrel y el efavirenz. Puede esperarse una disminución de la exposición al etonogestrel. Ha habido informes posteriores a la comercialización de fracaso anticonceptivo con el etonogestrel en pacientes expuestas al efavirenz.</p>
<p>Inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y otros metabolizados por el CYP3A</p>	<p>↓ inmunosupresor</p>	<p>Puede esperarse una disminución de la exposición al inmunosupresor a causa de la inducción del CYP3A por el efavirenz. No se prevé que estos inmunosupresores afecten la exposición al efavirenz. Puede ser necesario ajustar la dosis del inmunosupresor. Se recomienda una vigilancia rigurosa de las concentraciones del inmunosupresor por lo menos durante dos semanas (hasta que se alcancen concentraciones estables) al iniciar o interrumpir el tratamiento con ATRIPLA®.</p>
<p>Analgésicos narcóticos: metadona</p>	<p>↓ metadona</p>	<p>La administración concomitante de efavirenz en pacientes infectados por el VIH-1 con antecedentes de consumo de drogas inyectables produjo una disminución de las concentraciones plasmáticas de metadona y signos de abstinencia de los opiáceos. La dosis de metadona aumentó una media del 22 % para aliviar los síntomas de abstinencia. Se deben vigilar los signos de abstinencia en los pacientes y se debe aumentar la dosis de metadona, según se precise para aliviar los síntomas de abstinencia.</p>

a. Esta tabla no es exhaustiva.

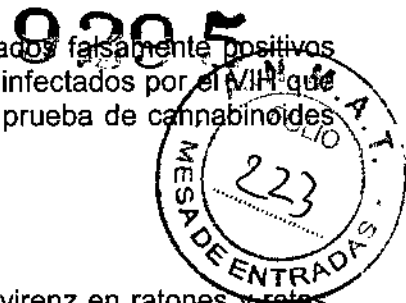
7.2.4 Interferencia de efavirenz con los análisis

Interacción con la prueba de cannabinoides: El efavirenz no se une a los receptores de los


 GUSTAVO H. OSTUNI
 APODERADO
 D.N.I. 13.653.713


 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. Nº 9657

cannabinoides. En algunos análisis de detección se han notificado resultados falsamente positivos de las pruebas de cannabinoides en la orina en pacientes infectados y no infectados por el VIH que recibían efavirenz. Se recomienda obtener un análisis confirmatorio en la prueba de cannabinoides con un método más específico.



7.3 Toxicología no clínica

7.3.1 Carcinogénesis, mutagénesis, trastorno 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 300 mg/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 ningún aumento de la incidencia de tumores con respecto a los valores de referencia. En los estudios en los que las ratas recibieron efavirenz, a dosis de 0, 25, 50 o 100 mg/kg al día durante dos años, no se observó ningún aumento de la incidencia de tumores con respecto a los valores de referencia. La exposición sistémica (según el AUC) en los ratones fue de aproximadamente 1,7 veces la de los seres humanos que recibieron la dosis de 600 mg/día. La exposición en las 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 mutágena ni clastogénica en un grupo de estudios *in vitro* e *in vivo*. Estos consistieron en análisis de mutación bacteriana en *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 la 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. A consecuencia de la rápida depuración del efavirenz en las 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 con emtricitabina, no se observó ningún aumento de la incidencia tumoral relacionado con el fármaco en ratones que recibieron dosis de hasta 750 mg/kg al día (26 veces la exposición sistémica en los seres humanos con la dosis terapéutica de 200 mg/día) ni en ratas, con dosis de hasta 600 mg/día (31 veces la exposición sistémica en los seres humanos con la dosis terapéutica).

La emtricitabina no fue genotóxica en la prueba bacteriana de mutación inversa (prueba de Ames), la prueba de linfoma en ratones ni en los análisis de micronúcleos en ratones.

La emtricitabina no afectó a la fertilidad en ratas macho, con exposiciones (AUC) aproximadamente 140 veces superiores, ni en ratones macho y hembra, con exposiciones (AUC) aproximadamente 60 veces superiores a las exposiciones en los seres humanos, con la dosis recomendada de 200 mg diarios. La fertilidad fue normal en las crías de los ratones expuestos diariamente desde antes del nacimiento (exposición intrauterina) hasta la maduración sexual, con exposiciones diarias (AUC) aproximadamente 60 veces superiores a las exposiciones en los seres humanos, con la dosis diaria recomendada de 200 mg.

Tenofovir disoproxil fumarato: Los estudios a largo plazo de la carcinogénesis oral del tenofovir DF en ratas y ratones se llevaron a cabo con exposiciones de hasta aproximadamente 16 veces (ratones) y 5 veces (ratas) superiores a las observadas en los seres humanos con la dosis terapéutica para la infección por el VIH-1. Con las dosis altas en ratones hembra, aumentaron los


GUSTAVO M. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
SECRETARIA TECNICA
MAT. N.º 3557

adenomas hepáticos con exposiciones de hasta 16 veces las de los seres humanos. En las ratas, el estudio arrojó resultados carcinogénicos negativos con exposiciones de hasta 5 veces las observadas en los seres humanos con la dosis terapéutica.

El tenofovir DF fue mutagénico en la prueba de linfoma en ratones *in vitro* y dio un resultado negativo en la prueba de mutagénesis bacteriana *in vitro* (prueba de Ames). En un estudio de micronúcleos en ratones *in vivo*, el tenofovir DF resultó negativo cuando se administró a ratones macho.

No hubo efectos en la fertilidad, la capacidad de apareamiento ni el desarrollo embrionario temprano cuando se administró tenofovir DF a ratas macho, con una dosis equivalente a 10 veces la dosis en los seres humanos, de acuerdo con las comparaciones de la superficie corporal en los 28 días previos al apareamiento, y a ratas hembra desde los 15 días previos al apareamiento hasta el séptimo día de gestación. Sin embargo, hubo una alteración del ciclo estral en las ratas hembra.

7.3.2 Toxicología o farmacología en animales

Efavirenz: Se observaron convulsiones no sostenidas en seis de los veinte monos que recibieron efavirenz a dosis que produjeron valores plasmáticos del AUC de 4 a 13 veces superiores a las de los seres humanos que recibieron la dosis recomendada.

Tenofovir disoproxil fumarato: El tenofovir y el tenofovir DF administrados a ratas, perros y monos en estudios toxicológicos con exposiciones (según el AUC) superiores o iguales a seis 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 la 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 desconocen los mecanismos subyacentes de la toxicidad ósea.

Se observaron 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 AUC) de 2 a 20 veces superiores a las observadas en los seres humanos. Se desconoce la relación de las anomalías renales, en especial de la fosfaturia, con la toxicidad ósea.

7.4 Uso en poblaciones específicas

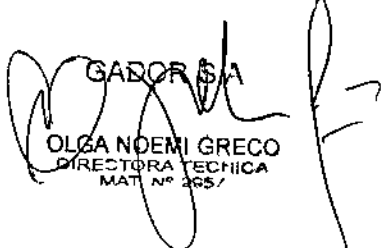
7.4.1 Embarazo

Categoría D del embarazo [véase *Advertencias y precauciones (7.1.8)*].

Registro de embarazos con antirretrovirales: A fin de monitorear los resultados fetales de las mujeres embarazadas expuestas a ATRIPLA®, se ha establecido un registro de embarazos con antirretrovirales (*Antiretroviral Pregnancy Registry, APR*). Se recomienda a los médicos que registren a las pacientes en el sitio web: www.apregistry.com, o que lo comuniquen llamando al +54 11 4858 9000 (extensión 229) o enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com.ar.

Efavirenz: Hasta julio de 2010, el APR ha recibido informes prospectivos de 792 embarazos con exposiciones a regímenes con efavirenz, casi todos ellos con exposición en el primer trimestre (718 embarazos). Se produjeron anomalías congénitas en 17 de los 604 nacimientos vivos (exposición en el primer trimestre) y en 2 de los 69 nacimientos vivos (exposición en el segundo/tercer trimestre). Una de estas anomalías notificadas prospectivamente con la exposición en el primer trimestre fue una anomalía congénita del tubo neural. También se notificó prospectivamente un caso de anoftalmia con la exposición en el primer trimestre a efavirenz; sin embargo, este caso incluyó hendiduras faciales oblicuas graves y banda amniótica, una asociación conocida con la anoftalmia. Se han notificado seis informes retrospectivos con hallazgos coherentes con las anomalías congénitas del tubo neural, incluido meningomielocelo. Todas las madres estuvieron expuestas a regímenes con efavirenz durante el primer trimestre. Pese a que no se ha establecido la


GADOR S.A.
SUCURSAL BUENOS AIRES
CALLE ROSARIO 1000
B.N.I. 13 653.713

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 2657

relación causal de estos eventos con el uso de efavirenz, se han observado anomalías parecidas en los estudios preclínicos de efavirenz.

Datos en animales

Los efectos del efavirenz en el desarrollo embriofetal se han analizado en tres especies no clínicas (macacos de Java, ratas y conejos). En los monos, se administraron 60 mg/kg/día de efavirenz a las hembras preñadas durante la gestación (días 20 a 150 de gestación). Las exposiciones farmacológicas sistémicas maternas (AUC) fueron 1,3 veces la exposición en los seres humanos con la dosis clínica recomendada (600 mg/día), con concentraciones farmacológicas venosas umbilicales fetales de aproximadamente 0,7 veces los valores maternos. Tres de los 20 fetos/crias presentaron una o más malformaciones; no hubo ningún feto o cría con malformaciones nacido de madres procedentes del grupo de placebo. Las malformaciones que se produjeron en estos tres fetos de mono incluyeron anencefalia y anoftalmia unilateral en un feto, microftalmia en el segundo feto y hendidura del paladar en el tercer feto. No se estableció ninguna NOAEL (dosis máxima sin efecto adverso observado) para este estudio porque únicamente se evaluó una dosis. En las ratas, efavirenz se administró durante la organogénesis (días 7 a 18 de la gestación) o desde el día 7 de la gestación hasta el día 21 de lactación con dosis de 50, 100 o 200 mg/kg/día. La administración de 200 mg/kg/día en ratas se asoció a un aumento en la incidencia de reabsorciones precoces, y las dosis de 100 mg/kg/día o superiores se asociaron a mortalidad neonatal precoz. El AUC en la NOAEL (50 mg/kg/día) en este estudio de ratas fue 0,1 veces la de los seres humanos con la dosis clínica recomendada. La concentración farmacológica en la leche el día 10 de la lactación fue aproximadamente 8 veces superior a la del plasma materno. En conejas preñadas, el efavirenz no fue ni embriofetal ni teratogénico cuando se administró en dosis de 25, 50 y 75 mg/kg/día durante el periodo de la organogénesis (días 6 a 18 de la gestación). El AUC en la NOAEL (75 mg/kg/día) en los conejos fue 0,4 veces la de los humanos con la dosis clínica recomendada.

7.4.2 Lactancia

Se recomienda que las madres infectadas por el VIH-1 no amamenten a sus hijos a fin de evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH-1. Los estudios en humanos han demostrado que efavirenz, tenofovir y emtricitabina se excretan en la leche materna. Dado que se desconocen los riesgos de una exposición baja al efavirenz, la emtricitabina y el tenofovir en los lactantes, y debido a la posibilidad de transmisión del VIH-1, **se debe indicar a las madres que no amamenten si están recibiendo ATRIPLA®.**

Emtricitabina

Las muestras de leche materna obtenidas de cinco madres infectadas por el VIH-1 muestran que la emtricitabina se excreta en la leche materna. Los lactantes cuyas madres estén recibiendo tratamiento con emtricitabina pueden correr el riesgo de desarrollar resistencia viral a la emtricitabina. Se desconocen otros riesgos asociados con la emtricitabina en los lactantes amamantados por madres que reciben tratamiento con emtricitabina.

Tenofovir disoproxil fumarato

Las muestras de leche materna obtenidas de cinco madres infectadas por el VIH-1 muestran que el tenofovir se excreta en la leche materna. Se desconocen los riesgos asociados con el tenofovir, incluso el riesgo de desarrollar resistencia viral al tenofovir, en los lactantes amamantados por madres que reciben tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato.

7.4.3 **Uso pediátrico** ATRIPLA® debe administrarse solamente a pacientes pediátricos de 12 años o mayores con un peso corporal superior o igual a 40 kg. Debido a que ATRIPLA® es un comprimido de asociación en dosis fijas, no pueden realizarse los ajustes de dosis recomendados para los pacientes menores de 12 años para cada componente individual al administrar ATRIPLA® [véanse *Advertencias y precauciones (7.1.9, 7.1.11), Reacciones adversas (9.1) y Farmacología clínica (3.2.2)*].



920


GADOP S.A.
GUSTAVO GRECO
APODLTADO
D.N.I. 13.653.713


GADOP S.A.
NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 4567

7.4.4 Empleo en geriatría

En los estudios clínicos de efavirenz, emtricitabina o tenofovir DF no se incluyó un número suficiente de pacientes de 65 años de edad o mayores como para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para los pacientes ancianos debe ser cautelosa y se debe tener en cuenta la mayor frecuencia de disminución de las funciones cardíaca, renal o hepática, y las enfermedades concomitantes u otros tratamientos con fármacos.

7.4.5 Disfunción renal

Dado que ATRIPLA® es una asociación en dosis fijas, no deberá recetarse a los pacientes que precisan un ajuste de la dosificación como, por ejemplo, los que sufren una disfunción renal moderada o grave (depuración de creatinina estimada inferior a 50 ml/min) [véase *Advertencias y precauciones (7.1.7)*].

7.4.6 Disfunción hepática

ATRIPLA® no está recomendado para pacientes con disfunción hepática moderada o grave porque no hay datos suficientes para determinar una dosis adecuada. Los pacientes con disfunción hepática leve pueden recibir tratamiento con ATRIPLA® a la dosis aprobada. Debido al extenso metabolismo del efavirenz mediado por el citocromo P450 y a la limitada experiencia clínica en los pacientes con disfunción hepática, debe tenerse precaución al administrar ATRIPLA® a estos pacientes [véase *Advertencias y precauciones (7.1.10)* y *Farmacología clínica (3.2.2)*].

8. ESTUDIOS CLÍNICOS

El estudio clínico 934 respalda el uso de los comprimidos de ATRIPLA® en los pacientes infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo con antirretrovirales. Puede encontrarse información adicional en respaldo del uso de ATRIPLA® en los pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales en la ficha técnica de VIREAD® (tenofovir DF).

En el estudio clínico 073 se presenta la experiencia clínica en pacientes con supresión virológica estable y sin antecedentes de fracaso virológico que cambiaron su tratamiento vigente en ese entonces por ATRIPLA®. En los pacientes con tratamiento previo con antirretrovirales, el uso de los comprimidos de ATRIPLA® también puede plantearse en aquellos con cepas del VIH-1 que se espera que sean sensibles a los componentes de ATRIPLA®, según la evaluación de la historia de tratamientos recibidos o mediante pruebas genotípicas o fenotípicas [véase *Microbiología (3.2.3)*].

Estudio 934: Se notifican los datos obtenidos hasta la semana 144 en el estudio 934, un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y con control activo, en el que se comparó emtricitabina + tenofovir DF en asociación con efavirenz, frente a la asociación en dosis fijas de zidovudina y lamivudina en asociación con efavirenz, en 511 pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales. Desde la semana 96 hasta la semana 144 del estudio, los pacientes recibieron una asociación en dosis fijas de emtricitabina y tenofovir DF con efavirenz, en lugar de emtricitabina + tenofovir DF con efavirenz. Los pacientes tenían una media de edad de 38 años (intervalo de 18 a 80 años), el 86 % era varón; el 59 %, era de raza blanca, y el 23 % era de raza negra. El recuento medio inicial de linfocitos CD4+ fue de 245 linfocitos/mm³ (intervalo de 2 a 1191), y la mediana del ARN del VIH-1 inicial en el plasma fue de 5,01 log₁₀ copias/ml (intervalo de 3,56 a 6,54). Los pacientes se estratificaron según el recuento inicial de linfocitos CD4+ (< o ≥200 linfocitos/mm³); el 41 % tenía recuentos de linfocitos CD4+ <200 linfocitos/mm³. El 51 % de los pacientes tenía cargas virales iniciales >100 000 copias/ml. En la tabla 6 se presentan los resultados del tratamiento después de 48 y de 144 semanas en los pacientes que no presentaban resistencia al efavirenz al inicio (N = 487).


 GADOP S.A.
 GUSTAVO H. COSTANTINI
 APODERADO
 D.N.I. 13.653.713

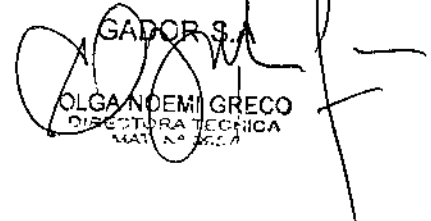

 GADOP S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 22.222



Tabla 6 Resultados del tratamiento asignado aleatoriamente en las semanas 48 y 144 (estudio 934)

Resultados	En la semana 48		En la semana 144	
	FTC + TDF +EFV (N = 244)	AZT/3TC +EFV (N = 243)	FTC + TDF +EFV (N = 227) ^a	AZT/3TC +EFV (N = 229) ^a
Sensibles al tratamiento ^b	84 %	73 %	71 %	58 %
Fracaso virológico ^c	2 %	4 %	3 %	6 %
Rebote	1 %	3 %	2 %	5 %
Nunca se suprimió	0 %	0 %	0 %	0 %
Cambio en la pauta antirretroviral	1 %	1 %	1 %	1 %
Fallecidos	<1 %	1 %	1 %	1 %
Se suspendió debido a una reacción adversa	4 %	9 %	5 %	12 %
Se suspendió por otros motivos ^d	10 %	14 %	20 %	22 %

- a. Se excluyó del análisis a los pacientes que respondieron al tratamiento en la semana 48 o en la semana 96 (ARN del VIH-1 <400 copias/ml), pero que no dieron su consentimiento para continuar el estudio después de la semana 48 o de la semana 96.
- b. Los pacientes lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 confirmado <400 copias/ml hasta las semanas 48 y 144.
- c. Incluye: rebrote vírico confirmado y fracaso en lograr <400 copias/ml confirmadas del ARN del VIH-1 hasta las semanas 48 y 144.
- d. Incluye los pacientes perdidos en el seguimiento, la retirada o el abandono del paciente, el incumplimiento del protocolo y otros motivos.

Hasta la semana 48, el 84 % de los pacientes del grupo tratado con emtricitabina + tenofovir DF y el 73 % de los pacientes tratados con la asociación de zidovudina y lamivudina lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 <400 copias/ml (71 % y 58 %, respectivamente, hasta la semana 144). En este estudio abierto, la diferencia en la proporción de pacientes que lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 <400 copias/ml después de 48 semanas de tratamiento se debe principalmente a un mayor número de suspensiones del tratamiento por eventos adversos y otros motivos en el grupo tratado con zidovudina y lamivudina. Además, el 80 % de los pacientes del grupo tratado con emtricitabina + tenofovir DF y el 70 % de los pacientes del grupo tratado con la asociación de zidovudina y lamivudina lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 <50 copias/ml hasta la semana 48 (64 % y 56 %, respectivamente, hasta la semana 144). En la semana 48, el aumento medio con respecto a los valores iniciales del recuento de linfocitos CD4⁺ fue de 190 linfocitos/mm³ en el grupo tratado con emtricitabina + tenofovir DF, y de 158 linfocitos/mm³ en el grupo que recibió la asociación de zidovudina y lamivudina (312 y 271 linfocitos/mm³, respectivamente, en la semana 144).

A las 48 semanas, 7 pacientes del grupo tratado con emtricitabina + tenofovir DF y 5 pacientes del grupo tratado con la asociación de zidovudina y lamivudina presentaron una nueva reacción de clase C, según el código de los CDC (10 y 6 pacientes, respectivamente, hasta la semana 144).

Estudio 073: El estudio 073 fue un estudio clínico abierto y con asignación aleatoria, de 48 semanas de duración, en pacientes con supresión virológica estable que recibían tratamiento antirretroviral

[Firma]
GADOR SA.
CARLOS H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

[Firma]
GADOR SA
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT N° 2807

asociado, que incluía al menos dos inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INRT) administrados en asociación con un inhibidor de la proteasa (con o sin ritonavir) o un inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa (INNRT). Para poder inscribirse en dicho estudio, los pacientes debían haber presentado un ARN del VIH <200 copias/ml con su tratamiento antirretroviral vigente en ese momento durante por lo menos 12 semanas antes de la entrada en el estudio, sin sustituciones conocidas del VIH-1 que confiriesen resistencia a los componentes de ATRIPLA® ni antecedentes de fracaso virológico.

El estudio comparó la eficacia de cambiar a un tratamiento con ATRIPLA® o de continuar con la pauta antirretroviral original. Se asignó aleatoriamente a los pacientes, en una proporción de 2:1, para cambiar a ATRIPLA® (N = 203) o continuar en su pauta original (N = 97). Los pacientes tenían una media de edad de 43 años (intervalo de 22 a 73 años); el 88 % era varón, el 68 % era de raza blanca, el 29 % era de raza negra o afroamericana, y el 3 % de otras razas. Al inicio, la mediana del recuento de linfocitos CD4+ fue de 516 linfocitos/mm³ y el 96 % tenía ARN del VIH-1 <50 copias/ml. La mediana del tiempo desde el inicio del tratamiento antirretroviral fue de tres años, y el 88 % de los pacientes estaba recibiendo su primera pauta antirretroviral al momento de su entrada al estudio. En la semana 48, el 89 % de los pacientes que cambiaron a ATRIPLA® mantuvieron <200 copias de ARN del VIH/ml, y el 87 % de los pacientes, <50 copias de ARN del VIH/ml, en comparación con el 88 % y el 85 %, respectivamente, que continuaron en su pauta original; esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En ninguno de los grupos de tratamiento se observó ningún cambio en los recuentos de linfocitos CD4+ entre el inicio y la semana 48.

9. REACCIONES ADVERSAS

Efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato: en otros apartados de la ficha técnica se tratan las siguientes reacciones adversas:

- Acidosis láctica o hepatomegalia grave con esteatosis [véase Advertencias y precauciones (7.1.1)].
- Exacerbaciones agudas y graves de la hepatitis B [véase Advertencias y precauciones (7.1.2)].
- Síntomas psiquiátricos [véase Advertencias y precauciones (7.1.5)].
- Síntomas del sistema nervioso [véase Advertencias y precauciones (7.1.6).]
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal [véase Advertencias y precauciones (7.1.7)].
- Erupción cutánea [véase Advertencias y precauciones (7.1.9)].
- Hepatotoxicidad [véase Advertencias y precauciones (7.1.10).]
- Efectos óseos del tenofovir DF [véase Advertencias y precauciones (7.1.11)].
- Síndrome de reconstitución inmunitaria [véase Advertencias y precauciones (7.1.13)].
- Interacciones farmacológicas [véase Contraindicaciones (6.2), Advertencias y precauciones (7.1.3) e Interacciones farmacológicas (7.2)].

Si se desea información adicional acerca de la seguridad de STOCRIN® (efavirenz) EMTRIVA® (emtricitabina) o VIREAD® (tenofovir DF) en asociación con otros antirretrovirales, consúltese la ficha técnica de estos productos.

9.1 Reacciones adversas de la experiencia de los ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones

GADOP S.A.
GUSTAVO H. OSTI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOP S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9951



adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Estudios clínicos en pacientes adultos

Estudio 934

El estudio 934 fue un estudio de diseño abierto y controlado con fármaco activo, en el que 511 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo recibieron emtricitabina + tenofovir DF administrados en asociación con efavirenz (N = 257), o la asociación de zidovudina y lamivudina, en asociación con efavirenz (N = 254).

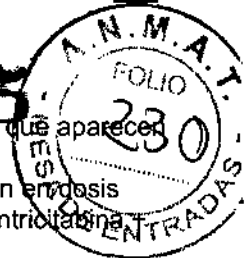
Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia superior o igual al 10 %, cualquier intensidad) que se produjeron en el estudio 934 fueron diarrea, náuseas, fatiga, cefalea, mareos, depresión, insomnio, sueños anormales y erupción cutánea. Por lo general, las reacciones adversas observadas en este estudio fueron coherentes con las observadas en estudios anteriores de los componentes por separado (tabla 7).

Tabla 7 Reacciones adversas seleccionadas que aparecen con el tratamiento^a (grados 2-4), notificadas en ≥ 5 % de cualquier grupo de tratamiento del estudio 934 (0 a 144 semanas)

	FTC + TDF + EFV ^b	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254
Trastorno digestivo		
Diarrea	9 %	5 %
Náuseas	9 %	7 %
Vómitos	2 %	5 %
Trastornos generales y afección en el lugar de la administración		
Fatiga	9 %	8 %
Infecciones e infestaciones		
Sinusitis	8 %	4 %
Infecciones de las vías respiratorias altas	8 %	5 %
Nasofaringitis	5 %	3 %
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	6 %	5 %
Mareos	8 %	7 %
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	5 %	4 %
Depresión	9 %	7 %
Insomnio	5 %	7 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupciones ^c	7 %	9 %

GADOP S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOP S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
M.C.T. N° 2957



- a. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los acontecimientos adversos que aparecen con el tratamiento, con independencia de la relación con el fármaco del estudio.
- b. Desde la semana 96 hasta la semana 144 del estudio, los pacientes recibieron una asociación en dosis fijas de emtricitabina y tenofovir DF, administrada en asociación con efavirenz, en lugar de emtricitabina y tenofovir DF con efavirenz.
- c. Las erupciones consisten en erupciones cutáneas, erupciones exfoliativas, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica y erupción vesicular.

Estudio 073

En el estudio 073, se asignó aleatoriamente a los pacientes con supresión virológica estable, en tratamiento antirretroviral y sin antecedentes de fracaso virológico, para que recibieran ATRIPLA® o permanecieran en su pauta de tratamiento inicial. Por lo general, las reacciones adversas observadas en el estudio 073 fueron coherentes con las observadas en el estudio 934 y con las observadas con los componentes individuales de ATRIPLA® cuando cada uno de ellos se administró en asociación con otros antirretrovirales.

Efavirenz, emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato

Además de las reacciones adversas observadas en los estudios 934 y 073, se observaron las siguientes reacciones adversas en los ensayos clínicos de efavirenz, emtricitabina o tenofovir DF en asociación con otros antirretrovirales.

Efavirenz: Las reacciones adversas más significativas observadas en los pacientes tratados con efavirenz son los síntomas del sistema nervioso [véase *Advertencias y precauciones (7.1.6)*], los síntomas psiquiátricos [véase *Advertencias y precauciones (7.1.5)*] y las erupciones cutáneas [véase *Advertencias y precauciones (7.1.9)*].

Las reacciones adversas seleccionadas de intensidad moderada a grave observadas en un 2 % o más de los pacientes tratados con efavirenz en dos ensayos clínicos controlados fueron dolor, alteración de la concentración, sueños anormales, somnolencia, anorexia, dispepsia, dolor abdominal, nerviosismo y prurito.

Se ha descrito también pancreatitis, aunque no se ha establecido una relación de causalidad con el efavirenz. En un número significativamente más alto de pacientes tratados con 600 mg de efavirenz se observaron aumentos asintomáticos de las concentraciones de amilasa sérica, en comparación con los grupos de control.

Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato: Las reacciones que se produjeron en al menos el 5 % de los pacientes con o sin tratamiento previo con antirretrovirales, tratados con emtricitabina o tenofovir DF con otros antirretrovirales en los estudios clínicos, fueron artralgia, aumento de la tos, dispepsia, fiebre, mialgia, dolor, dolor abdominal, dolor lumbar, parestesia, neuropatía periférica (incluidas neuritis periférica y neuropatía), neumonía, rinitis y erupciones cutáneas (incluidas erupción cutánea, prurito, erupción maculopapular, urticaria, erupción vesiculobullosa, erupción pustular y reacción alérgica).

En los pacientes tratados con emtricitabina se ha descrito el cambio en la coloración de la piel con una frecuencia más alta; se manifestó por hiperpigmentación de las palmas de las manos o las plantas de los pies, y generalmente fue leve y asintomática. Se desconocen su mecanismo y su importancia clínica.

Ensayos clínicos en pacientes pediátricos

Efavirenz: La evaluación de las reacciones adversas se basa en tres ensayos clínicos pediátricos en 182 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 de 3 meses a 21 años de edad, que recibieron efavirenz en asociación con otros antirretrovirales durante una mediana de 123 semanas. Por lo general, el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas en estos tres estudios fueron parecidos a los observados en los pacientes adultos, salvo por una mayor incidencia de las erupciones, que se notificaron en el 32 % (59/182) de los pacientes pediátricos, en comparación con el 26 % en los


ADOLFO S. OSTUNI
 APODERADO
 D.N.I. 13.653.713


OLGA NOEMI GRÉCO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N.º 2957

adultos; así como una mayor frecuencia de erupciones de grado 3 o 4, que se notificaron en el 3 % (6/182) de los pacientes pediátricos, en comparación con el 0,9 % en los adultos [véase *Advertencias y precauciones (7.1.9)*]. Para obtener información adicional, consulte la ficha técnica de STOCRIN® (efavirenz).

Emtricitabina: Además de las reacciones adversas notificadas en los adultos, se observaron anemia e hiperpigmentación en el 7 % y el 32 %, respectivamente, de los pacientes pediátricos (edades de entre 3 meses y menos de 18 años) que recibieron tratamiento con emtricitabina en el más grande de los dos estudios pediátricos abiertos no controlados (N = 116). Para obtener información adicional, consulte el prospecto de EMTRIVA® (emtricitabina).

Tenofovir disoproxil fumarato: En un ensayo clínico pediátrico realizado en pacientes de 12 a menos de 18 años de edad, las reacciones adversas observadas en los pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con tenofovir DF fueron coherentes con las reacciones observadas en los estudios clínicos realizados con tenofovir DF en adultos [véase *Advertencias y precauciones (7.1.11)*].

9.2 Anomalías de laboratorio

Efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato: Las anomalías de laboratorio observadas en el estudio 934 (tabla 8) fueron generalmente coherentes con las observadas en estudios anteriores.

Tabla 8 Anomalías de laboratorio significativas notificadas en ≥ 1 % de los pacientes de cualquiera de los grupos de tratamiento del estudio 934 (0 a 144 semanas)

	FTC + TDF + EFV ^a	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254
Cualquier anomalía de laboratorio $\geq 3^{\text{er}}$ grado	30 %	26 %
Colesterol en ayunas (>240 mg/dl)	22 %	24 %
Creatina cinasa (V: >990 U/l) (M: >845 U/l)	9 %	7 %
Amilasa sérica (>175 U/l)	8 %	4 %
Fosfatasa alcalina (>550 U/l)	1 %	0 %
AST (V: >180 U/l) (M: >170 U/l)	3 %	3 %
ALT (V: >215 U/l) (M: >170 U/l)	2 %	3 %
Hemoglobina (<8,0 mg/dl)	0 %	4 %
Hiper glucemia (>250 mg/dl)	2 %	1 %
Hematuria (>75 hematíes/CAR)	3 %	2 %
Glucosuria ($\geq 3+$)	<1 %	1 %
Neutrófilos (<750/mm ³)	3 %	5 %
Triglicéridos en ayunas (>750 mg/dl)	4 %	2 %

a. Desde la semana 96 hasta la semana 144 del estudio, los pacientes recibieron una asociación de emtricitabina y tenofovir DF, administrada en asociación con efavirenz, en lugar de emtricitabina + tenofovir DF con efavirenz.

Las anomalías de laboratorio observadas en el estudio 073 fueron generalmente coherentes con las del estudio 934.

Además de las anomalías de laboratorio descritas en el estudio 934 (tabla 8), se produjeron

S.A.

 APODERADO

 D.N.I. 13.653.713

OLGA NOEMI GRECO

 DIRECTORA TÉCNICA

 MAT. N° 3537

anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 consistentes en aumentos de la bilirrubina (más de 2,5 x el límite superior de la normalidad [LSN]), aumentos de la amilasa pancreática (más de 2,0 x LSN), aumentos o disminuciones de la glucosa sérica (menos de 40 o más de 250 mg/dl) y aumentos de la lipasa sérica (más de 2,0 x LSN), en hasta el 3 % de los pacientes tratados con emtricitabina y tenofovir DF con otros antirretrovirales en ensayos clínicos.

Reacciones adversas hepáticas: En el estudio 934, 19 pacientes tratados con efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF, y 20 pacientes tratados con efavirenz y una asociación de dosis fijas de zidovudina y lamivudina fueron positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B o para los anticuerpos de la hepatitis C. De estos pacientes con infección concomitante, un paciente (1/19) del grupo tratado con efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF presentó aumentos de las transaminasas de más de cinco veces el valor del LSN hasta las 144 semanas. En el grupo que recibió la asociación de dosis fijas de zidovudina y lamivudina, dos pacientes (2/20) presentaron aumentos de las transaminasas de más de cinco veces el LSN hasta las 144 semanas. Ningún paciente con infección concomitante por el VHB, el VHC o por ambos abandonó el estudio debido a trastornos hepatobiliares [véase Advertencias y precauciones (7.1.10)].

9.3 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación del efavirenz, la emtricitabina y el tenofovir DF. Debido a que las reacciones posteriores a la comercialización se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de manera fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Efavirenz:

Trastornos cardíacos

Palpitaciones.

Trastornos del oído y del laberinto

Tinnitus, vértigo.

Trastornos endocrinos

Ginecomastia.

Trastornos oculares

Anomalías de la visión.

Trastornos digestivos

Estreñimiento, malabsorción.

Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración

Astenia.

Trastornos hepatobiliares

Aumento de las enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, hepatitis. Algunos de los informes de insuficiencia hepática posteriores a la comercialización, que 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.

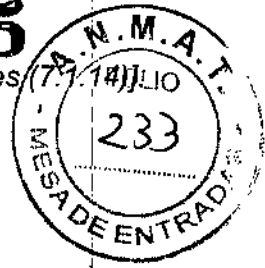
Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones alérgicas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

GADOP S.A.
 APODERADO
 D.N.I. 13.653.713

GADOP S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT N° 3657



Redistribución o acumulación de la grasa corporal [véase Advertencias y precauciones]

Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Artralgia, mialgia, miopatía.

Trastornos del sistema nervioso

Anomalías de la coordinación, ataxia, trastornos cerebelosos de la coordinación y el equilibrio, 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 inmunitario

Reacción alérgica, incluido el 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 la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Rabdomiólisis, osteomalacia (manifestada como dolor óseo y 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 la administración

Astenia.



GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 2957



Las siguientes reacciones adversas, enumeradas bajo los encabezados de sistemas corporales anteriores, pueden producirse a consecuencia de tubulopatía renal proximal: rabdomiólisis, osteomalacia, hipopotasemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia.

10. SOBREDOSIFICACIÓN

Si se produce una sobredosis, se debe vigilar la presencia de signos de toxicidad en el paciente, incluido el monitoreo de las constantes vitales y la observación del estado clínico del paciente; se debe aplicar el tratamiento de apoyo habitual, según sea necesario. Puede administrarse carbón activado para ayudar a la eliminación del efavirenz no absorbido. La hemodiálisis puede eliminar la emtricitabina y el tenofovir DF (consúltese la información detallada a continuación), pero es improbable que elimine significativamente el efavirenz de la sangre.

Efavirenz: Algunos pacientes que han tomado accidentalmente 600 mg dos veces al día han manifestado un aumento de los síntomas del sistema nervioso. Un paciente sufrió contracciones musculares involuntarias.

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

El tratamiento de hemodiálisis elimina aproximadamente el 30 % de la dosis de emtricitabina durante un periodo de diálisis de tres horas, que comienza en un plazo de 1,5 horas a partir de la administración de emtricitabina (velocidad de flujo sanguíneo de 400 ml/min y velocidad de flujo del dializado de 600 ml/min). Se desconoce si la emtricitabina se puede eliminar por diálisis peritoneal.

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

El tenofovir se elimina de forma eficaz mediante hemodiálisis, con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54 %. Después de una dosis única de 300 mg de tenofovir DF, en una sesión de hemodiálisis de cuatro horas se eliminó aproximadamente el 10 % de la dosis de tenofovir administrada.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

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

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

Optativamente otros centros de intoxicaciones".

PRESENTACIÓN

Frascos con 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener el envase bien cerrado, en un lugar seco y a una temperatura inferior a 30 °C.

EMTRIVA® (emtricitabina), TRUVADA® (tenofovir DF y emtricitabina) y VIREAD® (tenofovir DF) son marcas registradas de Gilead Sciences, Inc. ATRIPLA® es una marca registrada de Merck & Gilead Sciences, LLC. Todas las demás marcas registradas a las que se hace referencia en este documento son propiedad de sus respectivos propietarios.

GADOP S.A.
 GUSTAVO H. OSTUNI
 APODERADO
 D.N.I. 13.653.713

GADOP S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAF. N° 3957

©2015 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

AR-UY-MAR15-US-JAN15

929



"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Elaborado en: Patheon Inc, Ontario, Canadá y/o Takeda GmbH, Oranienburg, Alemania para Gilead Sciences Inc. EE. UU.

Representado, Comercializado y Distribuido por **GADOR S.A.**

Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.299

Fecha de última revisión: __/__/__

GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

A