



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número: DI-2024-271-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 8 de Enero de 2024

Referencia: 1-0047-2001-000326-19-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000326-19-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones PHARMALEP S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 14/12/2023 10:19:21 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0

- 19/12/2023 14:30:54 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. EX 2023-115129713-APN-INAME#ANMAT .

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TIALSUR PLUS y nombre/s genérico/s EFAVIRENZ - EMTRICITABINA - TENOFOVIR DISOPROXIL , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma PHARMALEP S.A. .

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 14/12/2023 10:19:21, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 14/12/2023 10:19:21, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 25/10/2023 14:21:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 25/10/2023 14:21:06 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma PHARMALEP S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años 5 años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000326-19-8

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.01.08 21:36:50 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio
Administradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Certificado - Redacción libre

Número: CE-2024-13593276-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 6 de Febrero de 2024

Referencia: CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REM N° 60052

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES

(REM) N° 60052

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: PHARMALEP S.A.

No de Legajo de la empresa: 7393

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TIALSUR PLUS

Nombre Genérico (IFA/s): EFAVIRENZ - EMTRICITABINA – TENOFOVIR DISOPROXIL

Concentración: 600 mg - 200 mg - 245 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA): EFAVIRENZ 600 mg - EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL 245 mg COMO TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg . **Excipiente (s):** CARBOXIMETILCELULOSA CALCICA 320 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102)

36 mg, CROSPROVIDONA CLM 160 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 30 mg, OXIDO FERROSO FERRICO 0,038 mg, POLIETILENGLICOL 8000 5 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0,713 mg, ALCOHOL DE POLIVINILO EG-05PW USP 7,5 mg, DIOXIDO DE TITANIO 14,25 mg, TALCO USP (MALLA 500) 22,5 mg.

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON DESECANTE

Contenido por envase primario: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: I ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 18 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AR06

Acción terapéutica: Antirretrovirales de uso sistémico en combinación.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ, EMTRICITABINA, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, comprimidos recubiertos está indicado para utilizar solo como régimen posológico completo o en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos. Uso geriátrico (>65 años de edad): Los estudios clínicos de los componentes de los comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato no incluyeron cantidades suficientes de sujetos de 65 años de edad en adelante para determinar si responden diferente en comparación con los sujetos más jóvenes. Uso pediátrico (<18 años de edad): No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ, EMTRICITABINA, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, comprimidos recubiertos, no se recomienda para administración pediátrica.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social: APOTEX INC

Domicilio: 50 STEINWAY BLVD-ETOBICOKE, CANADÁ

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social: APOTEX INC

Domicilio: 4100 WESTON ROAD – TORONTO, ONTARIO, CANADÁ

Razón Social: APOTEX INC

Domicilio: 50 STEINWAY BLVD - ETOBICOKE, ONTARIO, CANADÁ

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social: APOTEX INC

Domicilio: 4100 WESTON ROAD - TORONTO, ONTARIO, CANADÁ

Razón Social: APOTEX INC

Domicilio: 50 STEINWAY BLVD - ETOBICOKE, ONTARIO, CANADÁ

d) Control de calidad:

Razón Social: PHARMALEP S.A.

LEGAJO 7393

Domicilio: BLAS PARERA 4233/4237, OLIVOS, Provincia de BUENOS AIRES, ARGENTINA

País de elaboración: CANADÁ

País de origen: CANADÁ

País de procedencia del producto: CANADÁ

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente No: 1-0047-2001-000326-19-8

DI-2024-271-APN-ANMAT#MS

OBSERVACIONES:

Corrección en el número de Certificado de inscripción por error en el sistema.-

Certificado N° 60052 versión 01.-

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.06 20:44:53 -03:00

Nelida Agustina Bisio
Administradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

INFORMACION PARA EL PACIENTE

**TIALSUR PLUS
EFAVIRENZ 600 mg
EMTRICITABINA 200 mg
TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg**

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- ✓ Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- ✓ Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- ✓ Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **TIALSUR PLUS** y para qué se utiliza
2. Antes de usar este medicamento
3. Uso apropiado de **TIALSUR PLUS**
4. Efectos indeseables
5. Precauciones a tomar durante el tiempo que se utiliza el medicamento
6. Presentaciones
7. Modo de conservación y almacenamiento
8. Sobredosificación

1. Qué es TIALSUR PLUS y para qué se utiliza

Cada comprimido recubierto contiene:

Efavirenz 600mg

Emtricitabina 200 mg

Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (equivalentes a 245 mg de Tenofovir disoproxil)

Excipientes: celulosa microcristalina 36mg; carboximetilcelulosa cálcica 320 mg; crospovidona 160mg; estearato de magnesio 30 mg; dióxido de silicio coloidal 4mg; alcohol polivinílico EG-05PW 7,5mg; polietilenglicol 8000 5mg; talco 22,5 mg; dióxido de titanio 14,25mg; óxido férrico rojo 0,713mg; óxido ferroso férrico 0,038mg.

TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ, EMTRICITABINA, TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO, contiene tres medicamentos, efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, combinados en un solo comprimido. La emtricitabina y el tenofovir disoproxil fumarato son inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (NRTI) del VIH (virus de inmunodeficiencia humana) y efavirenz es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de los no nucleósidos del VIH (NNRTI).

TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ, EMTRICITABINA, TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO se puede utilizar solo como régimen completo o en combinación con otros medicamentos para tratar pacientes con infección por VIH.

Es un tratamiento para adultos a partir de los 18 años.

No se ha estudiado el uso de comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato en niños menores de 18 años o en adultos mayores de 65.

TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ, EMTRICITABINA, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO ayuda a bloquear la transcriptasa inversa del VIH, una sustancia química del organismo (enzima) que el VIH necesita para multiplicarse. También disminuye la cantidad de VIH en la sangre (carga viral). Al reducir la cantidad de VIH en la sangre se reducen las posibilidades de infecciones que se producen cuando el sistema inmunitario está débil (infecciones oportunistas).

La infección por VIH destruye las células CD4+ (T), que son importantes para el sistema inmunitario. El sistema inmunitario ayuda a combatir la infección. Una vez destruida una gran cantidad de células T, se desarrolla el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ, EMTRICITABINA, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO también ayuda a aumentar la cantidad de células T (células CD4+).

No cura la infección por VIH-1 o SIDA.

Hasta el momento se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento.

Los pacientes tratados con efavirenz, emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato pueden contraer infecciones oportunistas u otras afecciones que sobrevienen con la infección por VIH. Las infecciones oportunistas son infecciones que se desarrollan porque el sistema inmunitario está débil. Algunas de estas afecciones son neumonía, infecciones por virus del herpes e infecciones del complejo *Mycobacterium avium* (MAC).

Es muy importante que visite a su médico con regularidad mientras esté tomando Tialsur Plus.

No se ha demostrado que reduzca el riesgo de contagiar el VIH a otras personas por contacto sexual o contaminación de la sangre. Siga tomando precauciones a la hora de tener relaciones sexuales y no utilice ni comparta agujas usadas.

2. ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

No utilice TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ, EMTRICITABINA, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO si usted:

- ✓ Padece, o se encuentra en riesgo de padecer, algún tipo de enfermedad ósea o problema relacionado con los huesos y no lo ha hablado con su médico.
- ✓ Es alérgico a efavirenz, emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato o a alguno de los excipientes que componen el producto.
- ✓ Está tomando algún medicamento que contenga algunos de los siguientes principios activos:
Cisaprida o Midazolam o Triazolam, medicamentos con Ergotamina o Astemizol o Terfenadina o Bepridilo o Pimozida. Tomar estos medicamentos con Tialsur Plus / Efavirenz, Emtricitabina, Tenofovir disoproxil fumarato podría generar el potencial para la aparición de efectos indeseables graves o con amenaza de vida.
También si toma la asociación Elbasvir/Grazoprevir, dado que puede perder su efecto.

Tampoco con Voriconazol, dado que puede perder el efecto o incrementar la posibilidad de causar efectos indeseables.

No tome este medicamento si está tomando hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o productos que contengan hierba de San Juan.

La hierba de San Juan es un producto a base de hierbas que se vende como suplemento dietario. Tomar hierba de San Juan puede reducir los niveles de Tialsur Plus y producir un incremento de la carga viral y una posible resistencia a efavirenz, o resistencia a la clase de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI).

También es importante informar al médico si está tomando medicamentos con los siguientes fármacos:

- ✓ Zidovudina/Lamivudina; Entricitabina/Rilpirivina/Tenofovir desoproxil fumarato; Entricitabina/Tenovovir alafenamida; Entricitabina; Elvitegravir/Cobicistat/Entricitabina/Tenofovir alafenamida fumarato; Lamivudina; Adefovir dipivoxil; Abacavir; Entricitabina/Rilpirivina/Tenofovir alafenamida; Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina; Abacavir/Lamivudina/Zidovudina; Entricitabina/Tenofovir; Elvitegravir/ Cobicistat/ Entricitabina/Fumarato de disoproxilo de Tenofovir; Tenofovir alafenamida o Tenofovir disoproxil fumarato.
- ✓ Efavirenz, a menos que el médico decida que usted necesita un ajuste de dosis (por ej. con rifampina).
- ✓ No tome este medicamento si está en tratamiento con otros medicamentos que pueden afectar sus riñones y no lo ha conversado con su médico.
- ✓ No se debe utilizar al mismo tiempo o poco después de haber recibido cidofovir, ganciclovir, vancomicina o aminoglucósidos, ya que esto puede dañar los riñones.
- ✓ Sulfato de atazanavir y Saquinavir; estos medicamentos se deben reemplazar por otros cuando se toman con efavirenz, emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato. Si aun así su médico le receta Atazanavir y Tialsur Plus deberá someterse a controles más intensivos a fin de detectar efectos indeseables.
- ✓ Claritromicina porque puede interactuar con Tialsur Plus y afectar la actividad eléctrica de su corazón. La Claritromicina debe ser reemplazada por otro medicamento.
- ✓ Maraviroc
- ✓ Indinavir, Metadona, Rifabutina, Sertralina, Bupropión; es posible que sea necesario modificar la dosis de estos medicamentos cuando se toman con este medicamento.
- ✓ Didanosina ya que el tenofovir disoproxil fumarato (un componente de Tialsur Plus) puede incrementar la cantidad de didanosina en la sangre, lo cual podría producir más efectos indeseables. Es posible que usted necesite un control más intenso y tal vez sea necesario modificar la dosis de didanosina.
- ✓ Medicamentos que contengan Lopinavir/Ritonavir o Ledipasvir/Sofosbuvir pueden aumentar la cantidad de Tenofovir disoproxil fumarato (un componente de Tialsur Plus) en la sangre, lo

cual podría generar más efectos indeseables. Es posible que usted necesite un control más intenso si combina con Tialsur Plus o tal vez sea necesario modificar la dosis.

- ✓ Medicamentos que contengan Sofosbuvir/Velpatasvir o Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilprevir no se deben utilizar con Tialsur ya que cabe esperar que reduzca la cantidad de velpatasvir y de voxilprevir en la sangre, lo cual puede reducir la eficacia de los mismos.
- ✓ Medicamentos para las convulsiones tales como fenitoína, carbamazepina o fenobarbital; es posible que su médico quiera cambiarle la medicación o controlar los niveles de fármaco en sangre con cierta frecuencia.
- ✓ Itraconazol y Posaconazol podrán tener que ser reemplazados por otro medicamento cuando se toman con Tialsur Plus.
- ✓ Fármacos reductores del colesterol como Atorvastatina, Pravastatina sódica y Simvastatina.
- ✓ Rifampina o medicamentos que contienen rifampina.
- ✓ Bloqueadores del canal de calcio tales como Diltiazem, Verapamilo y otros.
- ✓ Inmunosupresores tales como la Ciclosporina, el Tacrolimus y el Serolimus.
- ✓ Agentes antivirales contra la hepatitis C, tal como el Simeprevir.
- ✓ Agentes contra la malaria que contienen Artemeter/Lumefantrina. Estos medicamentos pueden interactuar con Tialsur Plus y afectar el corazón.
- ✓ Medicamentos que contengan Atovuona/Proguanil (un agente contra la malaria).

ANTES de utilizar TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ, EMTRICITABINA, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO consulte a su médico o farmacéutico SI:

1.- Alguna vez ha tenido alguna reacción cutánea con amenaza de vida (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson).

2.- Está amamantando o piensa hacerlo. No amamante si tiene VIH o si está tomando este medicamento. El VIH puede pasar al bebé a través de la leche materna. Los componentes de Tialsur Plus (Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir dimetil fumarato) pueden pasar al bebé a través de la leche materna y pueden causarle daños. Consulte con su médico acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé.

3.- Tiene algún otro trastorno clínico: informe a su médico si padece alguna otra enfermedad, en particular problemas hepáticos o renales, pancreatitis (inflamación del páncreas), convulsiones o enfermedad mental, o si tiene alguna enfermedad ósea o problemas relacionados con los huesos o está en riesgo de padecerlos.

4.- Si tiene o ha tenido algún trastorno del ritmo cardíaco, tal como:

- alargamiento del intervalo QT
- latidos cardíacos irregulares
- enfermedad cardíaca, *Torsades de pointes*

Embarazo: Las mujeres no deben quedar embarazadas mientras tomen Tialsur Plus (Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir dimetil fumarato) ni durante 12 semanas después de su interrupción. Se han observado defectos graves de nacimiento en animales y en

mujeres tratados con efavirenz durante el embarazo. Se desconoce si efavirenz produjo estos defectos. Utilice siempre un método anticonceptivo de barrera confiable, incluso si usted o su pareja usaran otros métodos anticonceptivos tales como la píldora u otra terapia hormonal (por ej., implantes, inyecciones). Tialsur Plus puede permanecer en la sangre durante un tiempo después de interrumpir el tratamiento. Por lo tanto, se debe continuar el uso de un método anticonceptivo confiable durante 12 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento.

No se ha estudiado el efecto de combinar el alcohol o drogas recreativas (drogas ilícitas) con Efavirenz. Dado que pueden interactuar entre sí, consulte a su médico antes de combinar este medicamento con estas drogas.

3. USO APROPIADO DE TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ, EMTRICITABINA, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO

Dosis habitual para adultos:

La dosis habitual es un comprimido por vía oral (por boca) una vez al día.

Debe ingerirse con el estómago vacío. El tomar este medicamento antes de acostarse puede reducir la molestia de algunos efectos indeseables.

Manténgase bajo atención médica cuando tome Tialsur Plus. No modifique el tratamiento ni lo interrumpa sin antes hablar con el médico. Tómelo todos los días exactamente como se lo indique el médico.

Cuando empiece a escasear su suministro de Tialsur Plus, acuda al médico o al farmacéutico. Esto es muy importante ya que la cantidad de virus en la sangre puede aumentar si se interrumpe la administración del medicamento, aunque sea por un breve período. El virus puede desarrollar resistencia y volverse más difícil de tratar.

4. EFECTOS INDESEABLES

Los **efectos indeseables** más frecuentes de Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir disoproxil fumarato son:

- Síntomas relativos al sistema nervioso, tales como mareos, dificultad para dormir, aturdimiento, falta de concentración y sueños inusuales.
- Cefalea
- Diarrea
- Náuseas
- Vómitos
- Erupción cutánea
- Flatulencia (gas intestinal)
- Cansancio
- Picazón
- Reacción alérgica (incluida hinchazón de rostro, labios, lengua o garganta)
- Dolor abdominal

Otros efectos indeseables pueden incluir pancreatitis (inflamación del páncreas) y dificultad para respirar.

También se puede observar decoloración de la piel (pequeñas manchas o pecas) con el uso de este medicamento.

Un número pequeño de pacientes que tomó efavirenz, uno de los componentes de

Tialsur Plus, presentó depresión severa, pensamientos anormales o comportamiento agresivo. Algunos pacientes han tenido ideas suicidas y de hecho unos pocos se han suicidado. Estos problemas tienden a aparecer con más frecuencia en pacientes con antecedentes de enfermedad mental. Comuníquese de inmediato con su médico si cree tener estos síntomas.

En algunos pacientes bajo tratamiento antirretroviral se han observado cambios en la grasa corporal. Estos cambios pueden incluir aumento en la cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y el cuello (“cuello de bisonte”), en el pecho y alrededor del tronco. También se puede observar pérdida de grasa en piernas, brazos y cara. Hasta el momento se desconoce la causa y los efectos de largo plazo de estas afecciones en la salud.

Algunos pacientes han experimentado graves problemas hepáticos, incluida insuficiencia hepática, que deriva en trasplante o la muerte. La mayoría de estos efectos indeseables graves se produjo en pacientes con enfermedad hepática crónica, tal como infección por hepatitis, pero también se han informado algunos casos en pacientes sin enfermedad hepática previa.

Al comenzar a tomar medicamentos para el VIH, usted puede sufrir alteraciones en el sistema inmunitario (síndrome inflamatorio de reconstitución inmune). Su sistema inmunitario puede fortalecerse y comenzar a combatir infecciones que han estado ocultas en el organismo durante mucho tiempo, o puede aparecer una enfermedad autoinmune en la que el sistema inmunitario reacciona contra el propio organismo [por ej., el mal de Grave (que afecta la glándula tiroides), el síndrome Guillain-Barre (que afecta el sistema nervioso) o la polimiositis (que afecta los músculos)] y surgir en cualquier momento, a veces meses después del inicio del tratamiento contra el VIH. A veces los síntomas suelen ser severos, por lo cual si usted tiene alta temperatura (fiebre), dolor articular o muscular, eritema, erupción cutánea, hinchazón o fatiga, o algún otro síntoma nuevo, comuníquese de inmediato con el médico.

EFFECTOS INDESEABLES GRAVES, FRECUENCIA Y MEDIDA A TOMAR			
Síntomas/Efecto	Consulte a su médico o farmacéutico		Suspenda el medicamento y consulte a su médico o farmacéutico
	Solo si es severo	En todos los casos	
<i>Frecuente</i> Efecto: eventos psiquiátricos severos Síntomas: -depresión severa -ideas suicidas -pensamientos anormales -comportamiento agresivo		✓ ✓ ✓	
<i>Poco frecuente</i> Efecto: eventos psiquiátricos severos			

Síntomas: -catatonia (no poder moverse o hablar durante un tiempo)		✓	
Poco frecuente Efecto: erupción cutánea severa Síntomas: -ampollas o descamación cutánea -ampollas o descamación en la boca, labios y garganta -fiebre y malestar general			✓ ✓ ✓
Infrecuente Efecto: acidosis láctica Síntomas: -debilidad o cansancio intensos -dolor muscular inusual -dolor estomacal con náuseas y vómitos -sensación de frío especialmente en brazos y piernas -mareos o aturdimiento -frecuencia cardíaca irregular		✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓	✓
Infrecuente Efecto: Hepatotoxicidad (problemas hepáticos severos) con hepatomegalia (agrandamiento del hígado) y esteatosis (grasa en el hígado) Síntomas: -ictericia (la piel o la parte blanca del ojo se ponen amarillas) -la orina se oscurece -movimientos intestinales (heces) de color claro -falta de apetito durante varios días o más -estómago revuelto (náuseas) -dolor en la parte baja del abdomen		✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓	✓
Muy infrecuente Efecto: recrudescimiento de la infección por el virus de la hepatitis B después de discontinuar el uso del fármaco			✓

<p>Síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> -ictericia (la piel o la parte blanca de los ojos se ponen amarillas) -la orina se vuelve oscura -movimientos intestinales (heces) de color claro -falta de apetito durante varios días o más -estómago revuelto (náuseas) -dolor en la parte baja del estómago 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ 	
<p>Infrecuente</p> <p>Efecto: problemas renales</p> <p>Síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> -puede orinar en mayor o menor cantidad y tener más sed -se pueden hinchar las piernas y los pies -puede sentirse apático y cansado 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ 	

La acidosis láctica constituye una emergencia médica y se debe tratar en el hospital. Es más probable presentar acidosis láctica o problemas hepáticos graves si se tiene sobrepeso (obesidad) o si se han tomado medicamentos análogos de nucleósidos, como Efavirenz, Emtricitabina, Tenofovir disoproxil fumarato, durante mucho tiempo. También se han informado casos de dolor muscular, debilidad muscular, dolores óseos y debilitamiento óseo (que pocas veces contribuye a que se produzcan fracturas) con el uso de Tenofovir disoproxil fumarato.

Se han observado otros efectos indeseables en pacientes que toman Efavirenz, Emtricitabina o Tenofovir disoproxil fumarato. Es necesario que informe de inmediato al médico acerca de cualquier nuevo síntoma o síntoma persistente.

5. PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO

Advertencias y Precauciones SERIAS

Acidosis láctica / trastornos hepáticos: Emtricitabina y Tenofovir Dimetil Fumarato (NRTI), dos de los componentes de Tialsur Plus pueden causar una afección llamada acidosis láctica, junto con agrandamiento del hígado. Este efecto secundario poco frecuente pero grave puede provocar la muerte.

Los síntomas de la acidosis láctica incluyen: gran debilidad, cansancio o malestar; molestia estomacal inusual o repentina; sensación de frío; mareos o aturdimiento; repentina frecuencia cardíaca irregular. La acidosis láctica se manifiesta con mayor frecuencia entre las mujeres, en particular si tienen sobrepeso. Consulte de inmediato al médico si presenta estos síntomas.

Entre los síntomas no específicos de trastornos hepáticos podemos mencionar náuseas, vómitos, dolor estomacal y decoloración amarillenta de la piel y los ojos.

Si observa estos síntomas de acidosis láctica o problemas hepáticos, interrumpa el tratamiento con Tialsur Plus y consulte de inmediato al médico.

Exacerbamiento de la infección por el virus de la hepatitis B: si deja de tomar este medicamento, es posible que presente una recaída repentina de la enfermedad con mayor recrudecimiento que antes. No deje de tomar Tialsur Plus sin que lo indique su médico. Si deja de tomar este medicamento, informe de inmediato a su médico sobre cualquier síntoma nuevo, poco frecuente o empeoramiento de algún síntoma luego de la interrupción del tratamiento. El médico deberá controlar su salud y necesitará análisis de sangre para controlar su hígado. Tialsur plus no está aprobado para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B.

Daño renal: El efecto secundario más grave posible es el daño a los riñones, incluido el daño a las células renales, inflamación del tejido renal y falla renal. Su médico podrá controlar la función renal antes de comenzar el tratamiento con Tialsur Plus y durante el mismo. Algunos pacientes tratados con Tenofovir disoproxil fumarato, un componente de este medicamento han presentado problemas renales. Es posible que su médico deba realizar análisis de sangre adicionales si usted ha tenido problemas renales anteriormente o necesita tomar algún otro medicamento que puede causar problemas renales.

Tenofovir Dimetil Fumarato, un componente de Tialsur Plus, produjo daños en los huesos de animales. Si usted presenta dolor óseo, sufre una fractura ósea u otro problema en los huesos, consulte a su médico. Si usted tiene problemas óseos, deberá considerar con el médico adoptar un suplemento de calcio y/o vitamina D. Se desconoce el efecto de la suplementación con calcio y/o con vitamina D.

Los pacientes que presentan mareos, dificultades en la concentración o somnolencia deben evitar conducir u operar máquinas.

- Un pequeño número de pacientes que toman efavirenz, uno de los componentes de **TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ, EMTRICITABINA, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO**, ha presentado depresión severa, pensamientos anormales o comportamiento agresivo. Algunos pacientes han tenido pensamientos suicidas y algunos pacientes de hecho se han suicidado. Estos problemas tienden a ocurrir con más frecuencia en pacientes con

antecedentes de enfermedad mental. Comuníquese de inmediato con su médico si cree que tiene estos síntomas, para que él pueda decidir si usted debe continuar el tratamiento con **TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ, EMTRICITABINA, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO**.

- Los pacientes infectados con HIV tienen más probabilidades de desarrollar neoplasias malignas.
- Consulte a su médico si presenta sarpullido, dado que algunas erupciones pueden ser graves.
- Puede que su médico le indique pruebas médicas para evaluar que no sea resistente a los activos de Tialsur Plus. Esto es para evitar la falta de eficacia.
- Evite tomar jugo de pomelo, o medicamentos a base de hierbas, como Hierba de San Juan, Ginkgo Biloba, si toma Tialsur Plus.

Lleve una lista completa de todos los medicamentos de venta libre y bajo receta que toma, así como también de los medicamentos a base de hierbas, en qué cantidad y con qué frecuencia los utiliza. Confeccione una nueva lista cuando agregue o deje de tomar algún medicamento o remedio a base de hierbas, o si cambia la dosis. Entregue copias de esta lista a todos sus médicos y farmacéuticos cada vez que los visite o que complete una receta. Esto permitirá que el médico tenga un panorama completo de los medicamentos que usted utiliza. Luego, podrá decidir la mejor manera de abordar el caso.

Solo tome medicamentos que se hayan recetado específicamente para usted. No dé **TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ, EMTRICITABINA, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO** a otras personas ni tome medicamentos recetados a otras personas.

Otras advertencias especiales: Los niveles de azúcar en sangre (glucosa) o los niveles de grasa (lípidos) en la sangre pueden aumentar con el tratamiento contra el VIH. Es posible que el médico le indique realizar análisis de sangre.

Si olvido tomar una dosis:

Es importante que usted no se saltee ninguna dosis. Si olvida tomar una dosis de **TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ, EMTRICITABINA, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO**, tómela en cuanto lo recuerde ese mismo día. No tome más de 1 dosis por día. No tome 2 dosis al mismo tiempo. Llame a su médico o farmacéutico si no está seguro de lo que debe hacer.

6. PRESENTACIONES: envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

7. MODO DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Consérvese a temperatura entre 15° y 25° C. Protéjase de la humedad.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

8. SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con:
Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

(Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.)

“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”*

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Importado por: PHARMALEP S.A

Blas Parera 4233/4237, Olivos, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel. 11-3045-2931

Directora Técnica: María Teresa Manzolido – Farmacéutica

Apotex Inc. – 150 Signet Drive – Toronto – Ontario – Canadá

Fabricado en: 50 Steinway Blvd, Etobicoke - Canadá-M9W6Y3

Acondicionado en: 4100 Weston RD. – Toronto – Ontario – Canadá – M9L 2Y6 o en 50 Steinway Blvd, Etobicoke - Canadá-M9W6Y3.

Fecha de actualización del Prospecto: / / .



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por:
MANZOLIDO Maria Teresa
Fecha y hora: 13.12.2023 13:38:28

**TIALSUR PLUS
EFAVIRENZ 600 MG
EMTRICITABINA 200 MG
TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO 300MG**

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

FORMULA

Cada comprimido contiene:

Efavirenz 600mg

Emtricitabina 200 mg

Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (equivalentes a 245 mg de Tenofovir disoproxil)

Excipientes: celulosa microcristalina 36mg; carboximetilcelulosa cálcica 320 mg; crospovidona 160mg; estearato de magnesio 30 mg; dióxido de silicio coloidal 4mg; alcohol polivinílico EG-05PW 7,5mg; polietilenglicol 8000 5mg; talco 22,5 mg; dióxido de titanio 14,25mg; óxido férrico rojo 0,713mg; óxido ferroso férrico 0,038mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antirretrovirales de uso sistémico en combinación.

Código ATC: J05AR06

INDICACIONES

TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ, EMTRICITABINA, TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO, comprimidos recubiertos está indicado para utilizar solo como régimen posológico completo o en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos.

Uso geriátrico (>65 años de edad):

Los estudios clínicos de los componentes de los comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato no incluyeron cantidades suficientes de sujetos de 65 años de edad en adelante para determinar si responden diferente en comparación con los sujetos más jóvenes.

Uso pediátrico (<18 años de edad):

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ, EMTRICITABINA, TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO, comprimidos recubiertos, no se recomienda para administración pediátrica.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

FARMACODINÁMICA

Actividad antiviral in vitro:

Efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato: En estudios de combinación en los que se evaluó la actividad antiviral *in vitro* de efavirenz y emtricitabina juntos, efavirenz y tenofovir juntos y emtricitabina y tenofovir juntos, se observaron efectos antivirales aditivos a sinérgicos.

Efavirenz: La concentración de efavirenz que inhibe la replicación de cepas naturales adaptadas en laboratorio y de aislados clínicos en cultivo celular en un 90 a 95% (EC_{90-95}) osciló entre 1,7 y 25 nM en líneas de células linfoblastoides, leucocitos de sangre periférica y cultivos de macrófagos/monocitos. Efavirenz demostró actividad antiviral contra la mayoría de las cepas aisladas que no pertenecen al subtipo B (subtipos A, AE, AG, C, D, F, G, J y N), pero demostró reducida actividad antiviral contra los virus del grupo O.

Emtricitabina: La actividad antiviral *in vitro* de emtricitabina contra cepas aisladas de laboratorio y clínicas de VIH se evaluó en líneas de células linfoblastoides, en la línea celular MAGI-CCR5 y en leucocitos de sangre periférica. Los valores de la EC_{50} (concentración eficaz al 50%) para emtricitabina oscilaron entre 0,0013 y 0,64 mcM (0,0003 a 0,158 mcg/mL). Emtricitabina desplegó actividad antiviral *in vitro* contra los subgrupos A, B, C, D, E, F y G del VIH-1 (los valores de EC_{50} oscilaron entre 0,007 y 0,075 mcM) y mostró actividad específica de la cepa contra el VIH-2 (valores de EC_{50} entre 0,007 y 1,5 mcM).

Tenofovir disoproxil fumarato: La actividad antiviral en el cultivo celular de tenofovir contra las cepas de laboratorio y clínicas aisladas del VIH-1 se evaluó en líneas de células linfoblastoides, células de monocitos/macrófagos primarios y linfocitos de sangre periférica. Los valores de la EC_{50} para tenofovir oscilaron entre 0,04 y 8,5 mcM. Tenofovir desplegó actividad antiviral *in vitro* contra los subtipos A, B, C, D, E, F y G del VIH-1 y contra el subtipo O (los valores de la EC_{50} oscilaron entre 0,5 y 2,2 mcM) y exhibió actividad específica de cepas contra el VIH-2 (valores de EC_{50} entre 1,6 mcM y 4,9 mcM).

MECANISMO DE ACCIÓN

Efavirenz:

Efavirenz es un inhibidor de la transcriptasa inversa (RT, *Reverse Transcriptase*) no nucleósido del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Efavirenz es principalmente un inhibidor no competitivo de la RT del VIH-1. La RT del VIH-2 y las polimerasas del ADN celular humano α , β , γ y δ no son inhibidas por efavirenz.

Emtricitabina:

La emtricitabina, un análogo de nucleósido sintético de la citidina, es fosforilada por enzimas celulares para formar 5'-trifosfato de emtricitabina. El 5'-trifosfato de emtricitabina inhibe la actividad de la RT del VIH-1 al competir con el sustrato natural 5'-trifosfato de deoxicitidina y al ser incorporado en un ADN viral activo, lo que resulta en la terminación de la cadena. El 5'-trifosfato de emtricitabina es un inhibidor débil de las polimerasas α , β , ϵ del ADN de los mamíferos, y de la polimerasa γ del ADN mitocondrial.

Tenofovir disoproxil fumarato:

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

FARMACOCINÉTICA

Un comprimido de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato era bioequivalente a un comprimido de efavirenz (600 mg) más una cápsula de emtricitabina (200 mg) más un comprimido de tenofovir disoproxil fumarato (300 mg) después de la administración de una única dosis en sujetos sanos, en ayunas (N=45).

Efavirenz:

En pacientes infectados con VIH, el tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas pico fue de aproximadamente 3 a 5 horas y las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzaron en 6 a 10 días. En 35 pacientes que recibieron 600 mg de efavirenz una vez al día, la C_{max} en estado estacionario fue de 12,9 mcM, la C_{min} fue de 5,6 mcM y el AUC fue de 184 mcM/h. Efavirenz se fija altamente (99,5 a 99,75% aproximadamente) a las proteínas de plasma humano, con predominancia a la albúmina. Tras la administración de efavirenz marcado con ^{14}C , entre el 14 y el 34% de la dosis se recuperó en la orina (la mayor parte como metabolitos) y entre el 16 y el 61% se recuperó en las heces (la mayor parte como fármaco original).

Los estudios *in vitro* sugieren que CYP3A4 y CYP2B6 son las principales isozimas responsables del metabolismo de efavirenz. Se ha demostrado que efavirenz induce las enzimas P450, lo cual ocasiona la inducción de su propio metabolismo.

Se ha demostrado en estudios *in vivo* que efavirenz causa inducción de las enzimas hepáticas, lo cual aumenta la biotransformación de algunos fármacos metabolizados por CYP3A4 y CYP2B6. Se ha demostrado en estudios *in vitro* que efavirenz inhibe las isozimas 2C9, 2C19 y 3A4 con valores K_i (8,5 a 17 mcM) en el rango de las concentraciones plasmáticas de efavirenz observadas. En estudios *in vitro*, efavirenz no inhibió la CYP2E1 e inhibió la CYP2D6 y CYP1A2 (valores K_i de 82 a 160 mcM) únicamente en concentraciones muy por encima de las alcanzadas clínicamente. La coadministración de efavirenz con fármacos principalmente metabolizados por las isozimas 2C9, 2C19 y 3A4 puede producir alteraciones en las concentraciones plasmáticas del fármaco coadministrado. Cabría esperar que los fármacos que inducen la actividad de CYP3A4 aumenten la depuración de efavirenz, con el resultado de una disminución en las concentraciones plasmáticas.

La exposición plasmática de efavirenz se puede incrementar en pacientes con la variante genética homocigótica G516T de la isozima CYP2B6. Se desconocen las implicancias clínicas de tal asociación; no obstante, no se puede descartar el potencial del aumento en la frecuencia y severidad de los eventos adversos asociados a efavirenz.

Efavirenz posee una semivida terminal de 52 a 76 horas después de dosis únicas y de 40 a 55 horas después de dosis múltiples.

Emtricitabina:

Posteriormente a la administración oral, la emtricitabina se absorbe rápidamente con concentraciones plasmáticas pico que tienen lugar al cabo de 1 a 2 horas posteriores a la dosis. La unión *in vitro* de emtricitabina a proteínas de plasma humano es inferior al 4% y es independiente de la concentración en el rango de 0,02 a 200 mcg/mL. Tras la administración de emtricitabina radiorrotulada, alrededor del 86% se recupera en la orina y 13% se recupera en forma de metabolitos. Los metabolitos de emtricitabina incluyen diastereoisómeros 3'-sulfóxido y su conjugado de ácido glucurónico. Emtricitabina se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Después de una única dosis por vía oral, la semivida de emtricitabina en plasma es de aproximadamente 10 horas.

Tenofovir disoproxil fumarato:

Después de la administración por vía oral de tenofovir disoproxil fumarato, las concentraciones máximas séricas de tenofovir se alcanzan en 1,0 +/- 0,4 hora. La unión *in vitro* de tenofovir a las proteínas del plasma humano es inferior al 0,7% y es independiente de la concentración en el rango de 0,01 a 25 mcg/mL. Aproximadamente entre el 70 y el 80% de la dosis intravenosa de tenofovir se recupera en forma de fármaco inalterado en la orina. Tenofovir se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Tras una única dosis por vía oral de tenofovir disoproxil fumarato, la semivida de eliminación terminal de tenofovir es de aproximadamente 17 horas.

Poblaciones especiales:

-Población pediátrica y geriátrica

No se ha evaluado la farmacocinética de tenofovir en niños (<18 años). No se ha estudiado efavirenz en niños menores de 3 años o con peso corporal inferior a 13 kg. Emtricitabina se ha estudiado en pacientes pediátricos a partir de los 3 meses de edad y hasta los 17 años. No se recomienda el uso de TIALSUR PLUS/ EFAVIRENZ-ENTRICITABINA-TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO para la administración pediátrica. No se ha evaluado completamente la farmacocinética de efavirenz, emtricitabina y tenofovir en ancianos (>65 años).

-Raza:

Efavirenz: La farmacocinética de efavirenz en pacientes parece ser similar entre los grupos étnicos estudiados.

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

Tenofovir disoproxil fumarato: No hubo una cantidad suficiente de sujetos pertenecientes a grupos raciales y étnicos distintos del caucásico para poder determinar de manera adecuada las diferencias farmacocinéticas potenciales entre estas poblaciones después de la administración de tenofovir disoproxil fumarato.

-Sexo:

La farmacocinética de efavirenz, emtricitabina y tenofovir es similar en pacientes masculinos y femeninos.

-Pacientes con Insuficiencia hepática:

En un estudio sobre la farmacocinética de efavirenz de dosis múltiples (600 mg por día), la media de C_{max} y la media de AUC de efavirenz en pacientes con insuficiencia hepática leve (según la escala Child-Pugh, clase A, n=6) fueron 20,3 +/-15,5 mcM (media+/-SD) y 351 +/-336,9 mcM·h (media+/-SD) respectivamente, en comparación con los valores en los grupos de control (n=6; C_{max} = 28,4 +/-27,35 mcM, AUC = 506 +/- 581 mcM·h). No hubo datos suficientes para determinar si la insuficiencia hepática moderada o severa (Child-Pugh, Clase B o C) afecta la farmacocinética de efavirenz. Se ha estudiado la farmacocinética de tenofovir luego de una única dosis de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato en sujetos no infectados con VIH, con insuficiencia hepática moderada a severa. No se observaron alteraciones sustanciales en la farmacocinética de tenofovir en sujetos con insuficiencia hepática, en comparación con sujetos sin insuficiencia. No se ha estudiado la farmacocinética de emtricitabina en pacientes con insuficiencia hepática; no obstante, no se ha demostrado que emtricitabina sea metabolizada de manera significativa por las enzimas hepáticas, de modo que el impacto de la insuficiencia hepática debería ser limitado.

-Pacientes con Insuficiencia renal:

No se ha estudiado la farmacocinética de efavirenz en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, menos del 1% de efavirenz se excreta sin alteraciones en la orina, de modo que el impacto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de efavirenz debería ser mínimo. La farmacocinética de emtricitabina y tenofovir se ve alterada en pacientes con insuficiencia. En pacientes con depuración

de la creatinina <50mL/min, aumentaron la C_{max} y el $AUC_{0-\infty}$ de emtricitabina y tenofovir. Dado que Tialsur Plus es una combinación en dosis fija, no se debe recetar a pacientes que requieran un ajuste de dosis, como los que padecen insuficiencia renal moderada a severa (depuración de la creatinina <50mL/min).

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ-ENTRICITABINA-TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO EFAVIRENZ-ENTRICITABINA-TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO es un comprimido (que contiene 600 mg de efavirenz, 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato) una vez al día, por vía oral con el estómago vacío. La administración antes de acostarse puede mejorar la tolerabilidad de los síntomas relacionados con el sistema nervioso.

Ajuste de dosis para casos de insuficiencia renal

Dado que TIALSUR PLUS/ EFAVIRENZ-ENTRICITABINA-TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO es una combinación de dosis fija, no se debe recetar a pacientes que requieran un ajuste de dosis, como en casos de insuficiencia renal moderada a severa (depuración de la creatinina <50 mL/min).

Ajuste de dosis para casos de insuficiencia hepática

Los comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato no se recomiendan en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (según la escala Child-Pugh, Clase B o C), debido a la falta de datos suficientes. Se deben tomar precauciones al administrar este medicamento a pacientes con insuficiencia hepática leve, debido al extenso metabolismo mediado por el citocromo P450 de efavirenz y de la poca experiencia clínica.

Dosis omitidas

Si un paciente olvida tomar una dosis en el horario programado, pero luego lo recuerda ese mismo día, debe tomar de inmediato la dosis salteada. El paciente no debe tomar más de una dosis por día.

MODO DE ADMINISTRACION

Vía oral.

TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ-ENTRICITABINA-TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO / EFAVIRENZ-ENTRICITABINA-TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO se recomienda tomar con el estómago vacío.

Efecto de los alimentos sobre la absorción oral

No se han evaluado los comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato en presencia de alimentos. La administración de comprimidos de efavirenz con una comida de alto contenido graso aumentó la media de AUC y C_{max} de efavirenz en un 28% y 79% respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. Comparada con la administración en ayunas, la administración de tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina en combinación con una comida de alto contenido graso o con una comida liviana aumentó la media de AUC y C_{max} de tenofovir en un 35% y 15% respectivamente, sin afectar las exposiciones a emtricitabina.

CONTRAINDICACIONES

TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ-ENTRICITABINA-TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a algunos de los componentes del producto.

La competencia por la enzima CYP3A4 por parte de efavirenz podría causar la inhibición del metabolismo de algunos fármacos y generar el potencial para la aparición de eventos adversos graves y/o con riesgo de vida. Los fármacos que están contraindicados con APO-EFAVIRENZ-EMTRICITABINA-TENOFOVIR se indican en la Tabla 1.

Tabla 1. Fármacos que están contraindicados con APO-EFAVIRENZ-EMTRICITABINA-TENOFOVIR

Clase de fármaco: nombre del fármaco	Comentario clínico
Antiarrítmicos: bepridil*	CONTRAINDICADOS debido al potencial de producir reacciones graves y/o con riesgo de vida, tales como arritmias cardíacas.
Agentes antivirales contra el VHC: elbasvir/grazoprevir	CONTRAINDICADOS debido a las significativas reducciones esperadas en las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir. Este efecto se debe a la inducción de CYP3A4 por parte de efavirenz y puede producir la pérdida de efecto terapéutico.
Antimicóticos: voriconazol	CONTRAINDICADOS porque efavirenz reduce significativamente las concentraciones de voriconazol en plasma y la administración conjunta puede disminuir la eficacia terapéutica de voriconazol. Además, voriconazol aumenta significativamente las concentraciones de efavirenz en plasma, lo cual puede incrementar el riesgo de producir efectos secundarios asociados a efavirenz. Dado que Tialsur Plus es un producto de combinación en dosis fijas, no se puede modificar la dosis de efavirenz; por lo tanto, no se puede administrar conjuntamente voriconazol y Tialsur Plus.
Antihistamínicos: astemizol*, terfenadina*	CONTRAINDICADOS debido al potencial para producir reacciones graves y/o con riesgo de vida, tales como arritmias cardíacas.
Antimigrañosos: derivados ergóticos (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina)	CONTRAINDICADOS debido al potencial para producir reacciones graves y/o con riesgo de vida, tales como toxicidad aguda por ergóticos, caracterizada por vasoespasmo periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos.
Benzodiazepinas: midazolam, triazolam	CONTRAINDICADAS debido al potencial para producir reacciones graves y/o con riesgo de vida, tales como sedación prolongada o aumentada o depresión respiratoria.
Neuroléptico: pimozida	CONTRAINDICADO debido al potencial para producir reacciones graves y/o con riesgo de vida, tales como arritmias cardíacas.
Agente favorecedor de la motilidad gastrointestinal: cisaprida*	CONTRAINDICADO debido al potencial para producir reacciones graves y/o con riesgo de vida,

	tales como arritmias cardíacas.
Productos a base de hierbas: hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	CONTRAINDICADOS debido al riesgo de producir una reducción en la concentración plasmática de efavirenz. Este efecto se debe a una inducción de CYP3A4 y puede generar pérdida de respuesta virológica y posible resistencia a efavirenz o a la clase de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se han informado casos de acidosis láctica y severa hepatomegalia con esteatosis, incluidos casos fatales, con el uso de análogos de nucleósidos incluido tenofovir disoproxil fumarato, un componente de TIALSUR PLUS, administrado solo o en combinación con otros antirretrovirales.

TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ-ENTRICITABINA-TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO no está aprobado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) y no se han establecido la seguridad y la eficacia de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato en pacientes coinfectados con VHB y VIH. Se han informado severas exacerbaciones agudas de la hepatitis B en pacientes coinfectados con VHB y VIH después de haber discontinuado el uso de emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato, dos de los componentes de TIALSUR PLUS. En algunos pacientes infectados con VHB y tratados con emtricitabina, las exacerbaciones de la hepatitis B se asociaron a una descompensación hepática y falla hepática. Se debe monitorear con atención la función hepática, con seguimiento clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses en pacientes que han discontinuado el uso de Tialsur Plus y que contraen conjuntamente las infecciones con VIH y VHB. Si resulta adecuado, se puede justificar el inicio del tratamiento contra la hepatitis B. Se han informado casos de falla renal, insuficiencia renal, aumento de la creatinina, hipofosfatemia y síndrome de Fanconi con el uso de tenofovir disoproxil fumarato durante la práctica clínica.

Generalidades:

TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ-ENTRICITABINA-TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO no se debe administrar con los siguientes fármacos relacionados, incluidos COMPLERA® (emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato), EMTRIVA® (emtricitabina), TRUVADA® (emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato), STRIBILD® (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato) y VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarato).

Debido a la similitud entre emtricitabina y lamivudina, TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ-ENTRICITABINA-TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO no se debe administrar con fármacos que contengan lamivudina, incluidos Combivir® (lamivudina/zidovudina), 3TC® (lamivudina), Heptovir® (lamivudina), Kivexa® (abacavir/lamivudina), Triumeq® (dolutegravir/abacavir/lamivudina) y Trizivir® (abacavir/lamivudina/zidovudina).

TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ-ENTRICITABINA-TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO no se debe administrar conjuntamente con fármacos que contengan tenofovir alafenamida (TAF), incluidos DESCOVY® (emtricitabina/tenofovir alafenamida) o GENVOYA® (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida), ODEFSEY™ (emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida) o VEMLIDY™ (tenofovir alafenamida).

TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ-ENTRICITABINA-TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO no se debe administrar con HEPSERA® (adefovir dipivoxil).

TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ-ENTRICITABINA-TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO no se debe administrar con SUSTIVA® (efavirenz), a menos que sea necesario para ajustar la dosis de efavirenz (por ej., con rifampicina).

Los datos de los ensayos clínicos de pacientes que pasaron de un régimen que contenía inhibidores de la proteasa (PI) a recibir comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato sugieren que es posible que presenten índices de respuesta inferiores a los pacientes que continúan con los regímenes de la línea basal. Por lo tanto, es preciso controlar a los pacientes que hayan pasado de un régimen con PI a recibir Tialsur Plus, a fin de detectar tantos efectos adversos como el aumento de la carga viral derivados del tratamiento.

Carcinogénesis, mutagénesis, problemas de fertilidad

Efavirenz:

Se han realizado estudios de carcinogenicidad oral en ratones y ratas con efavirenz. Los ratones recibieron 0, 25, 75, 150 o 300 mg/kg/día durante 2 años. Las incidencias de adenomas y carcinomas hepatocelulares y de adenomas alveolares/bronquiales del pulmón con todas las dosis aumentaron por encima de los niveles históricos en las hembras. No se observaron aumentos en la incidencia de tumores por encima de los niveles históricos en los machos. La exposición sistémica (basada en las AUC) en ratones fue aproximadamente 1,7 veces mayor respecto de los seres humanos que recibieron la dosis de 600 mg/día. A las ratas se les administró efavirenz en dosis de 0, 25, 50 o 100 mg/kg/día durante 2 años; no se observaron aumentos en la incidencia de tumores por encima de los niveles históricos. La exposición en ratas fue menor que en seres humanos.

Se desconoce el mecanismo del potencial carcinogénico. Sin embargo, en ensayos de toxicología genética, efavirenz no presentó evidencias de actividad mutagénica o clastogénica en una batería de estudios *in vitro* e *in vivo*. Estos incluyeron ensayos de mutación bacteriana en *S. typhimurium* y *E. coli*, ensayos de mutación en mamíferos en células ováricas de hámster chino, ensayos de aberración cromosómica en linfocitos de sangre periférica humana o células ováricas de hámster chino y un ensayo *in vivo* de micronúcleos en médula ósea de ratón. Dada la falta de actividad genotóxica de efavirenz, se desconoce la relevancia para los seres humanos de las neoplasias en ratones tratados con efavirenz.

Efavirenz no perjudicó el apareamiento o la fertilidad de ratas macho o hembra, ni tampoco afectó el esperma de las ratas macho tratadas. El desempeño reproductivo de las crías nacidas de ratas hembra que recibieron efavirenz no se vio afectado. Como resultado de la rápida depuración de efavirenz en las ratas, las exposiciones sistémicas al fármaco alcanzadas en estos estudios fueron equivalentes o inferiores a aquellas alcanzadas en seres humanos que recibieron dosis terapéuticas de efavirenz.

Emtricitabina:

En estudios de la carcinogenicidad oral de largo plazo de emtricitabina, no se observaron incrementos en la incidencia de tumores relacionados con el fármaco en ratones que recibieron dosis de hasta 750 mg/kg/día (26 veces la exposición sistémica de seres humanos a la dosis terapéutica de 200 mg/día) o en ratas que recibieron dosis de hasta 600 mg/kg/día (31 veces la exposición sistémica en seres humanos a la dosis terapéutica).

Emtricitabina no fue genotóxica en la prueba bacteriana *in vitro* de mutación inversa (prueba de Ames) o en ensayos *in vivo* de linfoma de ratón o de micronúcleos de ratón.

Emtricitabina no afectó la fertilidad en ratas macho en exposiciones aproximadamente 140 veces más altas, o en ratones macho y hembra en exposiciones 60 veces más altas (AUC) respecto de los humanos que recibieron la dosis diaria recomendada de 200 mg. La fertilidad fue normal en la cría de ratones expuestos diariamente desde antes de nacer (en el útero) y hasta la madurez sexual, a exposiciones diarias (AUC) aproximadamente 60 veces mayores que las exposiciones humanas a la dosis diaria recomendada de 200 mg.

Tenofovir disoproxil fumarato:

Tenofovir disoproxil fumarato no mostró potencial carcinogénico en un estudio de carcinogenicidad oral de largo plazo en ratas. Un estudio de carcinogenicidad oral de largo plazo en ratones mostró una baja incidencia de tumores duodenales, probablemente relacionada con las altas concentraciones locales en el tubo digestivo, a la dosis alta de 600 mg/kg/día. No se conoce con precisión el mecanismo de la formación tumoral en ratones y la relevancia potencial para los seres humanos.

Tenofovir disoproxil fumarato fue mutagénico en el estudio *in vitro* de linfoma de ratón y negativo en una prueba *in vitro* de mutagenicidad bacteriana (prueba de Ames). En un ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón, tenofovir disoproxil fumarato resultó negativo en dosis de hasta 2000 mg/kg cuando se administró por vía oral a ratones macho.

No se observaron efectos sobre la fertilidad, el desempeño en el apareamiento o en el desarrollo embrionario inicial al administrar tenofovir disoproxil fumarato en dosis de 600 mg/kg/día a ratas macho durante 28 días antes del apareamiento y a ratas hembra durante 15 días antes del apareamiento y hasta el día 7 de la gestación. Sin embargo, hubo una alteración del ciclo reproductivo en las ratas hembra. Una dosis de 600 mg/kg/día equivale a 19 veces la dosis humana, basada en comparaciones de la superficie corporal.

Cardiovasculares

Prolongación del intervalo QTc:

Se ha observado prolongación de QTc con el uso de efavirenz. Considere alternativas a TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ-ENTRICITABINA-TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO cuando se administre conjuntamente con un fármaco con riesgo conocido de Torsade de Pointes, o cuando se administre a pacientes con alto riesgo de contraer Torsade de Pointes.

Interacciones medicamentosas

Uso con ciertos regímenes para combatir el VHC:

La exposición a tenofovir aumenta cuando se administran comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato conjuntamente con HARVONI® (ledipasvir/sofosbuvir). Los pacientes que reciben TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ-ENTRICITABINA-TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO en forma concomitante con HARVONI, en particular aquellos con riesgo aumentado de disfunción renal, deben ser controlados a fin de detectar reacciones adversas asociadas al uso de tenofovir.

Se ha demostrado que la administración conjunta de efavirenz y un régimen de tratamiento contra el VHC que contenga velpatasvir reduce la exposición a velpatasvir. La administración conjunta de comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato y EPCLUSA™ (sofosbuvir/velpatasvir) produjo un aumento en la exposición a tenofovir y una disminución en la exposición a velpatasvir. Cabe esperar que la exposición a tenofovir aumente y que la exposición a velpatasvir y voxilaprevir disminuyan con la administración conjunta de VOSEVI™ (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) y efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. No se recomienda la administración conjunta de TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ-ENTRICITABINA-TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO y EPCLUSA o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ-ENTRICITABINA-TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO puede causar mareos, dificultad en la concentración y/o somnolencia, debido al componente efavirenz. Es preciso advertir a los pacientes que, en el caso de experimentar estos síntomas, eviten realizar tareas potencialmente peligrosas, tales como conducir u operar maquinarias.

Sistema endocrino y metabolismo

Lípidos en suero y glucosa en sangre:

Es posible que los niveles de lípido en suero y de glucosa en sangre aumenten durante el tratamiento con antirretrovirales. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden constituir factores que contribuyan a este aumento. La medición de lípidos en suero y de glucosa en sangre merece atención. Los trastornos relacionados con los lípidos y los aumentos de los niveles de glucosa en sangre se deben manejar según indicación médica.

Hepáticas/biliares/pancreáticas

Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis:

Se han informado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluidos casos fatales, con el uso de análogos de nucleósidos antirretrovirales, entre ellos el componente de tenofovir disoproxil fumarato de los comprimidos de Tialsur plus, administrados solos o en combinación con otros antirretrovirales en el tratamiento de la infección por VIH. La mayoría de estos casos han ocurrido en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a los nucleósidos pueden constituir factores de riesgo. Se debe prestar especial atención al administrar análogos de nucleósidos a pacientes con factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática; no obstante, también se han informado casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos. El tratamiento con Tialsur plus se debe suspender en aquel paciente que presente hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica o de pronunciada hepatotoxicidad (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis, incluso sin elevaciones marcadas de las transaminasas).

Hepatotoxicidad – Efavirenz:

Ha habido informes posteriores a la comercialización sobre falla hepática en pacientes que recibieron efavirenz, incluidos algunos casos en pacientes sin enfermedad hepática preexistente ni otros factores de riesgo identificables.

En pacientes con aumentos persistentes de las transaminasas séricas mayores de 5 veces el límite superior del rango normal, es preciso sopesar el beneficio de continuar el tratamiento con Tialsur plus en relación con los riesgos potenciales de adquirir toxicidad hepática significativa.

Insuficiencia hepática:

La farmacocinética de efavirenz no se ha estudiado lo suficiente en pacientes con disfunción hepática. Los comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato no se recomiendan en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (Child-Pugh Clase V o C) debido a la falta de datos suficientes. Se deben tomar precauciones al administrar Tialsur plus a pacientes con insuficiencia hepática leve debido al extensivo metabolismo mediado por el citocromo P450 de efavirenz y la limitada experiencia clínica. Los pacientes deben ser controlados con atención a fin de detectar eventos adversos y sometidos a análisis de laboratorio con periodicidad para evaluar la enfermedad hepática.

Tenofovir y tenofovir disoproxilo no son metabolizados por las enzimas del hígado. No se observan alteraciones farmacocinéticas clínicamente relevantes en pacientes con insuficiencia hepática. No se ha evaluado emtricitabina en pacientes con insuficiencia hepática; sin embargo, no se ha demostrado que emtricitabina sea metabolizada por las enzimas del hígado, de modo que el impacto de la insuficiencia hepática probablemente sea limitado.

No se ha establecido ni estudiado específicamente la seguridad y eficacia de los comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes. Los pacientes con hepatitis crónica B o C y tratados con antirretrovirales tienen mayor riesgo de sufrir eventos adversos hepáticos potencialmente mortales. Para los casos de tratamiento antiviral concomitante para la hepatitis B o C, consulte también la información relevante sobre el producto para estos medicamentos

Pancreatitis:

Se han observado casos de pancreatitis durante el tratamiento con regímenes combinados que incluyeron tenofovir disoproxil fumarato. Se deben tomar precauciones al administrar análogos de nucleósidos (incluido Tialsur plus) a pacientes con antecedentes de pancreatitis o factores de riesgo de contraer pancreatitis. En pacientes con sospecha de pancreatitis se debe suspender el tratamiento.

En estudios clínicos controlados, el índice de pancreatitis clínica fue similar en pacientes que recibieron efavirenz [1/1008 (0,1%)] y en pacientes que no lo recibieron [2/635 (0,3%)]. Se observaron aumentos asintomáticos en niveles séricos de la amilasa en un número significativamente mayor de pacientes tratados con 600 mg de efavirenz que en los pacientes de control.

Se han informado aumentos en los triglicéridos en pacientes que recibieron efavirenz, en algunos casos hasta niveles que pueden predisponer al paciente a una pancreatitis. Entre los pacientes con triglicéridos elevados, no ha habido casos de pancreatitis. Dado que estos niveles de triglicéridos no se obtuvieron en ayunas, se desconoce la exacta relevancia clínica de estas mediciones.

Sistema inmunitario:

Reacciones de hipersensibilidad:

En los ensayos clínicos, las reacciones de hipersensibilidad fueron poco frecuentes (<1%) en pacientes tratados con efavirenz.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica:

Se han informado casos de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica en pacientes tratados con una combinación de antirretrovirales, incluidos los componentes de los comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. Durante la fase inicial del tratamiento, los pacientes que responden a la terapia antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria ante infecciones oportunistas indolentes o residuales (tales como infecciones por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) y tuberculosis, que pueden requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se han informado casos de trastornos autoinmunitarios (tales como enfermedad de Graves, poliomielitis y síndrome Guillan-Barre) en el marco de la reconstitución inmunológica; sin embargo, el momento del inicio es más variable y puede aparecer muchos meses después de comenzar el tratamiento.

Músculo-esqueléticas

Efectos en los huesos

Se debe tener en cuenta el monitoreo óseo en pacientes infectados con VIH que tengan antecedentes de fracturas óseas patológicas o riesgo de osteopenia. Si bien no se estudió el efecto del suplemento de calcio y vitamina D, este suplemento puede resultar beneficioso para todos los pacientes. Si hay sospecha de anomalías óseas, se debe realizar la debida consulta.

En un estudio de 144 semanas con pacientes que no habían recibido tratamiento previo, se observó una disminución en la densidad mineral ósea (BMD, *Bone Mass Density*) respecto de la línea basal, en la columna lumbar y en la cadera, en ambos brazos del estudio. En la semana 144, la media de la

disminución porcentual en la BMD respecto de la línea basal fue significativamente mayor en la columna lumbar en los pacientes del grupo tratado con tenofovir disoproxil fumarato + lamivudina + efavirenz que en los pacientes del grupo tratado con stavudina + lamivudina + efavirenz. Los cambios en la BMD de la cadera fueron similares en los dos grupos de tratamiento. En ambos grupos, la mayor parte de la reducción en la BMD se produjo en las primeras 24 a 48 semanas del estudio y esta reducción se sostuvo hasta la semana 144. El 28% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato contra el 21% de los pacientes tratados con stavudina perdieron al menos 5% de BMD en la columna vertebral o 7% de BMD en la cadera. Se informaron casos de fracturas clínicamente relevantes (sin incluir dedos de la mano y de los pies) en 4 pacientes del grupo tratado con tenofovir disoproxil fumarato y en 6 pacientes del grupo tratado con stavudina. Además, hubo aumentos significativos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo (fosfatasa alcalina sérica específica del tejido óseo, osteocalcina sérica, telopéptido C sérico y telopéptido N urinario) en el grupo tratado con tenofovir disoproxil fumarato en relación con el grupo tratado con stavudina, lo cual sugiere un aumento del recambio óseo. Los niveles séricos de la hormona paratiroidea y los niveles de 1,25-Vitamina D también fueron mayores en el grupo tratado con tenofovir disoproxil fumarato. Salvo en el caso de la fosfatasa alcalina específica del tejido óseo, estos cambios dieron como resultado valores que se mantuvieron dentro del rango normal. Se desconocen los efectos de los cambios en la BMD asociados con tenofovir disoproxil fumarato y los marcadores bioquímicos sobre la salud ósea de largo plazo y el riesgo futuro de fracturas. Se han informado casos de osteomalacia (asociada con tubulopatía renal proximal y que rara vez contribuye a que se produzcan fracturas) en relación con el uso de tenofovir disoproxil fumarato. Para obtener más información, consulte la Monografía del Producto de tenofovir disoproxil fumarato.

Neurológicas

Síntomas relacionados con el sistema nervioso:

El 53% (531/1008) de los pacientes que recibieron efavirenz en ensayos clínicos controlados informaron síntomas relacionados con el sistema nervioso central (cualquier grado, independientemente de la causalidad), en comparación con el 25% (156/635) de los pacientes que recibieron regímenes de control. Estos síntomas incluyeron, entre otros, mareos (28,1% de los 1008 pacientes), insomnio (16,3%), dificultad en la concentración (8,3%), somnolencia (7,0%), sueños anormales (6,2%) y alucinaciones (1,2%). Otros síntomas informados fueron euforia, confusión, agitación, amnesia, estupor, pensamientos anormales y despersonalización. La mayoría de estos síntomas fueron leves a moderados (50,7%), en tanto que fueron severos en el 2,0% de los pacientes. En total, el 2,1% de los pacientes discontinuaron el tratamiento. Estos síntomas en general comienzan durante el primero o segundo día de tratamiento y generalmente se resuelven después de las primeras 2 a 4 semanas. Al cabo de 4 semanas de tratamiento, la prevalencia de los síntomas vinculados al sistema nervioso de gravedad al menos moderada osciló entre el 5 y el 9% en pacientes tratados con regímenes que contenían efavirenz y entre el 3 y el 5% en pacientes tratados con un régimen de control. Se debe informar a los pacientes que estos síntomas probablemente mejoren con la continuidad del tratamiento. La administración antes de acostarse mejora la tolerabilidad de estos síntomas.

Un análisis de datos de largo plazo obtenidos de un estudio clínico (mediana de seguimiento de 180 semanas, 102 semanas y 76 semanas para pacientes tratados con efavirenz + zidovudina + lamivudina, efavirenz + indinavir e indinavir + zidovudina + lamivudina, respectivamente) demostró que, más allá de las 24 semanas de tratamiento, la incidencia de nuevos síntomas relacionados con el sistema nervioso entre los pacientes tratados con efavirenz en general fue similar a la incidencia en el brazo de control que recibió indinavir.

Se debe alertar a los pacientes que reciben Tialsur plus acerca del potencial de aparición de efectos complementarios relacionados con el sistema nervioso central debido al componente efavirenz, cuando se utiliza Tialsur plus en combinación con alcohol o drogas psicoactivas.

Convulsiones:

Se deben tomar precauciones con aquellos pacientes con antecedentes de convulsiones. Se han observado casos infrecuentes de convulsiones en pacientes que recibieron efavirenz, en general con antecedentes médicos conocidos de convulsiones. En total, el índice de convulsiones en ensayos clínicos controlados ha sido de 0,89% en pacientes tratados con efavirenz y de 0,63% en pacientes en el grupo de control. Los pacientes que estén tomando medicamentos anticonvulsivos concomitantes metabolizados principalmente por el hígado, tales como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, pueden requerir un control periódico de los niveles plasmáticos

Psiquiátricas

Se han informado reacciones adversas psiquiátricas graves en pacientes tratados con efavirenz. En ensayos controlados de 1008 pacientes con regímenes que contenían efavirenz durante un promedio de 2,1 años y 635 pacientes con regímenes de control durante un promedio de 1,5 años, la frecuencia (independientemente de la causalidad) de los eventos psiquiátricos específicos graves entre pacientes que recibieron efavirenz o regímenes de control respectivamente fueron: depresión severa (2,4%, 0,9%), ideas suicidas (0,7%, 0,3%), intentos de suicidio no fatales (0,5%, 0%), comportamiento agresivo (0,4%, 0,5%), reacciones paranoides (0,4%, 0,3%) y reacciones maníacas (0,2%, 0,3%). Cuando los síntomas psiquiátricos similares a los indicados se combinaron y evaluaron como grupo en un análisis multifactorial de datos extraídos de un estudio clínico, el tratamiento con efavirenz se asoció a un aumento en la aparición de estos síntomas psiquiátricos seleccionados. Otros factores asociados con un aumento en la aparición de estos síntomas psiquiátricos fueron antecedentes de uso de drogas inyectables, antecedentes psiquiátricos y uso de medicación psiquiátrica al momento de ingresar en el estudio; se observaron asociaciones similares tanto en el grupo tratado con 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 pacientes de control. El 1% de los pacientes tratados con efavirenz discontinuó o interrumpió el tratamiento debido a uno o más de estos síntomas psiquiátricos seleccionados. También ha habido informes ocasionales posteriores a la comercialización de fallecimiento por suicidio, ideas delirantes, comportamiento de tipo psicótico y catatonia, si bien no se puede determinar una relación causal con el uso de efavirenz a partir de estos informes. Los pacientes con graves experiencias adversas psiquiátricas deben procurar de inmediato evaluación médica a fin de analizar la probabilidad de que los síntomas estén relacionados con el uso de Tialsur plus y, en ese caso, determinar si los riesgos de continuar el tratamiento pesan más que los beneficios.

Renales

Nefrotoxicidad:

Emtricitabina y tenofovir se eliminan principalmente a través de los riñones; sin embargo, efavirenz no se elimina de esta manera. Dado que Tialsur plus es un producto combinado y que la dosis de cada uno de los componentes no se puede alterar, los pacientes con depuración de la creatinina <50 mL/min no deben recibir Tialsur plus.

Se han informado casos de insuficiencia renal, incluidos falla renal aguda y síndrome de Franconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia severa) en relación con el uso de tenofovir disoproxil fumarato). La mayoría de estos casos se produjo en pacientes con enfermedad sistémica o renal

subyacente, o en pacientes que tomaban agentes nefrotóxicos; sin embargo, algunos casos se observaron en pacientes sin factores de riesgo identificados.

Se recomienda calcular la depuración de la creatina en todos los pacientes antes de iniciar la terapia y según indicación médica durante el tratamiento con Tialsur plus. Se debe realizar un monitoreo de rutina de la depuración calculada de creatina y de fósforo en suero en pacientes con riesgo de insuficiencia renal, incluidos aquellos que previamente hayan experimentado eventos renales mientras recibían adefovir dipivoxil.

Se debe evitar administrar Tialsur plus con el uso concurrente o reciente de un agente nefrotóxico. Son ejemplos de agentes nefrotóxicos, entre otros, los aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2. Se deben tomar precauciones especiales al administrar este medicamento a pacientes con factores de riesgo conocidos de desarrollar enfermedad renal y con antecedentes de disfunción renal; no obstante, también se han informado casos de falla renal en pacientes sin factores de riesgo conocidos.

Piel

Erupción cutánea (*rash*):

Tialsur plus, por su contenido de efavirenz, no se recomienda en pacientes que han presentado una reacción cutánea con riesgo de vida (por ej., síndrome de Stevens-Johnson). Tialsur plus se debe discontinuar en pacientes que desarrollen erupción cutánea severa con ampollas, descamación, reacción en las mucosas o fiebre. Se debe considerar retomar el tratamiento con Tialsur plus una vez resuelta la erupción cutánea severa únicamente si el beneficio supera el riesgo, como en el caso de pacientes sin otras opciones terapéuticas. Para erupciones cutáneas grado 1 o 2 (Sistema de clasificación del National Cancer Institute), el uso de antihistamínicos y/o de corticoesteroides adecuados puede mejorar la tolerabilidad y acelerar la resolución de la erupción. Se puede retomar el tratamiento con Tialsur plus en pacientes que lo hayan interrumpido debido a erupciones grado 1 y 2.

En ensayos clínicos controlados, el 26% (266/1008) de los pacientes tratados con 600 mg de efavirenz presentaron erupción cutánea de primera aparición, en comparación con el 17% (111/635) de los pacientes tratados en los grupos de control. Se observó erupción cutánea con ampollas, descamación húmeda y ulceración en el 0,9% (9/1008) de los pacientes tratados con efavirenz. Las erupciones cutáneas por lo general son erupciones maculopapulares de leves a moderadas, que se producen dentro de las primeras 2 semanas del inicio del tratamiento con efavirenz (la mediana del tiempo hasta la aparición de la erupción en adultos fue de 11 días) y en la mayoría de los pacientes que continúan el tratamiento con efavirenz, la erupción se resuelve dentro de 1 mes (mediana de duración: 16 días). El índice de discontinuación por erupción cutánea en los ensayos clínicos fue de 6,4% (17/266) entre los pacientes con erupción cutánea y 1,7% (17/1008) en total.

La erupción cutánea grado 4 (incluidos eritemas multiformes, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y dermatitis exfoliativa) fue poco frecuente (<1%) en pacientes tratados con efavirenz en los estudios clínicos.

La experiencia con efavirenz en pacientes que discontinuaron el uso de otros agentes antirretrovirales de la clase NNRTI es limitada. Diecinueve pacientes que discontinuaron el uso de nevirapina debido a erupción cutánea han sido tratados con efavirenz. Nueve de estos pacientes desarrollaron erupción cutánea leve a moderada mientras estaban recibiendo efavirenz, y dos de estos pacientes discontinuaron el tratamiento debido a erupción cutánea.

Poblaciones especiales

Pacientes con VIH y coinfección con el virus de la hepatitis B

Se recomienda que todos los pacientes con VIH sean sometidos a una prueba para detectar la presencia del VHB antes de iniciar el tratamiento antirretroviral. TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ-ENTRICITABINA-TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO no está aprobado para el tratamiento de infecciones crónicas por VHB y no se ha establecido la seguridad y la eficacia de efavirenz, Entricitabina y tenofovir disoproxil fumarato en pacientes coinfectados con VHB Y VIH. Se han informado exacerbaciones agudas severas de la hepatitis B en pacientes coinfectados con VHB y VIH después de discontinuar el uso de Entricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, dos de los componentes de Tialsur plus. En algunos pacientes infectados con VHB y tratados con Entricitabina, las exacerbaciones de la hepatitis B se asociaron a descompensación hepática e insuficiencia hepática. Se debe controlar con atención la función hepática, tanto con seguimiento clínico como de laboratorio, durante al menos varios meses en pacientes que interrumpen el uso de los comprimidos de efavirenz, Entricitabina y tenofovir disoproxil fumarato y que están coinfectados con VIH y VHB. Si corresponde, se justifica el inicio del tratamiento contra la hepatitis B. En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, la exacerbación de la hepatitis posterior al tratamiento puede llevar a una descompensación hepática. Por lo tanto, en estos pacientes, no se recomienda discontinuar el tratamiento sin el inicio de un tratamiento alternativo contra la hepatitis B.

Embarazadas

Efavirenz puede producir daños en el feto cuando se administra durante el primer trimestre a una embarazada. Se deben evitar los embarazos en mujeres y durante 12 semanas después de su discontinuación. Siempre se debe utilizar un método anticonceptivo de barrera en combinación con otros métodos anticonceptivos (por ej., anticonceptivos orales u hormonales). Debido a la prolongada semivida de efavirenz, se recomienda utilizar medidas anticonceptivas adecuadas durante 12 semanas después de discontinuar el uso de Tialsur plus. Las mujeres en edad fértil deben someterse a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con este medicamento.

No existen estudios suficientes y bien controlados con embarazadas. Tialsur plus se debe utilizar en embarazadas únicamente si los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales al feto, como en el caso de embarazadas sin otras opciones terapéuticas.

Efavirenz: Al mes de julio de 2013, el Registro de Embarazos con Antirretrovirales ha recibido informes prospectivos de 1067 embarazos expuestos a regímenes con efavirenz, de los cuales 904 correspondieron a exposiciones durante el primer trimestre. Hubo anomalías congénitas en 18 de 766 nacimientos con vida (exposición durante el primer trimestre) y en 3 de 160 nacimientos con vida (exposición durante el segundo/tercer trimestre). Una de estas anomalías informadas prospectivamente causada por la exposición durante el primer trimestre fue una anomalía congénita del tubo neural. También se ha informado prospectivamente un único caso de anoftalmia con la exposición a efavirenz durante el primer trimestre; sin embargo, este caso incluyó hendiduras faciales oblicuas severas y bandeado amniótico (*amniotic banding*), una conocida asociación con la anoftalmia. Se redactaron siete informes durante el uso posterior a la comercialización que dan cuenta de hallazgos coincidentes con anomalías del tubo neural, incluida meningomielocel, todas en madres expuestas a regímenes que contenían efavirenz (sin incluir combinaciones con efavirenz de dosis fija) en el primer trimestre. Si bien no es posible establecer una relación causal entre estos eventos y el uso de efavirenz, se han observado defectos similares en estudios no clínicos de efavirenz.

Emtricitabina: La incidencia de alteraciones y malformaciones en el feto no aumentó en estudios de toxicidad en embriones y fetos realizados con Entricitabina en ratones, a exposiciones (AUC)

aproximadamente 60 veces mayores y en conejos, 120 veces mayores que las exposiciones en seres humanos, a la dosis diaria recomendada.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Se han llevado a cabo estudios de reproducción en ratas y conejos en dosis de hasta 14 y 19 veces la dosis humana, basadas en la comparación de la superficie corporal. Dichos estudios revelaron que no existe evidencia de alteraciones de la fertilidad o de daño al feto por el uso de tenofovir. Se observó una disminución en el peso corporal de las crías y en la supervivencia y un retraso en la maduración sexual mediante un estudio de toxicidad perinatal y posnatal con ratas, a las dosis tóxicas para la madre de 450 y 600 mg/kg (aproximadamente 14 y 19 veces la dosis humana, basada en comparaciones de las superficies corporales).

Madres lactantes:

Las madres infectadas con HIV-1 no deben amamantar a sus hijos para evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH. Los estudios en ratas han demostrado que efavirenz se excreta en la leche. También se ha demostrado que efavirenz se transmite a la leche materna humana. En los seres humanos, las muestras de leche materna obtenidas durante la primera semana posterior al parto de cinco madres infectadas con VIH-1 que recibieron 200 mg de Emtricitabina y 300 mg de Tenofovir indican que tanto tenofovir como emtricitabina se secretan en la leche humana. Los niños lactantes cuyas madres están siendo tratadas con comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato pueden estar en riesgo de desarrollar resistencia viral a la emtricitabina. Se desconocen los riesgos asociados a tenofovir (incluidos el riesgo de desarrollar resistencia viral a tenofovir) y otros riesgos asociados a emtricitabina en dichos niños. Debido al potencial de transmisión del VIH y del potencial de producir reacciones adversas graves en niños lactantes, **se debe informar a las madres que no deben amamantar a sus hijos** si están recibiendo este medicamento.

Uso pediátrico (<18 años de edad): No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos, por lo tanto, no se recomienda para administración pediátrica.

Uso geriátrico (>65 años de edad): Los estudios clínicos de efavirenz, emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato no incluyeron la cantidad suficiente de sujetos a partir de los 65 años de edad para determinar si responden de manera distinta que los sujetos más jóvenes. En general, la selección de la dosis para los pacientes mayores debe ser cuidadosa, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de insuficiencia hepática, renal o cardíaca y de enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Monitoreo y pruebas de laboratorio

Enzimas hepáticas: Se recomienda el control de las enzimas hepáticas antes y durante el tratamiento en pacientes con enfermedad hepática subyacente, incluida infección por hepatitis B o C, pacientes con marcado aumento de las transaminasas y pacientes tratados con otros medicamentos asociados con toxicidad hepática. También se debe considerar el control de las enzimas hepáticas en pacientes sin disfunción hepática preexistente u otros factores de riesgo.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacciones entre fármacos

Las interacciones farmacológicas descritas en la Tabla 7 se basan en estudios realizados con efavirenz, emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato, los componentes de los comprimidos de efavirenz, emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato como agentes individuales, o son

interacciones medicamentosas potenciales. Esta tabla incluye interacciones potencialmente significativas, pero puede no incluir todas las interacciones potenciales.

Tabla 7. Interacciones medicamentosas establecidas¹ y otras potencialmente significativas²:

Clase de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto ³	Comentario clínico
<i>Agentes antirretrovirales</i>		
Inhibidor de la proteasa: Atazanavir	↑ concentración de tenofovir	No existen datos suficientes que permitan recomendar administrar atazanavir o atazanavir/ritonavir con efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. Las concentraciones de atazanavir disminuyeron a causa de efavirenz y de tenofovir disoproxil fumarato. Atazanavir ha demostrado aumentar las concentraciones de tenofovir. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de atazanavir y Tialsur plus.
Inhibidor de la proteasa: Fosamprenavir cálcico	↓ concentración de amprenavir	Fosamprenavir (sin reforzar): No se han establecido dosis adecuadas de fosamprenavir y efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato con respecto a seguridad y eficacia. Fosamprenavir/ritonavir: Se recomienda agregar 100 mg/día (300 mg en total) de ritonavir cuando se administre Tialsur plus con fosamprenavir/ritonavir una vez al día. No se requiere modificar la dosis de ritonavir cuando se administra Tialsur plus con fosamprenavir más ritonavir dos veces al día.
Inhibidor de la proteasa: Indinavir	↓ concentración de indinavir	Se desconoce cuál es la dosis óptima de indinavir cuando se administra en combinación con efavirenz. Aumentar la dosis de indinavir a 1000 mg cada 8 horas no compensa el aumento del metabolismo de indinavir causado por efavirenz.
Inhibidor de la proteasa: Lopinavir/ritonavir	↓ concentración de lopinavir. ↑ concentración de tenofovir.	No existen datos suficientes que permitan recomendar administrar comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. Si se utiliza con Tialsur plus, se debe considerar un ajuste de la dosis de lopinavir/ritonavir debido al componente efavirenz. (Para obtener más información,

		consulte la monografía del producto efavirenz.) Además, se debe controlar a los pacientes a fin de detectar eventos adversos relacionados con tenofovir. Tialsur plus se debe discontinuar en pacientes que manifiestan eventos adversos asociados con tenofovir.
Antagonista co-receptor de CCR5: Maraviroc	↓ maraviroc	Consulte el prospecto completo de maraviroc para informarse sobre la administración conjunta de Tialsur plus.
Inhibidor de la transferencia de la cadena de integrasa: Raltegravir	↓ raltegravir	Efavirenz no presentó efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de raltegravir.
Inhibidor de la proteasa: Ritonavir	↑ concentración de ritonavir ↑ concentración de efavirenz	Cuando se administraron 500 mg de ritonavir cada 12 horas conjuntamente con 600 mg de efavirenz una vez al día, la combinación se asoció a una mayor frecuencia de experiencias clínicas adversas (por ej. mareos, náuseas, parestesia). Se recomienda controlar las enzimas hepáticas cuando se utilice Tialsur plus en combinación con ritonavir.
Inhibidor de la proteasa: Saquinavir	↓ concentración de saquinavir	No se debe utilizar como único inhibidor de la proteasa en combinación con Tialsur plus.
NRTI (inhibidor de transcriptasa inversa nucleósido): Didanosina	↑ concentración de didanosina	Las mayores concentraciones de didanosina podrían potenciar los eventos adversos asociados con la didanosina, incluidos pancreatitis y neuropatía. En adultos con peso corporal ≥ 60 kg, la dosis EC (<i>Effective Concentration</i> , concentración eficaz) de didanosina debería reducirse a 250 mg si se administra conjuntamente con Tialsur Plus. Para pacientes con peso corporal < 60 kg y depuración de la creatinina ≥ 60 mL/min, la dosis recomendada de ddi-EC es 200 mg. No existen datos disponibles para recomendar un ajuste de la dosis de didanosina para pacientes con depuración de la creatinina < 60 mL/min. La administración conjunta de Tialsur Plus y didanosina EC se debe abordar con precaución y los pacientes que reciban esta combinación deben someterse a un control exhaustivo a fin de detectar la aparición de eventos adversos asociados con didanosina. Para obtener información adicional, consulte la información del prospecto de didanosina.

<i>Agentes antivirales contra el VHC</i>		
Inhibidor de NS5A Inhibidor de la proteasa NS3/4A: elbasvir/grazoprevir	↓ elbasvir ↓ grazoprevir	La administración conjunta de efavirenz y elbasvir/grazoprevir redujo la AUC y C_{max} de elbasvir en un 54% y 45% respectivamente, y la AUC y C_{max} de grazoprevir en un 83% y 87% respectivamente, en comparación con el uso de elbasvir/grazoprevir solos. La administración concomitante de Atripla y elbasvir/grazoprevir está contraindicada [véase CONTRAINDICACIONES] porque puede generar pérdida de respuesta virológica a elbasvir/grazoprevir. Esta pérdida se debe a reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir causadas por inducción de CYP3A4. Para obtener información adicional, consulte el prospecto de Zepatier (elbasvir/grazoprevir).
Inhibidor de la NS5A/inhibidor de la polimerasa NS5B: Ledipasvir/sofosbuvir	↑ tenofovir	La administración concomitante de Ledipasvir/sofosbuvir con efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato produjo aumentos en los valores de tenofovir (AUC ↑98%, C_{max} ↑79% y C_{min} ↑163%) en comparación con efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato solos. No se requiere ajuste de dosis de Tialsur Plus o de Ledipasvir/sofosbuvir. Los pacientes que reciben Tialsur Plus con Ledipasvir/sofosbuvir deben ser controlados a fin de detectar reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxil fumarato.
Inhibidor de la polimerasa NS5B/inhibidor de NS5A: Sofosbuvir/velpatasvir	↑ tenofovir ↓ velpatasvir	La administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir con efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato aumentó los valores de tenofovir de AUC, C_{max} y C_{min} en un 81%, 77% y 121% respectivamente, en comparación con efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato solos, y redujo los valores de velpatasvir de AUC, C_{max} y C_{min} en un 53%, 47% y 57% respectivamente, en comparación con sofosbuvir/velpatasvir solos. No se recomienda la administración

		conjunta de Tialsur Plus y sofosbuvir/velpatasvir.
Inhibidor de la polimerasa NS5B/inhibidor de NS5A/inhibidor de NS3/4A: Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	<p>↑ tenofovir⁵</p> <p>↓ velpatasvir⁵</p> <p>↓ voxilaprevir⁵</p>	La administración concomitante de efavirenz con un tratamiento contra el VHC que contenga velpatasvir ha demostrado reducir la exposición a velpatasvir. Cabe esperar que la exposición a tenofovir aumente y que los valores de velpatasvir y voxilaprevir disminuyan con la administración concomitante de Tialsur Plus y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. No se recomienda la administración conjunta de Tialsur Plus y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
Inhibidor de la polimerasa NS5B: Sofosbuvir	↑ Tenofovir	La administración concomitante de sofosbuvir con efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato aumentó los valores de tenofovir de C _{max} en un 25%, en comparación con efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato solos. Los valores de AUC y C _{min} de tenofovir no se vieron alterados por la coadministración de sofosbuvir. No se requiere ajuste de dosis de Tialsur o sofosbuvir.
Inhibidor de la proteasa: Simeprevir	<p>↓ simeprevir¹</p> <p>↔ efavirenz¹</p>	El uso concomitante de simeprevir y efavirenz produjo una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de simeprevir (AUC ↓71%, C _{max} ↓51% y C _{min} ↓91%) debido a la inducción de CYP3A por parte de efavirenz. Esto puede ocasionar pérdida del efecto terapéutico de simeprevir. No se recomienda administrar conjuntamente simeprevir con Tialsur Plus. Se deben considerar alternativas. Consulte el prospecto de simeprevir para obtener más información.
<i>Otros agentes</i>		
Anticoagulante: Warfarina	↑ o ↓ concentración de Warfarina	Efavirenz produjo tanto el aumento como la disminución potencial de las concentraciones plasmáticas y de los efectos.
Acenocumarol	↑ o ↓ concentración de acenocumarol	Se recomienda monitorear el INR.

Anticonvulsivos: Carbamazepina	↓ concentración de carbamazepina ↓ concentración de efavirenz	Se debe realizar un monitoreo periódico de los niveles plasmáticos de carbamazepina. No existen datos suficientes para recomendar administrar los comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. Se debe considerar algún tratamiento anticonvulsivo alternativo.
Anticonvulsivos: Fenitoína Fenobarbital	↓ concentración del anticonvulsivo ↓ concentración de efavirenz	Potencial de reducción de los niveles plasmáticos del anticonvulsivo y/o de efavirenz; se debe realizar un monitoreo periódico de los niveles plasmáticos del anticonvulsivo.
Antidepresivos: Bupropión	↓ concentración de bupropión	Se cree que el efecto de efavirenz sobre la exposición de bupropión se debe a la inducción del metabolismo de bupropión. Los ajustes en la dosis de bupropión se deben guiar por la respuesta clínica, pero no se debe exceder la dosis de bupropión. No es necesario un ajuste de dosis para efavirenz.
Sertralina	↓ concentración de sertralina	Puede resultar necesario reajustar la dosis de sertralina para alcanzar el efecto clínico deseado. En un estudio sobre la interacción medicamentosa en sujetos sanos, se observó un aumento de la incidencia de la dificultad en la concentración en sujetos que recibieron sertralina en forma concomitante con efavirenz.
Antimicóticos: Itraconazol	↓ concentración de itraconazol ↓ concentración de hidroxitraconazol	Véase CONTRAINDICACIONES para obtener información sobre otros antimicóticos. Dado que no es posible realizar una recomendación de dosis para itraconazol, se debe considerar un tratamiento antimicótico alternativo.
Posaconazol	↓ Posaconazol	Evitar el uso concomitante de Posaconazol y Tialsur Plus, a menos que el beneficio para el paciente supere los riesgos.
Ketoconazol	↓ concentración de ketoconazol	No se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica con efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato y ketoconazol. Efavirenz tiene el potencial de reducir las concentraciones plasmáticas de ketoconazol.

<p>Antiinfecciosos: Claritromicina</p>	<p>↓ concentración de claritromicina</p> <p>↑ metabolitos 14-OH</p>	<p>Considere alternativas a los antibióticos macrólidos debido al riesgo de prolongación del intervalo QT.</p> <p>Se desconoce la importancia clínica. En voluntarios no infectados, el 46% desarrolló erupción cutánea mientras estaba recibiendo efavirenz y claritromicina. No se recomienda ajustar la dosis de Tialsur Plus cuando se administra con claritromicina. Se deben considerar alternativas a la claritromicina, tal como azitromicina. No se han estudiado todos los antibióticos macrólidos en combinación con efavirenz.</p>
<p>Agentes contra la malaria: Artemeter/lumefantrina4</p>	<p>↓ arteméter</p> <p>↓ dihidroartemisina</p> <p>↓ lumefantrina</p>	<p>Considere alternativas a arteméter/lumefantrina debido al riesgo de prolongación del intervalo QT.</p> <p>La administración conjunta de efavirenz y arteméter/lumefantrina produjo una reducción en las exposiciones a arteméter, dihidroartemisina (metabolito activo de arteméter) y lumefantrina. La exposición a efavirenz no se vio afectada de forma significativa. Dado que la disminución de las concentraciones de arteméter, dihidroartemisina o lumefantrina puede disminuir la eficacia contra la malaria, se recomienda precaución cuando se administre Tialsur Plus conjuntamente con comprimidos de arteméter/lumefantrina.</p>
<p>Agentes contra la malaria: Atovacuone/proguanil</p>	<p>↓ atovacuone</p> <p>↓ proguanil</p>	<p>La administración conjunta de efavirenz y atovacuone/proguanil produjo una disminución en las exposiciones a atovacuone y proguanil. Dado que la reducción en las concentraciones de atovacuone y proguanil pueden reducir la eficacia contra la malaria, se debe evitar la administración concomitante siempre que sea posible.</p>
<p>Antimicobacterial: Rifabutina</p>	<p>↓ concentración de rifabutina</p>	<p>Aumente la dosis diaria de rifabutina en un 50%. Considere duplicar la dosis de rifabutina en regímenes en los que se administre rifabutina 2 o 3 veces por semana.</p>
<p>Antimicobacterial: Rifampicina</p>	<p>↓ concentración de efavirenz</p>	<p>Se recomienda administrar una dosis adicional de 200 mg/día (800 mg en total) de efavirenz cuando se administre Tialsur</p>

		Plus con Rifampicina en pacientes adultos que pesen 50 kg o más.
Bloqueadores del canal de calcio: Diltiazem	<p>↓ diltiazem</p> <p>↓ des acetil diltiazem</p> <p>↓ N-mono desmetil diltiazem</p>	<p>Los niveles de diltiazem se reducen de manera notable cuando se administra conjuntamente con efavirenz. Los niveles de efavirenz disminuyeron hasta el nivel más bajo (Tabla 9 y Tabla 10). Se debe monitorear con atención a los pacientes para controlar los posibles efectos de la disminución de diltiazem y el aumento de los eventos adversos y los valores anormales de laboratorio asociados con efavirenz. Consulte el prospecto de diltiazem para informarse acerca del ajuste de la dosis.</p> <p>No existen datos disponibles sobre las potenciales interacciones de efavirenz con otros bloqueadores del canal de calcio que sean sustratos de la enzima CYP3A4. Existe el potencial de reducción de las concentraciones plasmáticas del bloqueador del canal de calcio. Los ajustes de dosis deben realizarse de acuerdo con la respuesta clínica (véase el prospecto para obtener información sobre los bloqueadores del canal de calcio).</p>
Inmunosupresores: Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus	↓ concentración de ciclosporina, tacrolimus y serolimus	<p>Cuando se administra un inmunosupresor metabolizado por CYP3A4 junto con efavirenz, cabe esperar que se observe una disminución en la exposición del inmunosupresor a causa de la inducción de CYP3A4. No se prevé que los inmunosupresores metabolizados por CYP3A4 afecten la exposición de efavirenz. No hubo interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se administró emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato conjuntamente con tacrolimus. Puede resultar necesario realizar ajustes de dosis del inmunosupresor cuando se lo utilice con Tialdur Plus. Se recomienda controlar con atención las concentraciones del inmunosupresor durante al menos 2 semanas (hasta alcanzar concentraciones estables) al comenzar o interrumpir el tratamiento con Tialdur Plus.</p>

<p>Inhibidores de la reductasa HMG-CoA: Atorvastatina Pravastatina Simvastatina</p>	<p>↓ concentración de atorvastatina</p> <p>↓ concentración de pravastatina</p> <p>↓ concentración de simvastatina</p>	<p>Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, pravastatina y simvastatina disminuyeron con efavirenz. Consulte el prospecto completo del inhibidor de la reductasa HMG-CoA para obtener información sobre la individualización de la dosis.</p>
<p>Anticonceptivo hormonal:</p> <p>Oral: Etinilestradiol/ Norgestimato</p> <p>Implante: Etonogestrel</p>	<p>↓ metabolitos activos de norgestimato</p> <p>↓ etonogestrel</p>	<p>Se debe utilizar un método anticonceptivo de barrera confiable, además de anticonceptivos hormonales.</p> <p>Efavirenz no tuvo efectos sobre las concentraciones de etinilestradiol, pero disminuyeron de manera marcada los niveles de progestina (norelgestromina y levonorgestrel). Se desconoce la importancia clínica de estos efectos. No se observaron efectos del etinilestradiol/norgestimato sobre las concentraciones plasmáticas de efavirenz.</p> <p>No se ha estudiado la interacción entre etonogestrel y efavirenz. Cabe esperar una disminución en la exposición de etonogestrel (inducción de CYP3A4) y ha habido algunos informes ocasionales posteriores a la comercialización sobre el fracaso anticonceptivo con etonogestrel en pacientes expuestos a efavirenz.</p>
<p>Analgésico narcótico: Metadona</p>	<p>↓ concentración de metadona</p>	<p>La administración conjunta de efavirenz en individuos infectados con VIH con antecedentes de uso de drogas inyectables resultó en una disminución de los niveles plasmáticos de metadona y signos de abstinencia a los opiáceos. Es preciso controlar a los pacientes a fin de detectar signos de abstinencia y aumentar la dosis de metadona según se requiera para aliviar los síntomas de abstinencia.</p>

1. Véase las Tablas 8 a 11.

2. Esta tabla no es totalmente inclusiva.

3. Aumento=↑; Disminución=↓; ↔ = Sin efecto

4. No se comercializa en Canadá

5. No se realizó un estudio con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Las interacciones indicadas se suponen sobre la base de un estudio de la interacción con EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir).

Efavirenz:

Se ha demostrado mediante ensayos *in vivo* que efavirenz causa inducción de las enzimas hepáticas, y de esta manera aumenta la biotransformación de algunos fármacos metabolizados por CYP3A4 y CYP2B6. Los estudios *in vitro* han demostrado que efavirenz inhibe las isozimas 2C9, 2C19 y 3A4 en el rango de las concentraciones plasmáticas de efavirenz observadas. La administración conjunta de efavirenz y fármacos que se metabolizan principalmente mediante estas isozimas puede producir una alteración en las concentraciones plasmáticas del fármaco coadministrado. Por lo tanto, puede resultar necesario realizar ajustes de dosis adecuados para estos fármacos.

Cabría esperar que los fármacos que inducen la actividad de CYP3A4 (por ej. fenobarbital, rifampicina, rifabutina) aumenten la depuración de efavirenz, lo cual produciría una disminución de las concentraciones plasmáticas.

Existe poca información disponible sobre el potencial de interacción farmacodinámica entre efavirenz y los fármacos que prolongan el intervalo QTc. Se ha observado prolongación del intervalo QTc con el uso de efavirenz. Considere alternativas al uso de Tialsur Plus cuando se administra conjuntamente con un fármaco con riesgo conocido de producir Torsade de Pointes.

Se han realizado estudios de interacción medicamentosa con efavirenz y otros fármacos que probablemente se administren conjuntamente con efavirenz, o medicamentos habitualmente utilizados como detectores de interacción farmacocinética. No se observó interacción clínicamente significativa entre efavirenz y zidovudina, lamivudina, azitromicina, fluconazol, lorazepam, cetirizina, paroxetina o sofosbuvir. Una sola dosis de famotidina o de un antiácido a base de aluminio y magnesio con simeticona no presentó efectos sobre las exposiciones a efavirenz. Los efectos de la administración conjunta de efavirenz sobre C_{max} y AUC se resumen en la Tabla 8 (efecto de otros fármacos sobre efavirenz) y en la Tabla 9 (efecto de efavirenz sobre otros fármacos).

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con efavirenz y NRTI distintos de lamivudina, zidovudina y tenofovir DF. La farmacocinética en estado estacionario de efavirenz y tenofovir no se vio afectada cuando se administraron efavirenz y tenofovir disoproxil fumarato juntos, en comparación con la administración de cada agente solo. No cabría esperar interacciones clínicamente significativas dado que los NRTI se metabolizan por una vía distinta de efavirenz y sería improbable que compitieran por las mismas enzimas metabólicas y las vías de eliminación.

El uso concomitante con Metamizol, que es un inductor de enzimas metabolizadoras, incluidas CYP2B6 y CYP3A4, puede provocar una reducción de las concentraciones plasmáticas de efavirenz con una posible disminución de la eficacia clínica. La exposición a efavirenz puede aumentar cuando se administra con medicamentos (por ejemplo, ritonavir) o alimentos (por ejemplo, jugo de pomelo) que inhiben la actividad de CYP3A4 o CYP2B6. Los compuestos o preparados a base de hierbas (por ejemplo, extractos de Ginkgo biloba y la hierba de San Juan) que inducen estas enzimas pueden dar lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de efavirenz. El uso concomitante de hierba de San Juan está contraindicado. No se recomienda el uso concomitante de extractos de Ginkgo biloba. Se recomienda precaución cuando se administran metamizol y efavirenz simultáneamente; La respuesta clínica y/o los niveles del fármaco deben controlarse según corresponda. Los compuestos o preparados a base de hierbas (por ejemplo, extractos de Ginkgo biloba y la hierba de San Juan) que inducen estas enzimas pueden dar lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de efavirenz. El uso concomitante de hierba de San Juan está contraindicado. No se recomienda el uso concomitante de extractos de Ginkgo biloba.

Tabla 8. Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos para efavirenz en presencia del fármaco coadministrado

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado	Dosis de efavirenz	N	% de la media de los cambios en los parámetros farmacocinéticos de efavirenz ¹		
				C _{max}	AUC	C _{min}
Atazanavir ⁴	400 mg x día x 20 días	600 mg x día d 7-20	--	↔	↔	NA
Indinavir	800 mg c/8h x 14 días	200 mg x 14 días	11	↔	↔	↔
Ledipasvir/Sofosbuvir	90/400 mg x día x 10 días	600 mg x día x 10 días	15	↔	↔	↔
Sofosbuvir/Velpatasvir	400/100 mg x día	600 mg x día	15	↔	↔	↔
Sofosbuvir	400 mg x día x 10 días	600 mg x día x 10 días	16	↔	↔	↔
Lopinavir/Ritonavir	400/100 mg c/12h x 9 días	600 mg x 9 días	11, 12 ³	↔	↓16	↓16
Nelfinavir	750 mg c/8h x 7 días	600 mg x 7 días	10	↓12	↓12	↓21
Ritonavir	500 mg c/12h x 8 días	600 mg x 10 días	9	↑14	↑21	↑25
Saquinavir	1200 mg c/8h x 10 días	600 mg x 10 días	13	↓13	↓12	↓14
Tenofovir disoproxil fumarato	300 mg x día	600 mg x 14 días	30	↔	↔	↔
Simeprevir	150 mg x día x 14 días	600 mg x 14 días	23	↔	↔	↔
Claritromicina	500 mg c/12h x 7 días	400 mg x 7 días	12	↑11	↔	↔
Azitromicina	600 mg dosis única	400 mg x 7 días	14	↔	↔	↔
Rifabutina	300 mg x día x 14 días	600 mg x 14 días	11	↔	↔	↓12
Rifampicina	600 mg x 7 días	600 mg x 7 días	12	↓20	↓26	↓32
Antiácido: 400 mg de hidróxido de aluminio 400 mg de hidróxido de magnesio +	Dosis única de 30 mL	Dosis única de 400 mg	17	↔	↔	NA

30 mg de simeticona						
Carbamazepina	200 mg x día x 30 días, 200 mg dos veces al día x 3 días, luego 400 mg x día x 15 días	600 mg x 35 días	14	↓21	↓36	↓47
Paroxetina	20 mg x día x 14 días	600 mg x 14 días	12	↔	↔	↔
Sertralina	50 mg x día x 14 días	600 mg x 14 días	13	↑11	↔	↔
Fluconazol	200 mg x 7 días	400 mg x 7 días	10	↔	↑16	↑22
Itraconazol	200 mg c/12h x 14 días	600 mg x 28 días	16	↔	↔	↔
Voriconazol	400 mg vía oral c/12h x 1 día, luego 200 mg vía oral c/12h x 8 días	400 mg x 9 días	--	↑38	↑44	NA
	300 mg vía oral c/12h Días 2-7	300 mg x 7 días	--	↓14 ⁵	↔ ⁵	NA
	400 mg vía oral c/12h Días 2-7	300 mg x 7 días	--	↔ ⁵	↑17 ⁵	NA
Diltiazem	240 mg x 14 días	600 mg x 28 días	12	↑16	↑11	↑13
Cetirizina	Dosis única de 10 mg	600 mg x 10 días	11	↔	↔	↔
Famotidina	Dosis única de 40 mg	Dosis única de 400 mg	17	↔	↔	NA
Atorvastatina	10 mg x día x 4 días	600 mg x 15 días	14	↔	↔	↔
Pravastatina	40 mg x día x 4 días	600 mg x 15 días	11	↔	↔	↔
Simvastatina	40 mg x día x 4 días	600 mg x 15 días	14	↓12	↔	↓12

1. Aumento=↑; Disminución=↓ ; Sin efecto = ↔
2. Cápsula de gelatina blanca
3. Diseño de grupos paralelos; N para efavirenz + lopinavir/ritonavir, N para efavirenz solo.
4. La comparación con los datos históricos sugiere que atazanavir no afecta la farmacocinética de efavirenz.
5. Relativo a la administración en estado estacionario de efavirenz (600 mg una vez al día durante 9 días).

Tabla 9. Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos para el fármaco coadministrado en presencia de efavirenz

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado	Dosis de efavirenz	N	% de la media de los cambios en los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado ¹		
				C _{max}	AUC	C _{min}
Atazanavir ⁴	400 mg x día con una comida liviana d 1 a 20	600 mg x día con una comida liviana d 7 a 20	27	↓59	↓74	↓93
	400 mg x día d 1 a 6, luego 300 mg x día d 7 a 20 con ritonavir 100 mg x día y una comida liviana	600 mg x día 2 h después de atazanavir y ritonavir d 7 a 20	13	↑14 ³	↑39 ³	↑48 ³
	300 mg x día/ritonavir 100 mg x día d 1 a 10 (pm), luego 400 mg x día/ritonavir 100 mg x día d 11 a 24 (pm) (simultáneo con efavirenz)	600 mg x día d 11 a 24 (pm)	14	↑17	↔	↓42
Indinavir	1000 mg c/8h x 10 días	600 mg x 10 días	20			
	Después de la dosis matutina			↔ ⁴	↓33 ⁴	↓39 ⁴
	Después de la dosis vespertina			↔ ⁴	↓37 ⁴	↓52 ⁴
	Después de la dosis nocturna			↓29 ⁴	↓46 ⁴	↓57 ⁴
Indinavir /Ritonavir	Indinavir 800 mg + ritonavir 100 mg c/12h d 1 a 29	600 mg D 15 a 29		↓17 ⁵	↓25 ⁵	↓50 ⁵
Ledipasvir/Sofosbuvir	90/400 mg x día x 10 días	600 mg x día x 10 días	15			
Ledipasvir				↓34	↓34	↓34
Sofosbuvir				↔	↔	NA
GS-331007 ¹⁰				↔	↔	↔

Sofosbuvir	400/100 mg x día	600 mg x día	14	↑38	↔	NA
GS-331007 ¹⁰				↔	↔	↔
Velpatasvir				↓47	↓53	↓57
Sofosbuvir	400 mg x día x 10 días	600 mg x día x 10 días	16	↓19	↔	NA
GS-331007 ¹⁰				↓23	↔	NA
Lopinavir/ Ritonavir	400/100 mg (cápsula*) c/12h x 9 días	600 mg x 9 días	11, 7 ⁶	↔	↓19 ⁷	↓39 ⁷
	600/150 mg (comprimido) c/12h x 10 días con efavirenz en comparación con 400/100 mg c/12h solo	600 mg x 9 días	23	↑36	↑36	↑32
Raltegravir	Dosis única de 400 mg	600 mg	9	↓36	↓36	↓21
Metabolito de Nelfinavir	750 mg c/8h x 7 días	600 mg x 7 días	10	↑21	↑20	↔
AG-1402				↓40	↓37	↓43
Ritonavir	500 mg c/12h x 8 días	600 mg x 10 días	11			
	Después de la dosis matutina			↑24	↑18	↑42
	Después de la dosis vespertina			↔	↔	↑24
Saquinavir SGC ⁹	1200 mg c/8h x 10 días	600 mg x 10 días	12	↓50	↓62	↓56
Lamivudina	150 mg c/12h x 14 días	600 mg x 14 días	9	↔	↔	↑265
Zidovudina	300 mg c/12h x 14 días	600 mg x 14 días	9	↔	↔	↑225
Tenofovir disoproxil fumarato	300 mg x día	600 mg x 14 días	29	↔	↔	↔
Simeprevir	150 mg x día x 14 días	600 mg x 14 días	23	↓51	↓71	↓91
Maraviroc	100 mg dos veces al día	600 mg x día	12	↓51	↓45	↓45
Claritromicina	500 mg c/12h x 7 días	400 mg x 7 días	11	↓26	↓39	↓53
Metabolito 14-OH				↑49	↑34	↑26
Arteméter*	80/480 mg dos veces al día x 3	600 mg x 26 días	12	↓21	↓51	NA

Dohidroartemisinina (metabolito activo de arteméter) * Lumefantrina*	días antes y durante la coadministración de efavirenz			↓38 ↔	↓46 ↓21	NA NA
Azitromicina	Dosis única de 600 mg	400 mg x 7 días	14	↑22	↔	NA
Rifabutina 25-0- desacetilrifabutina	300 mg x día x 14 días	600 mg x 14 días		↓32 ↓49 ²	↓38 ↓74 ²	↓45 NA
Carbamazepina Metabolito de epóxido	200 mg x día x 3 días, 200 mg dos veces al día x 3 días, luego 400 mg x días x 29 días	600 mg x 14 días	12	↓20 ↔	↓27 ↔	↓35 ↔
Bupropión Hidroxi bupropión	Dosis única de 150 mg (liberación prolongada)	600 mg x 14 días	13	↓34 ↑50	↓55 ↔	NA NA
Paroxetina	20 mg x día x 14 días	600 mg x 14 días	16	↔	↔	↔
Anticonceptivo oral: Etinilestradiol/ norgestimato	0,035 mg/0,25 mg x 14 días	600 mg x 14 días				
Etinilestradiol Norelgestromina Levonorgestrel			21 21 6	↔ ↓46 ↓80	↔ ↓64 ↓83	↔ ↓82 ↓86
Metadona	Mantenimiento estable 35 a 100 mg x día	600 mg 14 a 21 días	11	↓45	↓52	NA
Sertralina N-desmetil sertralina	50 mg x día x 14 días	600 mg x 14 días	13	↓29 ↓17	↓39 ↓20	↓46 ↓20
Fluconazol	200 mg x 7 días	400 mg x 7 días	10	↔	↔	↔
Itraconazol Hidro-itraconazol	200 mg c/12h x 28 días	600 mg x 14 días	18	↓37 ↓35	↓39 ↓37	↓44 ↓43

Posaconazol	400 mg (suspensión oral) dos veces al día x 10 y 20 días	400 mg x 10 y 20 días		↓45	↓50	NA
Voriconazol	400 mg vía oral c/12h x 1 día, luego 200 mg vía oral c/12h x 8 días	400 mg x 9 días	--	↓61	↓77	NA
	300 mg vía oral c/12h días 2 a 7	300 mg x 7 días	--	↓38 ⁸	↓55 ⁸	NA
	400 mg vía oral c/12h días 2 a 7	300 mg x 7 días	--	↑23 ⁸	↔ ⁸	NA
Lorazepam	Dosis única de 2 mg	600 mg x 10 días	12	↑16	↔	NA
Diltiazem Desacetildiltiazem N-monodesmetil diltiazem	240 mg x 21 días	600 mg x 14 días	13	↓60 ↓64 ↓28	↓69 ↓75 ↓37	↓63 ↓62 ↓37
Cetirizina	Dosis única de 10 mg	600 mg x 10 días	11	↓24	↔	NA
Atorvastatina	10 mg x día x 4 días	600 mg x 15 días	14	↓14	↓43	↓69
Activa total (incluidos metabolitos)				↓15	↓32	↓48
Pravastatina	40 mg x día x 4 días	600 mg x 15 días	13	↓32	↓44	↓19
Simvastatina	40 mg x día x 4 días	600 mg x 15 días	14	↓72	↓68	↓45
Activa total (incluidos metabolitos)				↓68	↓60	NA

1. Aumento=↑; Disminución=↓ ; Sin efecto = ↔
2. Basado en medias aritméticas.
3. Comparado con la administración de 400 mg diarios de atazanavir solo.
4. La dosis comparativa de indinavir fue de 800 mg cada 8 horas durante 10 días.
5. Comparado con indinavir 800, dos veces al día, administrado con ritonavir 100 mg dos veces al día, sin efavirenz. La C_{min} geométrica para indinavir (0,33 mg/L), cuando se administró con ritonavir y efavirenz, fue superior a la media de la C_{min} histórica (0,15 mg/L) cuando se administró indinavir solo, a una dosis de 800 mg cada 8 horas. Cuando se administraron 600 mg de efavirenz una vez al día con 800 mg de indinavir/100 mg de ritonavir dos veces al día en pacientes infectados con VIH-1 (n=6), la farmacocinética de indinavir y efavirenz en general fue comparable a estos datos obtenidos de voluntarios no infectados.
6. Diseño de grupos paralelos; N para efavirenz + lopinavir/ritonavir, N para lopinavir/ritonavir solos.
7. Los valores corresponden a lopinavir. La farmacocinética de ritonavir 100 mg cada 12 horas no se fue afectada por la administración concurrente de efavirenz.

8. Relativo a la administración en estado estacionario de voriconazol (400 mg durante 1 día, luego 200 mg vía oral cada 12 horas durante 2 días).
9. Cápsula de gelatina blanda.
10. El metabolito nucleósido circulante predominante de sofosbuvir.

*No se comercializa en Canadá.

Emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato:

La farmacocinética en estado estacionario de emtricitabina y tenofovir no se vio afectada al administrar emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato juntos, en comparación con la administración de cada agente solo.

Los estudios *in vitro* y de farmacocinética clínica sobre la interacción entre fármacos han demostrado que el potencial de las interacciones mediadas por CYP450 que involucran a emtricitabina y tenofovir con otros medicamentos es bajo.

Emtricitabina y tenofovir son excretados principalmente por los riñones mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. No se han observado interacciones entre fármacos causadas por la competencia por la excreción renal. Dado que emtricitabina y tenofovir se eliminan principalmente mediante los riñones, la administración conjunta de comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato con fármacos que disminuyen la función renal o que compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de emtricitabina, tenofovir y/u otros fármacos que se eliminan a través de los riñones. Algunos ejemplos de fármacos que compiten por la secreción tubular activa incluyen, entre otros, cidofovir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir y valganciclovir.

Tialsur Plus no se debe administrar con Hepsera (adefovir dipivoxil).

No se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre emtricitabina y Famciclovir, indinavir, zidovudina, stavudina y tenofovir DF. Del mismo modo, no se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre tenofovir disoproxil fumarato y abacavir, ribavirina, efavirenz, emtricitabina, entecavir, indinavir, lamivudina, lopinavir/ritonavir, metadona, anticonceptivos orales, nelfinavir, sofosbuvir o saquinavir/ritonavir en estudios realizados con voluntarios sanos.

Se ha demostrado que atazanavir y lopinavir/ritonavir aumentan las concentraciones de tenofovir (véase los comentarios clínicos de la Tabla 7). Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Los efectos de la administración conjunta de tenofovir sobre C_{max} , C_{min} y AUC se resumen en la Tabla 10 (efecto de otros fármacos sobre tenofovir) y en la Tabla 11 (efecto de tenofovir sobre otros fármacos).

Tabla 10. Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos de tenofovir en presencia del fármaco coadministrado^{1,2}

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	N	% de la media de los cambios en los parámetros farmacocinéticos de tenofovir ³ (IC 90%)		
			C_{max}	AUC	C_{min}
Atazanavir ⁴	400 mg una vez al día x 14 días	33	↑14 (↑8 a ↑20)	↑24 (↑21 a ↑28)	↑22 (↑15 a ↑30)
Didanosina (con revestimiento entérico)	400 una vez	25	↔	↔	↔
Didanosina (amortiguada)	250 o 400 una vez al día x 7 días	14	↔	↔	↔

Entecavir	1 mg una vez al día x 10 días	28	↔	↔	↔
Ledipasvir /Sofosbuvir	90/400 una vez al día	15	↑79	↑98	↑163
Sofosbuvir/ Velpatasvir	400/100 una vez al día	15	↑77 (↑53 a ↑104)	↑81 (↑68 a ↑94)	↑121 (↑100 a ↑143)
Lopinavir/Ritonavir	400/100 dos veces al día x14 días	24	↔	↑32 (↑25 a ↑38)	↑51 (↑37 a ↑66)
Sofosbuvir	400 una vez al día	16	↑25	↔	↔

1. Todos los estudios sobre interacción se realizaron con voluntarios sanos.
2. Los pacientes recibieron 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato una vez al día.
3. Aumento=↑; Disminución=↓ ; Sin efecto = ↔
4. Monografía del producto Reyataz.

Tabla 11. Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado en presencia de tenofovir^{1,2}

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	N	% de la media de los cambios en los parámetros farmacocinéticos de tenofovir ³ (IC 90%)		
			C _{max}	AUC	C _{min}
Atazanavir ⁴	400 mg 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 ⁵ (↓42 a ↓3)	↓23 ⁵ (↓46 a ↑10)
Entecavir	1 mg una vez al día x 10 días	28	↔	↑13 (↑11 a ↑15)	↔
Lopinavir	Lopinavir/ritonavir 400/100 dos veces al día x 14 días	24	↔	↔	↔
Ritonavir	Lopinavir/ritonavir 400/100 dos veces al día x 14 días	24	↔	↔	↔
Sofosbuvir		16	↓19	↔	NA
GS-331007 ⁶	Sofosbuvir 400 una vez al día x 10 días		↓23	↔	NA

1. Todos los estudios sobre interacción se realizaron con voluntarios sanos.
2. Los pacientes recibieron 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato una vez al día.
3. Aumento=↑; Disminución=↓ ; Sin efecto = ↔
4. Monografía del producto Reyataz.
5. En pacientes infectados con VIH, la adición de tenofovir disoproxil fumarato a los 300 mg de atazanavir más 100 mg de ritonavir resultó en valores de AUC y C_{min} de atazanavir que fueron 2, 3 y 4 veces mayores que los respectivos valores observados para 400 mg de atazanavir administrado solo.
6. El metabolito nucleósido circulante predominante de sofosbuvir.

La administración conjunta de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina produce cambios en la farmacocinética de didanosina que pueden tener importancia clínica. La Tabla 12 resume los efectos de tenofovir disoproxil fumarato sobre la farmacocinética de didanosina. La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y comprimidos de didanosina con solución amortiguadora o didanosina en cápsulas de revestimiento entérico aumentó significativamente la C_{max} y el AUC de didanosina. Cuando las cápsulas de revestimiento entérico de 250 mg de didanosina se administraron con tenofovir disoproxil fumarato, las exposiciones sistémicas de didanosina fueron similares a las observadas con las cápsulas de revestimiento entérico de 400 mg administradas solas, en ayunas. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Los aumentos en las concentraciones de didanosina de esta magnitud podrían potenciar los eventos adversos asociados con didanosina, incluidos pancreatitis, acidosis láctica y neuropatía. Además, se ha observado la supresión de recuentos de CD4+ en pacientes que recibieron tenofovir disoproxil fumarato con didanosina, a una dosis de 400 mg diarios.

Por lo tanto, la dosis recomendada de la concentración eficaz de didanosina es de 250 mg para adultos infectados con VIH, con peso corporal ≥ 60 kg y depuración de la creatinina ≥ 60 mL/min, cuando se administre con comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. Para pacientes con peso corporal < 60 kg y depuración de la creatinina ≥ 60 mL/min, la dosis recomendada de ddl-EC es de 200 mg. No existen datos disponibles para recomendar un ajuste de la dosis de didanosina para pacientes con depuración de la creatinina < 60 mL/min (para recomendaciones sobre el ajuste de dosis de didanosina EC, véase la Tabla 8).

La administración conjunta de TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ-ENTRICITABINA-TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO y didanosina se debe abordar con precaución y los pacientes que reciban esta combinación deben ser controlados con atención a fin de detectar eventos adversos asociados con didanosina.

Se deben tomar precauciones al administrar conjuntamente didanosina en dosis reducidas, tenofovir y un NNRTI a pacientes sin tratamiento previo, con altas cargas virales en la línea basal, dado que dicho uso se ha asociado a informes de altos índices de insuficiencia virológica y resistencia en las primeras etapas. Todos los pacientes con tratamiento concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina deben ser controlados con suma atención a fin de identificar eventos adversos relacionados con didanosina y evaluar la respuesta clínica.

Tabla 12. Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos de didanosina en presencia de tenofovir disoproxil fumarato^{1,2}

Dosis de didanosina (mg) Método de Administración ⁴	Tenofovir disoproxil fumarato - Método de Administración ^{2,4}	N	% de la media del cambio (IC 90%) vs. 400 mg de Didanosina sola, en ayunas ³	
			C_{max}	AUC
Comprimidos amortiguados				
400 una vez al día ⁵ x 7 días	En ayunas, 1 hora después de didanosina	14	↑28 (↑11 a ↑48)	↑44 (↑31 a ↑59)
Cápsulas con revestimiento entérico				
400 una vez, en ayunas	Con alimentos, 2 h después de didanosina	26	↑48 (↑25 a ↑76)	↑48 (↑31 a ↑67)

400 una vez, con alimentos	Simultáneamente con didanosina	26	↑64 (↑41 a ↑89)	↑60 (↑44 a ↑79)
250 una vez, en ayunas	Con alimentos, 2 h después de didanosina	28	↓10 (↓22 a ↑3)	↔
250 una vez, en ayunas	Simultáneamente con didanosina	28	↔	↑14 (0 a ↑31)
250 una vez, con alimentos	Simultáneamente con didanosina	28	↓29 (↓39 a ↓18)	↓11 (↓23 a ↑2)

1. Todos los estudios sobre interacción se realizaron con voluntarios sanos.
2. Los pacientes recibieron 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato una vez al día.
3. Aumento=↑; Disminución=↓ ; Sin efecto = ↔
4. La administración con alimentos fue con una comida liviana (aproximadamente 373 kcal, 20% grasa).
5. Incluye 4 sujetos con peso <60 kg que recibieron 250 mg de didanosina.

Interacciones entre el fármaco y los alimentos

No se han establecido las interacciones de los comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato con los alimentos. En estudios de cada uno de los componentes de los comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, se observaron aumentos en las concentraciones de efavirenz y tenofovir después de la administración con alimentos.

El aumento de las concentraciones de efavirenz puede producir un aumento de la frecuencia de los eventos adversos.

Interacciones entre el fármaco y los productos a base de hierbas

No se han establecido interacciones entre efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato y productos a base de hierbas. El uso concomitante de la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o productos que la contengan y TIALSUR PLUS / EFAVIRENZ-ENTRICITABINA-TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO está contraindicado.

Cabe esperar que la administración conjunta de NNRTI, incluido efavirenz, con hierba de San Juan reduzca sustancialmente las concentraciones de NNRTI.

La disminución de las concentraciones puede dar lugar a niveles subóptimos de efavirenz y ocasionar la pérdida de respuesta virológica y posible resistencia a efavirenz o a la clase de NNRTI.

Interacciones entre el fármaco y las pruebas de laboratorio

No se han establecido Interacciones entre efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato y las pruebas de laboratorio.

Interferencia en ensayos con efavirenz

Interacción con pruebas con cannabinoides: Efavirenz no se une a los receptores cannabinoides. Se han informado resultados falso-positivos de las pruebas con cannabinoides en orina con algunos análisis de detección sistemática en sujetos no infectados e infectados con VIH que recibían efavirenz. Se recomienda confirmar el resultado positivo de los análisis de detección sistemática de cannabinoides mediante un método más específico, tal como cromatografía de gases/espectrometría de masas.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones medicamentosas adversas en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy específicas, los porcentajes de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos pueden no reflejar los porcentajes

observados en la práctica y no se deben comparar con aquellos de ensayos clínicos de otros fármacos. La información sobre reacciones farmacológicas adversas extraída de ensayos clínicos es útil para identificar eventos adversos relacionados con los fármacos y para aproximar los índices.

Panorama de las reacciones farmacológicas adversas

La combinación de efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato se ha estudiado en 460 pacientes, ya sea como comprimido combinado de dosis fija (Estudio 073) o como los productos que lo componen (Estudio 934). Las reacciones adversas observadas en el Estudio 934 (fase III) y en el Estudio 073 (fase IV) en general fueron coincidentes con los observados en estudios previos de cada componente.

Los eventos adversos más frecuentes informados en el Estudio 934 asociados con el régimen del estudio de efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato hasta la Semana 144 fueron mareos (25%), náuseas (18%) y sueños anormales (17%). El régimen del estudio se discontinuó debido a un evento adverso en el 5% de los sujetos (13/257) en el grupo tratado con efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato y en el 11% de los sujetos (29/254) del grupo tratado con lamivudina/zidovudina + efavirenz.

En el estudio 073, los eventos adversos informados con más frecuencia asociados a los comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato entre pacientes tratados durante un máximo de 48 semanas fueron trastornos psiquiátricos (16%), trastornos del sistema nervioso (13%) y trastornos gastrointestinales (7%). La mayoría de los eventos adversos asociados a los comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato fueron leves, y los mareos (11%) y los sueños anormales (7%) constituyeron los eventos adversos específicos informados con más frecuencia. El 5% de los sujetos del grupo tratado con comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato y el 1% de los sujetos que continuaron con el régimen de la línea basal (grupo SBR, *Subjects on their Baseline Regimen*) experimentó eventos adversos que obligaron a la discontinuación del fármaco del estudio; la mayoría de los sujetos que discontinuaron el uso del fármaco del estudio a causa de eventos adversos había pasado de un régimen basado en inhibidores de la proteasa a tomar comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, y los eventos que llevaron a la discontinuación fueron eventos previstos, coincidentes con el perfil de seguridad conocido de efavirenz, por ej. síntomas relacionados con el sistema nervioso.

Estudio 934

Estudio 934 – Eventos adversos derivados del tratamiento: La evaluación de las reacciones adversas se basa en datos del estudio 934, en el cual 511 pacientes que nunca antes habían recibido antirretrovirales recibieron emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato administrado en combinación con efavirenz (N=257) o bien lamivudina/zidovudina administrada en combinación con efavirenz (N=254). Los eventos adversos observados en este estudio en general fueron coincidentes con aquellos observados en otros estudios en pacientes con o sin tratamiento previo (Tabla 2). Los eventos adversos más frecuentes que experimentaron los pacientes que recibieron efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato fueron mareos, náuseas o diarrea, de intensidad leve a moderada.

Tabla 2. Eventos adversos seleccionados derivados del tratamiento (grados 2 a 4*) - Informados en ≥3% en cualquier grupo de tratamiento del Estudio 934 (0 a 48 semanas)

	FTC+TDF+EFV	AZT/3TC+EFV
Trastornos del sistema linfático y hemático		
Anemia	<1%	5%
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	7%	4%

Náuseas	8%	6%
Vómitos	1%	4%
Trastornos generales y afección en el sitio de la administración		
Fatiga	7%	6%
Infecciones e infestaciones		
Sinusitis	4%	2%
Infecciones de las vías respiratorias superiores	3%	3%
Nasofaringitis	3%	1%
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia	3%	2%
Cefalea	5%	4%
Mareos	8%	7%
Trastornos psiquiátricos		
Depresión	4%	7%
Insomnio	4%	5%
Sueños anormales	4%	3%
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo		
Erupción cutánea	5%	4%

*Sistema de clasificación del National Cancer Institute (NCI)

Los pacientes que recibieron efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato hasta la semana 144 en el estudio 934 informaron eventos adversos similares en naturaleza y gravedad a los informados en las primeras 48 semanas de tratamiento.

Hallazgos anormales en los exámenes hematológicos y químicos

Los valores anormales en los análisis de laboratorio que se observaron en este estudio en general fueron coincidentes con los observados en otros estudios (Tabla 3).

Tabla 3. Valores anormales* significativos de pruebas de laboratorio informados en $\geq 1\%$ en cualquier grupo de tratamiento del Estudio 934 (0 a 48 semanas)

	FTC+TDF+EFV	AZT/3TC+EFV
	N=257	N=254
Todo valor anormal de laboratorio \geq Grado 3	25%	22%
Colesterol en ayunas (>240 mg/dL)	15%	17%
Creatina quinasa (M: >990 U/L) (F: >845 U/L)	7%	6%
Amilasa sérica (>175 U/L)	7%	3%
Fosfatasa alcalina (>550 U/L)	1%	0%
AST (M:>180 U/L) (F: >170 U/L)	3%	2%
ALT (M:>215 U/L) (F: >170 U/L)	2%	2%
Hemoglobina (<8,0 mg/dL)	0%	3%
Hiper glucemia (>250 mg/dL)	1%	1%

Hematuria (>75 RBC/HPF)	2%	2%
Neutrófilos (>750/mm ³)	3%	4%
Triglicéridos (>750 mg/dL)	4%	2%

*Sistema de clasificación del National Cancer Institute (NCI)

Los valores anormales de laboratorio en pacientes que recibieron tratamiento hasta la semana 144 en el Estudio 934 fueron coincidentes con aquellos observados en las primeras 48 semanas de tratamiento.

En el curso de 48 semanas, 7 pacientes en el grupo tratado con efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato y 5 pacientes del grupo tratado con efavirenz + lamivudina/zidovudina experimentaron un nuevo evento clase C, según el código de los CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*, centros para control y prevención de enfermedades) (10 y 6 pacientes, respectivamente, hasta la semana 144). La seguridad renal evaluada mediante valores anormales de laboratorio fue similar en los dos grupos y ningún paciente discontinuó el uso del fármaco del estudio a causa de eventos renales. En las semanas 48 y 144, el total de grasa en las extremidades (medida por absorciometría con rayos X de doble energía) fue significativamente inferior en un subgrupo de pacientes del grupo tratado con efavirenz + lamivudina/zidovudina en comparación con el subgrupo tratado con efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato (véase la Tabla 4).

Tabla 4. Estudio 934 - Grasa total en extremidades en la semana 144* (absorciometría con rayos X de doble energía)

	FTC+TDF+EFV	AZT/3TC+EFV
Semana 48¹	N=51	N=49
Grasa total en extremidades (kg) – Media +/- SD (Mediana)	8,9 +/- 5,4 (7,4)	6,9 +/- 3,9 (6,0)
Semana 144²	N=145	N=124
Grasa total en extremidades (kg) – Media +/- SD (Mediana)	9,2 +/- 5,4 (7,9)	6,5 +/- 4,4 (5,4)
Variación de la Semana 48 a la Semana 144³	N=48	N=38
Grasa total en extremidades (kg) – Media +/- SD (Mediana)	1,1 +/- 1,9 (0,9)	-1,1 +/- 1,7 (-0,8)

*No hay datos de la línea basal disponibles.

¹P=0,03 para la comparación entre brazos

²P<0,001 para la comparación entre brazos

³P<0,001 para la comparación entre brazos; P<0,001 para la comparación dentro de los brazos

Lípidos:

En el estudio 934, en la Semana 144, la media del aumento respecto de las concentraciones de triglicéridos en ayunas en la línea basal fue de 4 mg/dL para el grupo tratado con tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina y efavirenz, y de 36 mg/dL para el grupo tratado con zidovudina/lamivudina y efavirenz. Para las concentraciones totales de colesterol LDL y HDL en ayunas, la media del aumento respecto de la línea basal fue de 24 mg/dL, 13 mg/dL y 10 mg/dL respectivamente, para el grupo tratado con tenofovir disoproxil fumarato y de 36 mg/dL, 16 mg/dL y 12 mg/dL respectivamente para el grupo tratado con zidovudina/lamivudina. Las diferencias entre los grupos

de tratamiento alcanzaron significación estadística para los triglicéridos en ayunas ($p=0,047$) y el colesterol sérico total en ayunas ($p=0,005$).

Eventos hepáticos:

En el estudio 934, 10 pacientes tratados con efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato y 16 pacientes tratados con efavirenz y zidovudina/lamivudina en dosis fija tuvieron resultado positivo para el anticuerpo de la hepatitis C. Entre estos pacientes coinfectados con VHC, un paciente (1/10) del brazo tratado con efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato presentó elevaciones en ALT y AST mayores de cinco veces el límite superior de la normalidad (ULN, *Upper Limit of Normal*) hasta la semana 144. Un paciente (1/16) en el brazo que recibió zidovudina/lamivudina en dosis fija presentó aumentos en ALT mayores de cinco veces el ULN hasta la semana 144, y un paciente (1/16) en el brazo que recibió zidovudina/lamivudina en dosis fija presentó aumentos en AST mayores de cinco veces el ULN hasta la semana 144. Nueve pacientes tratados con efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato y 4 pacientes tratados con efavirenz y zidovudina/lamivudina en dosis fija tuvieron resultado positivo para el antígeno de superficie de la hepatitis B. Ninguno de estos pacientes presentó aumentos en ALT y AST derivados del tratamiento mayores de cinco veces el ULN hasta la semana 144. Ningún paciente coinfectado con VHB y/o VHC fue discontinuado del estudio por trastornos hepatobiliares.

Estudio 073

En el estudio 073, se aleatorizó a los pacientes con supresión virológica estable en tratamiento antirretroviral y sin antecedentes de insuficiencia virológica para recibir comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, o bien para continuar con el régimen de la línea basal. Las reacciones adversas observadas en el estudio 073 en general fueron coincidentes con aquellas observadas en el estudio 934 y también con las observadas con cada uno de los componentes de los comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato cuando se administró cada uno en combinación con otros agentes antirretrovirales.

En un estudio a rótulo abierto con cambio de tratamiento, los sujetos pueden experimentar un evento adverso o presentar algún valor anormal de laboratorio al cambiar a un nuevo tratamiento, en comparación con los sujetos que continúan con el régimen de la línea basal.

Los eventos adversos (AE) derivados del tratamiento, tales como los síntomas relacionados con el sistema nervioso, fueron más frecuentes en sujetos que pasaron a recibir comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato en relación con aquellos que continuaron con el régimen de la línea basal (grupo SBR). Cabe esperar que dichos eventos se observen en sujetos que reciben un esquema basado en efavirenz por primera vez, y son coincidentes con el perfil de seguridad conocido de efavirenz.

Tabla 5. Eventos adversos seleccionados derivados del tratamiento, informados para $\geq 3\%$ de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento en el estudio 073 (0 a 48 semanas)

	FTC+TDF+EFV	SBR
	N=203	N=97
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	3%	0%
Náuseas	3%	2%
Vómitos	1%	4%
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia	3%	0%
Mareos	11%	1%

Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	4%	0%
Sueños anormales	7%	0%

Los valores anormales de laboratorio observados en el grupo que recibió comprimidos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato en el estudio 073 (Tabla 6) en general fueron coincidentes con los del estudio 934.

Tabla 6. Valores anormales de laboratorio (≥grado 3*) informados en ≥1% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento del estudio 073 (0 a 48 semanas)

	FTC+TDF+EFV	SBR
	N=203	N=97
Todo valor anormal de laboratorio ≥Grado 3	9%	15%
Colesterol en ayunas (>300 mg/dL)	<1%	2%
Amilasa sérica (>200 u/L)	3%	2%
AST (M: >180 U/L) (F: >170 U/L)	1%	1%
ALT (M: >215 U/L) (F: >170 U/L)	2%	0%
Hemoglobina (<7,5 mg/dL)	0%	1%
Hiperglucemia (>250 mg/dL)	1%	1%
Neutrófilos (>750/mm ³)	0%	1%
Triglicéridos en ayunas (>750 mg/dL)	2%	2%
Bilirrubina total (<3mg/dL)	0%	7%

*Sistema de clasificación del National Cancer Institute (NCI)

Además de los eventos adversos del estudio 934 (tabla 2) y del estudio 073 (Tabla 5), se informaron los siguientes eventos adversos en estudios clínicos de efavirenz, emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato en combinación con otros agentes antirretrovirales. Esta lista no incluye la totalidad de los fármacos. Para obtener más información relativa a la seguridad de SUSTIVA (efavirenz), EMTRIVA (emtricitabina) o VIREAD (tenofovir disoproxil fumarato), consulte las Monografías del Producto correspondientes a estos medicamentos.

Efavirenz: Los eventos adversos más significativos observados en pacientes tratados con efavirenz son síntomas relativos al sistema nervioso, síntomas psiquiátricos y erupción cutánea. Entre los eventos adversos clínicos seleccionados de intensidad moderada o severa, informados en ≥2% de los pacientes tratados con efavirenz en tres ensayos clínicos controlados, se incluyeron dolor abdominal, dispepsia, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, insomnio, mareos, dificultad en la concentración, nerviosismo, fatiga, dolor, sueños anormales, cefalea, depresión, erupción cutánea, somnolencia, lipodistrofia y prurito.

A continuación, se enuncian otros eventos adversos de intensidad moderada o severa en <2% de los pacientes de todos los estudios de fase II y III. Algunas reacciones adversas identificadas mediante notificación espontánea posterior a la comercialización se incluyen en esta lista.

Todo el cuerpo: intolerancia al alcohol, reacción alérgica, astenia, fiebre, sofocos, síntomas de tipo gripales, malestar, dolor, edema periférico, síncope, trastorno de la regulación de la temperatura corporal, dolor en fosa lumbar, reacciones de hipersensibilidad.

Cardiovasculares: arritmia, rubefacción, palpitaciones, taquicardia, tromboflebitis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, dolor torácico.

Sistema nervioso central y periférico: ataxia, confusión, convulsiones, dificultad en la coordinación, cefaleas migrañosas, neuralgia, parestesia, hipoestesia, neuropatía periférica, trastornos del habla, estupor, temblor, paresia neuromuscular, reacción paranoide.

Gastrointestinal: boca seca, pancreatitis, constipación, hipo absorción

Sistema hepático y biliar: aumento de las enzimas hepáticas (incluidas ALT, AST y GGT), hepatitis, ictericia, hepatomegalia (véase **Reacciones farmacológicas adversas posteriores a la comercialización**).

Metabólicas y nutricionales: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia

Varios: trombocitopenia, proteinuria, anemia, pancitopenia, aumento de la sudoración.

Psiquiátricos: reacciones agresivas, pensamientos anormales, depresión agravada, agitación, delirio, amnesia, ansiedad, apatía, cuadro confusional agudo, despersonalización, inestabilidad emocional, euforia, alucinaciones, reacción maníaca, psicosis, neurosis, paranoia, suicidio, ideas suicidas, intentos de suicidio no fatales, catatonia.

Respiratorios: asma, apnea, disnea.

Piel y anejos cutáneos: acné, alopecia, eccema, foliculitis, descamación cutánea, urticaria, eritema nodoso, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, verrugas, trastornos en las uñas, trastornos cutáneos, reacciones de fotosensibilidad.

Sentidos especiales: visión anormal, glaucoma, iritis, parosmia, alteración del sentido del gusto, tinnitus.

Aparato urinario: poliuria

Emtricitabina y Tenofovir: Los eventos adversos que se produjeron en al menos 3 al 5% de los pacientes que recibieron emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato junto con otros agentes antirretrovirales en los ensayos clínicos incluyen: anorexia, ansiedad, artralgia, astenia, aumento de la tos, trastornos depresivos, dispepsia, fiebre, flatulencia, mialgia, dolor, dolor abdominal, dolor dorsal, dolor de pecho, parestesia, neuropatía periférica (incluida neuritis periférica y neuropatía), neumonía, rinitis, erupción cutánea (incluido exantema, prurito, exantema maculopapular, urticaria, exantema vesiculobuloso, exantema pustular y todas las reacciones alérgicas), sudoración y pérdida de peso. Los casos de decoloración de la piel se informaron con más frecuencia entre los pacientes tratados con emtricitabina.

La decoloración de la piel, manifestada por hiperpigmentación en las palmas de las manos y/o en las plantas de los pies en general fueron leves y asintomáticas y de poca importancia clínica. Se desconoce el mecanismo, Además de los valores anormales de laboratorio descritos para el estudio 934 (Tabla 3), se observaron aumento de la bilirrubina grado 3 / 4 ($>2,5 \times \text{ULN}$), amilasa pancreática ($>2,0 \times \text{ULN}$), glucosa sérica (<40 o $>250 \text{ mg/dL}$), lipasa sérica ($>2,0 \times \text{ULN}$) y glucosa en orina ($\geq 3+$) en hasta el 3% de los pacientes tratados con emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato con otros agentes antirretrovirales en ensayos clínicos. Para obtener más información, consulte las Monografías del Producto correspondientes a tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina.

Reacciones farmacológicas adversas posteriores a la comercialización

Además de los informes de reacciones adversas extraídos de los ensayos clínicos, se han identificado las siguientes reacciones adversas posibles durante el uso de efavirenz, emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato posterior a su aprobación. Dado que estos eventos fueron informados de manera voluntaria a partir de una población de tamaño desconocido, no se pueden realizar estimaciones de frecuencia. Estos eventos se han considerado posibles reacciones adversas debido

a la combinación de su gravedad, frecuencia de notificación o relación causal potencial con el tratamiento.

Efavirenz:

Otras experiencias adversas* informadas durante la vigilancia posterior a la comercialización son:

<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Vértigo
<i>Endócrinos</i>	Ginecomastia
<i>Trastornos oftalmológicos</i>	Visión borrosa
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica
<i>Músculo-esquelético</i>	Rabdomiólisis
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Trastornos del equilibrio y de coordinación cerebelosa
<i>Psiquiátricos</i>	Neurosis
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Aumento de la CPK
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Dermatitis fotoalérgica

Se han informado casos de insuficiencia hepática posterior a la comercialización, incluidos algunos en pacientes sin enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificable, y también algunos casos caracterizados por un desenlace fulminante, que a veces evolucionaron hacia un trasplante o la muerte.

Asimismo, se han informado otros casos de pancreatitis durante la vigilancia posterior a la comercialización.

*Aquellos eventos adversos todavía no incluidos en **Reacciones medicamentosas adversas en ensayos clínicos, Efavirenz**

Emtricitabina:

Las siguientes experiencias adversas fueron informadas después de la comercialización, independientemente de la causalidad; algunos eventos corresponden a un único informe.

<i>Trastornos hemáticos y del sistema linfático:</i>	Trombocitopenia
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	Pancreatitis
<i>Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración:</i>	Pirexia
<i>Trastornos metabólicos y de la nutrición:</i>	Acidosis láctica
Tenofovir disoproxil fumarato:	
<i>Trastornos del sistema inmunitario:</i>	Reacción alérgica (incluido angioedema)
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición:</i>	Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:</i>	Disnea
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal
<i>Trastornos del sistema hematológico y linfático:</i>	Trombocitopenia

<i>Trastornos hepatobiliares:</i>	Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de las enzimas del hígado (más comúnmente AST, ALT, GGT)
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Erupción cutánea
<i>Trastornos del tejido músculo-esquelético y conectivo</i>	Rabdomiólisis, osteomalacia (que se manifiesta como dolor óseo y que muy pocas veces contribuye a que se produzcan fracturas), debilidad muscular, miopatía
<i>Trastornos renales y urinarios:</i>	Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluidos casos agudos), diabetes nefrogénica insípida, insuficiencia renal, creatinina elevada, proteinuria, poliuria
<i>Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración:</i>	astenia

Las siguientes reacciones adversas, enunciadas debajo de los encabezamientos correspondientes a la clase de órganos y sistemas, a veces resultaron concurrentes con tubulopatía renal proximal: rabdomiólisis, osteomalacia (que se manifiesta como dolor óseo y que rara vez contribuye a que se produzcan fracturas), hipopotasemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia.

Ha habido tres informes posteriores a la comercialización de insuficiencia renal aguda en pacientes sometidos a tratamiento concomitante con AINE, en los que no se podía descartar una relación con tenofovir disoproxil fumarato. La mayoría de estos eventos se observaron en pacientes clínicamente complejos, en los que procesos patológicos subyacentes no permitían una correcta interpretación.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica

En pacientes infectados con VIH con inmunodeficiencia severa al momento de iniciar el tratamiento antirretroviral, puede manifestarse una reacción inflamatoria a los patógenos infecciosos (activos o inactivos). También se han informado trastornos autoinmunes en el marco de la reconstitución inmunológica.

Exacerbaciones de la hepatitis después de discontinuar el tratamiento

Tenofovir disoproxil fumarato y productos con emtricitabina: En pacientes infectados con VIH y coinfectados con VHB, ha habido evidencias clínicas y de laboratorio de exacerbaciones de hepatitis después de discontinuar el tratamiento.

Riesgos de desarrollar Neoplasias Malignas

El cáncer incrementa su incidencia, gravedad y mortalidad en pacientes infectados con VIH, estos tienen altas probabilidades de desarrollar neoplasias Malignas, al estar inmunodeprimidos.

Los mecanismos involucrados en el potencial oncogénico del VIH son: la inflamación, la activación inmune crónica y la inmunodeficiencia que provocan este virus.

La más frecuente es el sarcoma de Kaposi (SK), es una neoplasia maligna angioproliferativa, multicéntrica, de origen endotelial asociada al virus del VIH.

En segundo lugar, está el riesgo de desarrollar un linfoma no Hodgkin (LNH).

Los pacientes con infección de VIH tienen 200 veces más riesgo de desarrollar un linfoma no Hodgkin (LNH) con respecto a la población general. El linfoma plasmoblástico (LP) representa menos del 3% de todos los LNH asociados con el HIV.

Otras neoplasias malignas informadas en pacientes con VIH son: Linfoma primario del SNC, cáncer de cérvix, cáncer anal, cáncer de pene, cáncer de hígado, cáncer de laringe, cáncer de pulmón, cáncer bucal y faríngeo, otros canceres.

Riesgo de Urolitiasis/Nefrolitiasis

El tenofovir se excreta por vía renal, principalmente por FG y en menor medida por secreción tubular. En la membrana basolateral de las células tubulares proximales, el transportador de aniones orgánicos (OAT-1) capta el tenofovir desde la sangre y lo introduce en las células, para luego ser secretado a la luz tubular mediante los transportadores MRP-2 y MRP-4 (multidrug resistance protein), situados en la membrana apical⁴. Aunque no se ha establecido el mecanismo preciso de nefrotoxicidad, es probable que una expresión alterada de estos transportadores lleve a la acumulación intracelular de tenofovir en el túbulo proximal, capaz de afectar al mantenimiento de la integridad celular, además de producirse una reducción de la excreción renal de este fármaco.

Es posible que existan factores genéticos que faciliten el desarrollo de la lesión. En este sentido, se ha demostrado que ciertos polimorfismos genéticos en las regiones que codifican MRP2 (ABCC2) y MRP4 (ABCC4) están asociados con diferencias en la excreción urinaria de tenofovir y con la probabilidad de presentar fracaso renal.

Por eso se aconseja que el médico tratante le realice monitoreo de la función renal durante el uso de este medicamento.

Se desaconseja su uso en pacientes con insuficiencia renal.

Falta de eficacia

Hay riesgo de falta de eficacia cuando el virus se vuelve resistente a los componentes de Tialsur Plus. Algunas mutaciones del virus ocurridas mientras la persona toma medicamentos para combatirlo pueden hacer que el virus adquiera resistencia a los medicamentos.

Una vez que se produce resistencia, los medicamentos contra el VIH que antes controlaban el virus en una persona ya no surten efecto. En otras palabras, esos medicamentos no pueden evitar la multiplicación del virus resistente a los mismos. La resistencia a los medicamentos puede hacer que falle el tratamiento contra el VIH.

Para esto se recomienda al profesional tratante, realizar la prueba de resistencia a los medicamentos, que identifica cuáles medicamentos, si los hay, no serán eficaces para combatir el VIH. Los resultados de esta prueba pueden ayudar a determinar cuáles medicamentos contra el VIH incluir en un régimen.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis, el paciente debe ser controlado a fin de determinar la toxicidad y se debe aplicar el tratamiento asistencial necesario, que incluya monitoreo de los signos vitales y observación del estado clínico del paciente. Se puede administrar carbón activado para ayudar a eliminar efavirenz. La hemodiálisis puede eliminar tanto la emtricitabina como el tenofovir disoproxil fumarato, pero dado que efavirenz se fija altamente a las proteínas, es improbable que la diálisis elimine significativamente el fármaco de la sangre. No existe antídoto específico para la sobredosis de efavirenz.

Efavirenz:

Algunos pacientes que por accidente han tomado 600 mg dos veces al día han informado un aumento en los síntomas relacionados con el sistema nervioso. Un paciente experimentó contracciones musculares involuntarias y un segundo paciente presentó vómitos después de tomar dos veces la dosis recomendada.

Emtricitabina:

Existen pocos antecedentes clínicos con dosis mayores que la dosis terapéutica de emtricitabina. En un estudio de farmacología clínica se administraron dosis únicas de emtricitabina de 1200 mg a 11 pacientes. No se informaron reacciones adversas severas. Se desconocen los efectos de dosis mayores.

El tratamiento de hemodiálisis elimina aproximadamente el 30% de la dosis de emtricitabina durante un período de diálisis de 3 horas, comenzando dentro de la hora y media de la administración de emtricitabina (velocidad del flujo sanguíneo: 400 mL/min y velocidad del flujo de dializado: 600 mL/min); sin embargo, un único tratamiento no afecta significativamente la C_{max} o el AUC de emtricitabina. Se desconoce si se puede eliminar la emtricitabina mediante diálisis peritoneal.

Tenofovir disoproxil fumarato:

Existe limitada experiencia clínica con dosis mayores que la dosis terapéutica de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato. En un estudio se administraron 600 mg de tenofovir disoproxil fumarato a 8 pacientes por vía oral durante 28 días. No se informaron reacciones adversas severas. Se desconocen los efectos de dosis mayores.

Tenofovir se elimina de manera eficiente mediante hemodiálisis, con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54%. Tras la administración de una única dosis de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, una sesión de hemodiálisis de cuatro horas 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 Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4-962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4-654-6648 / 4-658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

MODO DE CONSERVACIÓN:

Consérvese a temperatura entre 15° y 25° C. Protéjase de la humedad.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

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

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

Importado por: PHARMALEP S.A

Blas Parera 4233/4237, Olivos, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel. 11-3045-2931

Directora Técnica: María Teresa Manzolido – Farmacéutica

Apotex Inc. – 150 Signet Drive – Toronto – Ontario – Canadá

Fabricado en: 50 Steinway Blvd, Etobicoke - Canadá-M9W6Y3

Acondicionado en: – 4100 Weston RD. – Toronto – Ontario – Canadá – M9L 2Y6 o en 50 Steinway Blvd, Etobicoke - Canadá-M9W6Y3.

Directora Técnica: María Teresa Manzolido – Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Fecha de revisión del último prospecto:



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por:
MANZOLIDO Maria Teresa
Fecha y hora: 13.12.2023 13:38:27

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO para frasco

**TIALSUR PLUS
EFAVIRENZ 600 mg
EMTRICITABINA 200 mg
TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

Contenido: 30 comprimidos recubiertos

Formula:

Efavirenz 600mg

Emtricitabina 200 mg

Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (equivalentes a 245 mg de Tenofovir disoproxil)

Excipientes: c.s.

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Modo de Conservación:

Consérvese a temperatura entre 15º y 25º C. Protéjase de la humedad.

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

Fabricado por Apotex Inc., 150 Signet Drive, Toronto, Ontario, Canadá.

Importado por PHARMALEP S.A, Caaguazú 7235, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. (54-11)4001-2061

Directora Técnica: María Teresa Manzolido – Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:



MANZOLIDO Maria Teresa
CUIL 27116626476



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

TIALSUR PLUS
EFAVIRENZ 600 mg
EMTRICITABINA 200 mg
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

Contenido: 30 comprimidos recubiertos

Formula:

Efavirenz 600mg

Emtricitabina 200 mg

Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (equivalentes a 245 mg de Tenofovir disoproxil)

Excipientes: celulosa microcristalina 36mg; carboximetilcelulosa cálcica 320 mg; crospovidona 160mg; estearato de magnesio 30 mg; dióxido de silicio coloidal 4mg; alcohol polivinílico EG-05PW 7,5mg; polietilenglicol 8000 5mg; talco 22,5 mg; dióxido de titanio 14,25mg; óxido férrico rojo 0,713mg; óxido ferroso férrico 0,038mg.

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Modo de Conservación:

Consérvese a temperatura entre 15º y 25º C. Protéjase de la humedad.

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

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

Importado por: PHARMALEP S.A

Caaguazú 7235, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Tel. (54-11)4001-2061

Directora Técnica: María Teresa Manzolido – Farmacéutica

Apotex Inc. – 150 Signet Drive – Toronto – Ontario – Canadá

Fabricado en: 50 Steinway Blvd, Etobicoke - Canadá-M9W6Y3

Acondicionado en: 4100 Weston RD. – Toronto – Ontario – Canadá – M9L 2Y6 o en 50 Steinway Blvd, Etobicoke - Canadá-M9W6Y3.

Directora Técnica: María Teresa Manzolido – Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°



Lote:
MANZOLIDO Maria Teresa
CUIL 27116626476

Vencimiento:



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Informe

Número: IF-2024-13773036-APN-DGIT#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 7 de Febrero de 2024

Referencia: TROQUEL - CERTIFICADO INSCRIPCION EN EL REM N° 60052 - EX- 1-47-2001-326-19-8

DISPOSICIÓN N° 271/2024
CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES
(REM) N° 60052

TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000326-19-8

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica:

EFAVIRENZ 600 mg - EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL 245 mg
COMO TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO - **TROQUEL N° 676526.-**

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.07 10:58:20 -03:00

Roberto Daniel Sierras
Director
Dirección de Gestión de Información Técnica
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685