



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-1725-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 15 de Febrero de 2019

**Referencia:** 1-0047-2001-000180-18-8

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000180-18-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones NOVARTIS ARGENTINA 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 transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección General 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 virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR 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 PADVIRAM 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 NOVARTIS ARGENTINA 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\_VERSION02.PDF / 0 - 21/01/2019 15:34:04, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 21/01/2019 15:34:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 21/01/2019 15:34:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 21/01/2019 15:34:04.

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 y de control correspondiente.

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

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscribese 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 N°: 1-0047-2001-000180-18-8

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2019.02.15 14:08:20 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

**Carlos Alberto Chiale**  
**Administrador**  
**Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología**  
**Médica**

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2019.02.15 14:08:56 -03'00'

**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE****Padviram®**  
**Tenofovir disoproxil/Emtricitabina/Efavirenz**  
**245/200/600 mg**  
Comprimidos recubiertos

Industria chipriota

Venta bajo receta archivada

**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.**
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **informe a su médico.**
- Este medicamento se le ha recetado a usted y **no debe dárselo a otras personas**, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Padviram y para qué se utiliza
2. Antes de usar Padviram
3. Uso apropiado de Padviram
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Padviram
6. Información adicional

**1. QUÉ ES PADVIRAM Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

**Padviram** contiene tres principios activos que se utilizan para tratar la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

- Efavirenz es un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN).
- Emtricitabina es un nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa (ITIAN).
- Tenofovir es un nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa.

Cada uno de estos principios activos se conoce también como medicamentos antirretrovirales, actúan interfiriendo con el trabajo normal de una enzima (transcriptasa inversa) que es esencial para que el virus se multiplique.

**Padviram se usa para tratar la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)** en adultos de 18 años de edad o mayores que ya han sido tratados anteriormente con otros medicamentos antirretrovirales y tienen una infección por el VIH-1 bajo control durante al menos tres meses. Los pacientes no deben haber sufrido el fracaso de un tratamiento anterior de la infección por el VIH.

## 2. ANTES DE USAR PADVIRAM

### No tome Padviram

- Si es alérgico a efavirenz, emtricitabina, tenofovir, tenofovir disoproxil, o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en Información adicional).
- Si padece enfermedad hepática grave.
- Si está tomando actualmente alguno de los siguientes medicamentos:
  - astemizol o terfenadina (utilizados para el tratamiento de la fiebre de heno u otras alergias).
  - bepridil (utilizado para el tratamiento de enfermedades cardíacas).
  - cisaprida (utilizado para el tratamiento del ardor de estómago).
  - alcaloides del cornezuelo (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, y metilergonovina) (utilizado para el tratamiento de migrañas y cefalea histamínica).
  - midazolam o triazolam (utilizado para el facilitar el sueño).
  - pimozida (utilizado para el tratamiento de ciertos problemas mentales).
  - hierba de San Juan (Hipérico) (*Hypericum perforatum*) (medicamento a base de plantas utilizado para el tratamiento de la depresión y la ansiedad).
  - voriconazol (utilizado para el tratamiento de infecciones por hongos).

**Si usted está tomando alguno de estos medicamentos, comuníquelo a su médico inmediatamente.** Tomar estos medicamentos con Padviram podría producir efectos secundarios graves y/o potencialmente mortales o podría ocasionar que estos medicamentos dejen de actuar correctamente.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Padviram.

- Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antirretroviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas. Este medicamento no es una cura para la infección por el VIH. Mientras usted esté tomando Padviram podrá seguir padeciendo infecciones u otras enfermedades asociadas con la infección por el VIH.
- Mientras esté tomando Padviram debe permanecer bajo la vigilancia de su médico.

Comuníquelo a su médico:

- **Si usted está tomando otros medicamentos**, que contienen efavirenz, emtricitabina, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida, lamivudina o adefovir dipivoxil. No se debe tomar Padviram con ninguno de estos medicamentos.
- **Si usted tiene o ha tenido enfermedad renal**, o si los análisis han mostrado problemas con sus riñones. Padviram no se recomienda si usted tiene enfermedad renal moderada a grave.

Padviram puede afectar a sus riñones. Antes de comenzar el tratamiento, su médico puede solicitarle análisis de sangre para comprobar el funcionamiento de sus riñones. Su médico

también puede solicitarle análisis de sangre durante el tratamiento para controlar sus riñones.

Padviram normalmente no se toma con otros medicamentos que puedan dañar sus riñones (ver Toma de Padviram con otros medicamentos). Si esto es inevitable, su médico controlará el funcionamiento de sus riñones una vez a la semana.

- **Si usted tiene antecedentes de enfermedad mental**, incluyendo depresión, o abuso de alcohol u otras sustancias. Comuníquese a su médico inmediatamente si se siente deprimido, tiene pensamientos de suicidio o pensamientos anormales (ver sección 4, Posibles efectos adversos).
- **Si usted tiene antecedentes de convulsiones (espasmos o ataques)** o si usted está siendo tratado con terapia anticonvulsivante como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína. Si está tomando alguno de estos medicamentos, su médico puede necesitar comprobar el nivel de medicamento anticonvulsivante en sangre para asegurar que no se vea afectado mientras tome Padviram. Su médico puede prescribirle un anticonvulsivante diferente.
- **Si usted tiene antecedentes de enfermedad hepática**, incluida la hepatitis activa crónica. Los pacientes con enfermedad hepática incluyendo hepatitis crónica B o C, tratados con antirretrovirales combinados, tienen un riesgo mayor de complicaciones hepáticas severas y potencialmente mortales. Su médico puede realizarle análisis de sangre para controlar el estado de su hígado o cambiarle a otro medicamento. **Si padece una enfermedad hepática grave, no tome Padviram** (ver antes, en la sección 2, No tome Padviram).  
Si usted tiene infección por hepatitis B, su médico considerará cuidadosamente el mejor régimen de tratamiento para usted. Tenofovir disoproxil y emtricitabina, dos de los principios activos en Padviram, muestran alguna actividad frente al virus de la hepatitis B aunque emtricitabina no está autorizada para el tratamiento de la infección por hepatitis B. Los síntomas de su hepatitis pueden empeorar después de la suspensión de Padviram. Su médico puede realizarle análisis de sangre a intervalos regulares para controlar el estado de su hígado (ver sección 3, Si interrumpe el tratamiento con Padviram).
- Independientemente de la existencia de antecedentes de enfermedad hepática, su médico considerará la realización regular de análisis de sangre para controlar el estado de su hígado.
- **Si usted tiene más de 65 años**. El número de pacientes mayores de 65 años de edad que ha sido estudiado es insuficiente. Si usted es mayor de 65 años de edad y le han recetado Padviram, su médico le controlará cuidadosamente.

**Una vez que usted empiece a tomar Padviram, esté atento a:**

- **Signos de mareo, dificultad para dormir, somnolencia, dificultad en la concentración o sueños anormales**. Estos efectos adversos pueden comenzar en los primeros 1 o 2 días de tratamiento y normalmente desaparecen después de las primeras 2 a 4 semanas.
- **Cualquier signo de erupción cutánea**. Padviram puede causar erupciones cutáneas. Si usted observa algún signo de una erupción cutánea grave con ampollas o fiebre, deje de tomar Padviram y comuníquese a su médico inmediatamente. Si ha tenido una erupción

cutánea mientras tomaba otro INNTI, puede tener un riesgo mayor de tener erupción cutánea con Padviram.

- **Cualquier signo de inflamación o infección.** En algunos pacientes con infección avanzada por el VIH (SIDA) y antecedentes de infección oportunista, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si usted observa cualquier síntoma de infección, por favor dígaselo a su médico inmediatamente.

Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

- **Problemas óseos.** Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son: rigidez en las articulaciones, dolor y molestias especialmente en cadera, rodilla y hombro, y dificultad de movimiento. Si usted nota cualquiera de estos síntomas, comuníquese a su médico.

Pueden también ocurrir problemas en los huesos (a veces terminan en fracturas) debidos a daño en las células del túbulo renal (ver sección 4, Posibles efectos adversos).

### **Niños y adolescentes**

No dé Padviram a niños y adolescentes menores de 18 años de edad. La utilización de Padviram en niños y adolescentes aún no ha sido estudiada suficientemente.

### **Toma de Padviram con otros medicamentos**

**No debe tomar Padviram en conjunto con ciertos medicamentos.** Éstos se enumeran bajo *No tome Padviram*, al comienzo de la sección 2. Entre éstos se cuentan algunos medicamentos de uso común y algunos medicamentos a base de plantas (incluido el hipérico) que pueden causar interacciones graves.

**Informe a su médico** o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Además, no se debe tomar Padviram con ningún otro medicamento que contenga efavirenz (a menos que se lo recomiende su médico), emtricitabina, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida, lamivudina o adefovir dipivoxil.

**Comuníquese a su médico** si usted está tomando otros medicamentos que puedan dañar sus riñones. Algunos ejemplos incluyen:

- aminoglucósidos, vancomicina (medicamentos para las infecciones bacterianas).
- foscarnet, ganciclovir, cidofovir (medicamentos para las infecciones virales).
- amfotericina B, pentamidina (medicamentos para las infecciones fúngicas).
- interleucina-2 (para tratar el cáncer).
- antiinflamatorios no esteroideos (AINE, para aliviar dolores óseos o musculares).

Padviram puede interactuar con otros medicamentos, incluidos medicamentos a base de plantas como los extractos de Ginkgo biloba. Esto puede tener como resultado que las cantidades de Padviram u otros medicamentos en su sangre pueden verse afectadas. Y esto puede impedir que los medicamentos funcionen adecuadamente, o puede empeorar algún efecto adverso. En algunos casos, su médico puede necesitar ajustar su dosis o comprobar los niveles en sangre.

**Es importante que comunique a su médico si está tomando algunos de los siguientes:**

- **Medicamentos que contienen didanosina (para la infección por el VIH):** tomando Padviram con otros medicamentos antivirales que contienen didanosina pueden aumentarse los niveles de didanosina en su sangre y puede reducir el recuento de células CD4. Cuando se toman juntos medicamentos que contienen tenofovir disoproxil y didanosina, se han comunicado en raras ocasiones inflamación del páncreas y acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre) en algunos casos mortales. Su médico considerará cuidadosamente si tratarle con medicamentos que contienen tenofovir y didanosina.
- **Otros medicamentos utilizados para la infección por el VIH:** los siguientes inhibidores de la proteasa: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, o atazanavir potenciado por ritonavir o saquinavir. Su médico puede considerar recetarle otro medicamento diferente o cambiar la dosis de los inhibidores de la proteasa. También, informe a su médico si está tomando maraviroc.
- **Medicamentos utilizados para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir.
- **Medicamentos utilizados para disminuir la grasa en la sangre (también llamados estatinas):** atorvastatina, pravastatina, simvastatina. Padviram puede reducir la cantidad de estatinas en la sangre. Su médico comprobará los niveles de colesterol y considerará cambiar la dosis de la estatina, si es necesario.
- **Medicamentos utilizados para el tratamiento de convulsiones/ataques (anticonvulsivantes):** carbamazepina, fenitoína, fenobarbital. Padviram puede reducir la cantidad de anticonvulsivante en la sangre. Carbamazepina puede reducir la cantidad de



- efavirenz, uno de los componentes de Padviram, en la sangre. Su médico puede tener que considerar recetarle un anticonvulsivante diferente
- **Medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones bacterianas**, incluida la tuberculosis y el complejo de *Mycobacterium avium* relacionado con el SIDA: claritromicina, rifabutina, rifampicina. Su médico puede tener que considerar cambiar la dosis o recetarle un antibiótico alternativo. Además, su médico puede considerar recetarle una dosis adicional de efavirenz para tratar su infección por el VIH.
  - **Medicamentos usados para tratar infecciones por hongos (antimicóticos)**: itraconazol o posaconazol. Padviram puede reducir la cantidad de itraconazol o de posaconazol en la sangre. Puede que su médico tenga que plantearse administrarle un antimicótico diferente.
  - **Medicamentos usados para tratar la malaria**: atovuona/proguanil o arteméter/lumefantrina. Padviram puede reducir la cantidad de atovuona/proguanil o arteméter/lumefantrina en la sangre.
  - **Anticonceptivo hormonal, como píldoras de control de natalidad, un anticonceptivo inyectable o un implante anticonceptivo**: debe también utilizar un método anticonceptivo de barrera fiable (ver Embarazo y lactancia). Padviram puede alterar el funcionamiento de los anticonceptivos hormonales. Se han dado casos de embarazos en mujeres que toman efavirenz, un componente de Padviram, mientras utilizaban un implante anticonceptivo, aunque no se ha establecido que el tratamiento con efavirenz fuese la causa del fallo anticonceptivo.
  - **Metadona**, un medicamento utilizado para el tratamiento de la adicción a opiáceos, puesto que su médico podría necesitar cambiar la dosis de metadona
  - **Sertralina**, un medicamento utilizado para el tratamiento de la depresión, puesto que su médico podría necesitar cambiar la dosis de sertralina.
  - **Bupropión**, un medicamento utilizado para el tratamiento de la depresión o para ayudarle a dejar de fumar, puesto que su médico podría necesitar cambiar la dosis de bupropión.
  - **Diltiazem o medicamentos similares (llamados calcioantagonistas)**: cuando inicie su tratamiento con Padviram, será necesario que su médico le ajuste la dosis del calcioantagonista.
  - **Medicamentos utilizados para prevenir el rechazo de órganos tras su trasplante (también llamados inmunosupresores)** como ciclosporina, sirolimus o tacrolimus. Tanto cuando inicie su tratamiento con Padviram como cuando lo deje, su médico controlará cuidadosamente sus niveles plasmáticos del inmunosupresor pudiendo ser necesario ajustar la dosis que recibe.
  - **Warfarina o acenocumarol** (medicamentos utilizados para reducir la coagulación de la sangre): su médico puede necesitar ajustar su dosis de warfarina o acenocumarol.
  - **Extractos de Ginkgo biloba** (medicamento a base de plantas).

#### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

**Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento con Padviram ni en las 12 semanas posteriores.** Su médico puede solicitarle una prueba de embarazo para asegurarse de que no está embarazada antes de comenzar el tratamiento con Padviram.

**Si usted pudiera quedar embarazada mientras recibe Padviram,** debe utilizar un método anticonceptivo de barrera fiable (por ejemplo, un preservativo) junto con otros métodos anticonceptivos, incluidos los orales (la píldora) u otros anticonceptivos hormonales (por ejemplo, implantes, inyección). El efavirenz, uno de los principios activos de Padviram, puede permanecer en su sangre durante un tiempo después de cesar el tratamiento. Por lo tanto, deberá continuar usando medidas anticonceptivas, como se indica más arriba, durante 12 semanas después de que interrumpa la toma de Padviram.

**Comuníquese inmediatamente a su médico si está embarazada o tiene intención de estarlo.** Si está embarazada, sólo deberá tomar Padviram en el caso que tanto usted como su médico decidan que es claramente necesario.

Se han observado graves defectos natales en animales nonatos y en humanos recién nacidos, de mujeres que fueron tratadas con efavirenz durante su embarazo.

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Si usted ha tomado Padviram durante su embarazo, su médico puede solicitarle análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su hijo. En niños cuyas madres tomaron ITIANs durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

**No dé el pecho a su hijo durante el tratamiento con Padviram.** Tanto el VIH como los ingredientes de Padviram pueden pasar a la leche materna y causar graves daños al bebé.

#### **Conducción y uso de máquinas**

**Padviram puede causar mareo, trastornos de la concentración y somnolencia.** Si usted resulta afectado, no conduzca y no maneje herramientas o máquinas.

#### **Padviram contiene sodio**

Este medicamento contiene sodio, lo que debe ser tenido en cuenta si sigue una dieta pobre en sodio.

### **3. USO APROPIADO DE PADVIRAM**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

**La dosis recomendada es:**

7/13

Un comprimido al día, por vía oral. Padviram debe tomarse con el estómago vacío (definido habitualmente como una hora antes o dos horas después de una comida) preferiblemente al acostarse. Esto puede hacer que algunos de los efectos adversos (por ejemplo, mareo, somnolencia) sean menos problemáticos. Trague Padviram entero con un vaso de agua.

Padviram se debe tomar a diario.

Si su médico decide suspender uno de los componentes de Padviram, le pueden dar efavirenz, emtricitabina y/o tenofovir disoproxil separadamente o con otros medicamentos para el tratamiento de la infección por el VIH.

#### **Si toma más Padviram del que debe**

Si toma accidentalmente demasiados comprimidos de Padviram, puede correr un mayor riesgo de experimentar posibles efectos adversos con este medicamento (ver sección 4, *Posibles efectos adversos*). Consulte a su médico o se aconseja que acuda al servicio de urgencias más cercano. Lleve consigo el frasco de comprimidos para que usted pueda describir fácilmente qué ha tomado.

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

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:** (011) 4962-6666/2247

**Hospital A. Posadas:** (011) 4654-6648/4658-7777

#### **Si olvidó tomar Padviram**

Es importante que usted no olvide una dosis de Padviram.

**Si usted olvida una dosis de Padviram en el plazo de 12 horas desde cuando la tome normalmente**, tómela tan pronto como pueda, y luego tome su dosis siguiente a su hora habitual.

**Si es casi el momento de su siguiente dosis (menos de 12 horas)**, no se tome la dosis olvidada. Espere y tome la siguiente dosis a su hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

**Si usted vomita el comprimido (en el plazo de 1 hora después de haber tomado Padviram)**, debe tomar otro comprimido. No espere hasta el momento de tomar la siguiente dosis. Usted no necesita tomar otro comprimido si vomitó más de una hora después de la toma de Padviram.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Padviram**

**No interrumpa el tratamiento con Padviram sin hablar antes con su médico.** La interrupción del tratamiento con Padviram puede afectar gravemente a su respuesta a tratamientos

futuros. Si se interrumpe el tratamiento con Padviram, consulte con su médico antes de reiniciar la toma de comprimidos de Padviram. Su médico puede plantearse administrarle los componentes de Padviram por separado si tiene problemas o si necesita que se ajuste su dosis.

**Cuando se esté quedando sin comprimidos de Padviram**, solicite una receta nueva a su médico. Esto es sumamente importante, porque la cantidad de virus empezará a proliferar si deja de tomar el medicamento, aunque sea por breve espacio de tiempo. En este caso el virus puede llegar a ser más difícil de tratar.

**Si usted tiene al mismo tiempo una infección por el VIH y hepatitis B**, es especialmente importante no suspender su tratamiento con Padviram sin antes hablar con su médico. Algunos pacientes han tenido análisis de sangre o síntomas indicativos de que su hepatitis había empeorado tras suspender emtricitabina o tenofovir disoproxil (dos de los tres componentes de Padviram). Si suspende el tratamiento con Padviram su médico puede recomendarle que reanude el tratamiento de la hepatitis B. Usted puede necesitar análisis de sangre para comprobar el funcionamiento del hígado durante cuatro meses tras suspender el tratamiento. En algunos pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda suspender el tratamiento ya que esto puede producir el empeoramiento de su hepatitis, lo cual puede poner en peligro su vida.

**Hable con su médico inmediatamente** acerca de síntomas nuevos o inusuales tras suspender su tratamiento, particularmente síntomas que usted asocie con la infección por virus de la hepatitis B.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

#### **Posibles efectos adversos graves: informe a su médico inmediatamente**

- La **acidosis láctica** (exceso de ácido láctico en la sangre) es un efecto adverso raro pero grave (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes) que puede llegar a ser mortal. Los siguientes efectos adversos pueden ser signos de acidosis láctica:
  - respiración profunda y rápida.
  - somnolencia.
  - náuseas, vómitos y dolor de estómago

**Si piensa que puede tener acidosis láctica, contacte con su médico inmediatamente.**

#### **Otros posibles efectos adversos graves**

Los siguientes efectos adversos son **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- reacción alérgica (hipersensibilidad) que puede causar reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, ver sección 2).
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta.
- agresión, pensamientos de suicidio, pensamientos anormales, paranoia, incapacidad de pensar claramente, afectación del estado de ánimo, visión o audición de cosas que no están realmente allí (alucinaciones), intentos de suicidio, modificación de la personalidad (psicosis).
- dolor en el abdomen (estómago), causado por inflamación del páncreas.
- olvido, confusión, espasmos (convulsiones), habla incoherente, temblor (sacudidas).
- piel u ojos amarillos, picazón, o dolor en el abdomen (estómago) causado por inflamación del hígado.
- daño en el túbulo renal.

Efectos adversos psiquiátricos además de los enunciados más arriba incluyen delirios (creencias falsas), neurosis. Algunos pacientes se han suicidado. Estos problemas tienden a ocurrir más a menudo en aquellos que tienen un historial de enfermedad mental. Siempre informe inmediatamente a su médico, si presenta estos síntomas.

Efectos adversos para el hígado: si está también infectado por el virus de la hepatitis B, puede experimentar un empeoramiento de la hepatitis tras suspender el tratamiento (ver sección 3).

Los siguientes efectos adversos son **raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- fallo hepático, que en algunos casos lleva a la muerte o al trasplante hepático. La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes que ya tenían enfermedad hepática, pero ha habido algunas comunicaciones en pacientes sin enfermedad hepática previa.
- inflamación del riñón, aumento del volumen de orina y sensación de sed.
- dolor de espalda por problemas renales, incluyendo fracaso renal. Su médico puede realizar análisis de sangre para ver si sus riñones funcionan adecuadamente.
- debilitamiento de los huesos (con dolor de huesos y que a veces termina en fracturas) que puede producirse a causa del daño en las células del túbulo renal.
- hígado graso.

**Si usted piensa que puede tener alguno de estos efectos adversos graves, hable con su médico.**

#### **Efectos adversos más frecuentes**

Los siguientes efectos adversos son **muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- mareo, dolor de cabeza, diarrea, sensación de malestar (náuseas), vómitos.
- erupciones (incluyendo manchas o granos rojos a veces con ampollas e hinchazón de la piel), que pueden ser reacciones alérgicas.
- sensación de debilidad.

*Los análisis también pueden mostrar:*

- disminución de los fosfatos en sangre.
- niveles aumentados de la creatinquinasa en la sangre que pueden causar dolor y debilidad muscular.

#### **Otros posibles efectos**

Los siguientes efectos adversos son **frecuentes** (estos pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- reacciones alérgicas.
- trastornos de equilibrio y coordinación.
- sentimiento de preocupación/angustia o depresión.
- dificultades para dormir, sueños anormales, dificultad para concentrarse, somnolencia.
- dolor, dolor de estómago.
- problemas digestivos con molestias después de las comidas, sentirse hinchado (gases), gases (flatulencia).
- pérdida de apetito.
- cansancio.
- picazón.
- cambios en el color de la piel como oscurecimiento de la piel en parches a menudo comenzando en las manos y las plantas de los pies.

*Los análisis también pueden mostrar:*

- baja cantidad de glóbulos blancos (una cantidad reducida de glóbulos blancos puede hacerle más propenso a las infecciones).
- problemas con el hígado y el páncreas.
- aumento de los ácidos grasos (triglicéridos), bilirrubina o niveles de azúcar en sangre.

Los siguientes efectos adversos son **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- rotura muscular, dolor muscular, debilidad muscular.
- anemia (baja cantidad de glóbulos rojos).
- sensación de mareo o moverse hacia los lados (vértigo), pitidos, zumbidos u otros ruidos persistentes en los oídos.
- visión borrosa.
- escalofríos.

- aumento de las mamas en los varones.
- pérdida del apetito sexual.
- rubor.
- sequedad de la boca.
- aumento del apetito.

*Los análisis también pueden mostrar:*

- disminución de los niveles de potasio en sangre.
- aumento de la creatinina en sangre.
- proteínas en la orina.
- aumento del colesterol en sangre.

En caso de daño en las células del túbulo renal pueden aparecer rotura muscular, debilitamiento de los huesos (con dolor de huesos y que a veces termina en fracturas), dolor muscular, debilidad muscular y disminución de los niveles de potasio o de fosfato en sangre.

Los siguientes efectos adversos son **raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- erupción de la piel con picazón, causada por una reacción a la luz solar.

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

## **5. CONSERVACIÓN DE PADVIRAM**

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C. Conservar en el envase original. Mantener el frasco bien cerrado.

No utilice ese medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

## **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Fórmula**

Cada comprimido recubierto de Padviram contiene:

Tenofovir disoproxil (como Tenofovir disoproxil succinato 300,6 mg) ..... 245 mg

Emtricitabina..... 200 mg

Efavirenz..... 600 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina (E460) 329,2 mg; croscarmelosa sódica (Tipo A) 138,0 mg; hidroxipropilcelulosa 25,0 mg; lauril sulfato de sodio 18,0 mg; estearato de magnesio 19,5 mg; poloxámero 407 3,0 mg; óxido de hierro rojo 0,7 mg; alcohol polivinílico 10,400 mg; dióxido de titanio (E171) 6,107 mg; macrogol 3350 5,252 mg; Talco 3,848 mg; óxido de hierro rojo 0,390 mg; óxido de hierro negro 0,003 mg.

### **Presentaciones**

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

"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**".

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° \_\_\_\_\_

Elaborado en:

**Remedica Ltd.**

Aharnon Street, Limassol Industrial State  
Limassol, 3056, Chipre

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111  
[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Última revisión: enero 2019 (CDS 02/2018). Aprobado por Disposición N° \_\_\_\_\_.



MAURICIO Paola Noemí  
CUIL 27249944160

13/13



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**Padviram®**  
**Tenofovir disoproxil/Emtricitabina/Efavirenz**  
**245/200/600 mg**  
Comprimidos recubiertos

Industria chipriota

Venta bajo receta archivada

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto de Padviram contiene:

Tenofovir disoproxil (como Tenofovir disoproxil succinato 300,6 mg) .....	245 mg
Emtricitabina.....	200 mg
Efavirenz.....	600 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina (E460) 329,2 mg; croscarmelosa sódica (Tipo A) 138,0 mg; hidroxipropilcelulosa 25,0 mg; lauril sulfato de sodio 18,0 mg; estearato de magnesio 19,5 mg; poloxámero 407 3,0 mg; óxido de hierro rojo 0,7 mg; alcohol polivinílico 10,400 mg; dióxido de titanio (E171) 6,107 mg; macrogol 3350 5,252 mg; Talco 3,848 mg; óxido de hierro rojo 0,390 mg; óxido de hierro negro 0,003 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antirretroviral.

Código ATC: J05AR06.

**INDICACIONES**

Padviram es una combinación a dosis fija de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil. Está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) en adultos de 18 años de edad o mayores con supresión virológica a niveles de ARN del VIH-1 de < 50 copias/ml en su terapia antirretroviral combinada actual durante más de tres meses. Los pacientes no deben haber sufrido un fallo virológico en ninguna terapia antirretroviral previa y debe haberse comprobado que no han albergado cepas del virus con mutaciones que confieran una resistencia significativa a ninguno de los tres componentes que contiene Padviram antes del inicio de su primer régimen de tratamiento antirretroviral (ver Advertencias y Propiedades farmacodinámicas).

**CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral para uso sistémico; antivirales para el tratamiento de infecciones de VIH, combinaciones.

**Propiedades farmacodinámicas**Mecanismo de acción

Efavirenz es un ITINN de VIH-1. Efavirenz inhibe no competitivamente la transcriptasa inversa (TI) del VIH-1 y no inhibe de manera significativa la TI del virus de la inmunodeficiencia humana-2 (VIH-2) o las polimerasas de ácido desoxirribonucleico (ADN) celular ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ ). Emtricitabina es un análogo nucleósido de citidina. Tenofovir disoproxil se transforma *in vivo* en tenofovir, que es un análogo nucleósido monofosfato (nucleótido), de adenosina monofosfato.

Emtricitabina y tenofovir son fosforilados por enzimas celulares para formar emtricitabina trifosfato y tenofovir difosfato, respectivamente. Estudios *in vitro* han mostrado que tanto

emtricitabina como tenofovir pueden ser completamente fosforilados cuando se combinan juntos en las células.

Emtricitabina trifosfato y tenofovir difosfato inhiben competitivamente la transcriptasa inversa del VIH-1, produciendo la interrupción de la cadena de ADN.

Tanto emtricitabina trifosfato como tenofovir difosfato son inhibidores débiles de las polimerasas del ADN de los mamíferos y no hay ninguna evidencia de toxicidad mitocondrial *in vitro* o *in vivo*.

#### Actividad antiviral in vitro

Efavirenz demostró actividad antiviral contra la mayoría de los aislados no pertenecientes al subtipo B (subtipos A, AE, AG, C, D, F, G, J y N) pero tuvo una actividad antiviral reducida contra los virus del grupo O. Emtricitabina mostró actividad antiviral contra el VIH-1 clados A, B, C, D, E, F y G. Tenofovir mostró actividad antiviral contra el VIH-1 clados A, B, C, D, E, F, G y O. Tanto la emtricitabina como el tenofovir mostraron actividad específica de la cepa contra el VIH-2 y actividad antiviral contra el VHB.

En estudios de combinación que evaluaban la actividad antiviral de efavirenz y emtricitabina juntos, efavirenz y tenofovir juntos y emtricitabina y tenofovir juntos, se han observado efectos antivirales aditivos y sinérgicos.

#### Resistencia

La resistencia a efavirenz se puede seleccionar *in vitro* y resultó en sustituciones únicas o múltiples de aminoácidos en la TI del VIH-1, incluso L100I, V108I, V179D y Y181C. K103N fue la sustitución de la TI observada con mayor frecuencia en aislamientos virales de pacientes que experimentaron un rebote en la carga viral durante ensayos clínicos de efavirenz. También se observaron sustituciones en las posiciones 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 o 225 de TI, pero con frecuencias más bajas y, a menudo, sólo en combinación con K103N. Los perfiles de resistencia cruzada para efavirenz, nevirapina y delavirdina *in vitro* demostraron que la sustitución de K103N confiere pérdida de susceptibilidad a los tres ITINNs.

El potencial de resistencia cruzada entre efavirenz y ITIANs es bajo debido a los diferentes lugares de fijación en el objetivo y al mecanismo de acción. El potencial para resistencia cruzada entre efavirenz y los IPs es bajo debido a que las enzimas involucradas son distintas.

Se ha observado resistencia a emtricitabina o tenofovir *in vitro* y en algunos pacientes infectados por el VIH-1, debida al desarrollo de una sustitución en M184V o M184I de la TI con emtricitabina o una sustitución K65R de la TI con tenofovir. Los virus resistentes a emtricitabina con la mutación M184V/I mostraron resistencia cruzada con lamivudina, pero conservaron la sensibilidad a didanosina, estavudina, tenofovir y zidovudina. La mutación K65R también puede ser seleccionada por abacavir o didanosina y provoca una sensibilidad reducida a estos fármacos más lamivudina, emtricitabina y tenofovir. Tenofovir disoproxil debe evitarse en pacientes con cepas de VIH-1 portadoras de la mutación K65R. Tanto la mutación K65R como la M184V/I permanecen completamente susceptibles a efavirenz. Además, tenofovir ha seleccionado una sustitución K70E en la TI del VIH-1 y da lugar a una disminución de bajo nivel de la sensibilidad a abacavir, emtricitabina, lamivudina y tenofovir.

Los pacientes cuyo VIH-1 expresa tres o más mutaciones asociadas a análogos de timidina (TAMs) que incluyen una sustitución M41L o L210W, en la TI mostraron susceptibilidad reducida a tenofovir disoproxil.

**Resistencia in vivo (pacientes sin tratamiento antirretroviral previo):** En un estudio clínico (GS-01-934) abierto, aleatorizado, de 144 semanas de duración, en pacientes que no habían recibido antes tratamiento antirretroviral, en el que se emplearon efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil como formulaciones individuales (o como efavirenz y la combinación a dosis fija de emtricitabina y tenofovir disoproxil desde la semana 96 a la 144), se realizó un genotipado en los aislados de VIH-1 del plasma de todos los pacientes con ARN confirmado del VIH > 400 copias/ml en la semana 144 o en aquellos que abandonaron el tratamiento en estudio de forma prematura (ver sección *Experiencia clínica*). Hasta la semana 144:

- La mutación M184V/I se desarrolló en 2/19 (10,5%) aislados de los pacientes analizados en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil/efavirenz y en 10/29 (34,5%) aislados analizados del grupo de lamivudina/zidovudina/efavirenz (valor  $p < 0,05$ , según el test Exacto de Fisher comparando el grupo de emtricitabina+tenofovir disoproxil con el grupo lamivudina/zidovudina entre todos los pacientes).
- Ningún virus analizado contenía las mutaciones K65R o K70E.
- Se desarrolló resistencia genotípica a efavirenz, predominantemente la mutación K103N, en virus de 13/19 pacientes (68%) en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil/efavirenz y en virus de 21/29 pacientes (72%) en el grupo comparador.

En la Tabla 1 se incluye un resumen del desarrollo de la mutación de resistencia.

**Tabla 1: Desarrollo de resistencia en el ensayo GS-01-934 hasta la semana 144**

	Efavirenz+ emtricitabina+ tenofovir disoproxil (N = 244)		Efavirenz+ lamivudina/ zidovudina (N = 243)	
Análisis de resistencia en la semana 144	19		31	
Genotipos en tratamiento	19	(100%)	29	(100%)
Resistencia a efavirenz <sup>1</sup>	13	(68%)	21	(72%)
K103N	8	(42%)	18*	(62%)
K101E	3	(16%)	3	(10%)
G190A/S	2	(10,5%)	4	(14%)
Y188C/H	1	(5%)	2	(7%)
V108I	1	(5%)	1	(3%)
P225H	0		2	(7%)
M184V/I	2	(10,5%)	10*	(34,5%)
K65R	0		0	
K70E	0		0	
TAMs <sup>2</sup>	0		2	(7%)

\* Valor de  $p < 0,05$ , prueba exacta de Fisher de comparación entre el grupo de efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxil y el grupo de efavirenz + lamivudina/zidovudina entre todos los pacientes.

<sup>1</sup> Otras mutaciones de resistencia a efavirenz incluyeron A98G (n = 1), K103E (n = 1), V179D (n = 1) y M230L (n = 1).

<sup>2</sup> Las mutaciones asociadas a análogos de timidina incluyeron D67N (n = 1) y K70R (n = 1).

En la fase de extensión abierta del ensayo GS-01-934, en la que los pacientes recibieron tenofovir disoproxil/emtricitabina/efavirenz con el estómago vacío, se observaron 3 casos adicionales de resistencia. Los 3 pacientes habían recibido una combinación de dosis fija de lamivudina y zidovudina y efavirenz durante 144 semanas y a continuación cambiaron a tenofovir disoproxil/emtricitabina /efavirenz. Dos pacientes con rebote virológico confirmado desarrollaron sustituciones asociadas con resistencia a los ITINNs a efavirenz, incluidas las sustituciones de la transcriptasa inversa K103N, V106V/I/M e Y188Y/C en la semana 240 (96 semanas en tratamiento con tenofovir disoproxil/emtricitabina/efavirenz) y en la semana 204

(60 semanas en tratamiento con tenofovir disoproxil/emtricitabina/efavirenz). Un tercer paciente que tenía previamente sustituciones asociadas con resistencia a los ITINNs a efavirenz y la sustitución de la transcriptasa inversa asociada con resistencia M184V a emtricitabina en el momento de su entrada en la fase de ampliación de Padviram presentó una respuesta virológica subóptima y desarrolló las sustituciones asociadas con resistencia a los ITIANs K65K/R, S68N y K70K/E en la semana 180 (36 semanas en tratamiento con tenofovir disoproxil/emtricitabina/efavirenz).

#### Eficacia clínica y seguridad

En un ensayo clínico aleatorizado y abierto, de 144 semanas de duración (GS-01-934), pacientes infectados por el VIH-1, sin tratamiento antirretroviral previo, recibieron tratamiento una vez al día de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil o una combinación fija de lamivudina y zidovudina administrada dos veces al día y efavirenz una vez al día. A los pacientes que completaron 144 semanas de tratamiento con cualquiera de los grupos de tratamiento en el ensayo GS-01-934 se les dio la opción de continuar en una fase de extensión abierta del ensayo con tenofovir disoproxil/emtricitabina/efavirenz administrado con el estómago vacío. Se dispone de los datos de 286 pacientes que cambiaron a tenofovir disoproxil/emtricitabina/efavirenz: 160 habían recibido anteriormente efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil, y 126 habían recibido antes una combinación fija de lamivudina y zidovudina y efavirenz. Los pacientes de ambos grupos de tratamiento inicial que posteriormente recibieron tenofovir disoproxil/emtricitabina/efavirenz en la fase de extensión abierta del ensayo mantuvieron altas tasas de supresión virológica. Tras 96 semanas de tratamiento con tenofovir disoproxil/emtricitabina/efavirenz, las concentraciones plasmáticas de ARN del VIH-1 permanecieron < 50 copias/ml en el 82% de los pacientes y < 400 copias/ml en el 85% de los pacientes (análisis de intención de tratar (ITT), ausente = fracaso).

El ensayo AI266073 era un ensayo clínico aleatorizado y abierto, en curso, de 48 semanas, en pacientes infectados por el VIH, que comparaba la eficacia de tenofovir disoproxil/emtricitabina/efavirenz como tratamiento antirretroviral y consiste en al menos dos inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa (ITIAN) con un inhibidor de la proteasa o con un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido; sin embargo, no era un régimen que contuviese todos los componentes de tenofovir disoproxil/emtricitabina/efavirenz. Tenofovir disoproxil/emtricitabina/efavirenz se administró con el estómago vacío (ver Posología – Dosificación / Forma de administración). Los pacientes no habían presentado nunca fallo virológico con una terapia antirretroviral anterior, no presentaban mutaciones conocidas del VIH-1 que confirieran resistencia a alguno de los tres componentes de la combinación de tenofovir disoproxil/emtricitabina/efavirenz y habían estado suprimidos virológicamente durante al menos tres meses al inicio. A los pacientes se le cambió el tratamiento a la combinación tenofovir disoproxil/emtricitabina/efavirenz (N = 203) o continuaron con el régimen de tratamiento antirretroviral original (N = 97). Los datos a las 48 semanas mostraron que los niveles altos de supresión virológica, comparables al régimen de tratamiento original, se mantuvieron en los pacientes que fueron aleatorizados para cambiar a tenofovir disoproxil/emtricitabina/efavirenz (ver Tabla 2).

**Tabla 2: Datos de eficacia a las 48 semanas del ensayo AI266073 en el que se administró tenofovir disoproxil/emtricitabina/efavirenz a pacientes suprimidos virológicamente en terapia antirretroviral combinada**

Variable	Grupo de tratamiento		Diferencia entre la combinación de dosis fija de tenofovir disoproxil/emtricitabina/efavirenz y el régimen de tratamiento original (IC 95%)
	Combinación de dosis fija de tenofovir disoproxil/emtricitabina/efavirenz (N = 203) n/N (%)	Permanecieron con el régimen de tratamiento original (N = 97) n/N (%)	
<b>Pacientes con ARN del VIH-1 &lt; 50 copias/ml</b>			
RVP (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% a 25,6%)
A = Excluidos	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% a 6,7%)
A = Fracaso	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0% a 9,3%)
LOCF modificado	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3% (-8,3% a 2,7%)
<b>Pacientes con ARN del VIH-1 &lt; 200 copias/ml</b>			
RVP (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% a 2,2%)
A = Excluidos	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% a 4,2%)
A = Fracaso	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% a 7,9%)

RVP (KM): respuesta virológica pura evaluada mediante el método de Kaplan Meier (KM) A: Ausentes

LOCF modificado: análisis post-hoc en el que los pacientes que fracasaron virológicamente o discontinuaron debido a acontecimientos adversos se consideraron como fracasos; para otros abandonos, se aplicó el método LOCF (última observación realizada).

Cuando se analizaron los dos estratos por separado, las tasas de respuesta en el estrato con tratamiento previo con inhibidores de la proteasa eran numéricamente más bajas en pacientes que cambiaron a la combinación de dosis fija de tenofovir disoproxil/emtricitabina/efavirenz [92,4% frente a 94,0% para RVP (análisis de sensibilidad) para tenofovir disoproxil/emtricitabina/efavirenz y pacientes que permanecieron con su régimen inicial (SBR) respectivamente; una diferencia (IC 95%) de -1,6% (-10,0%, 6,7%)]. En el estrato de tratamiento previo con ITINN, las tasas de respuesta fueron 98,9% frente a 97,4% para tenofovir disoproxil/emtricitabina/efavirenz y pacientes que permanecieron con su régimen inicial respectivamente; una diferencia (IC 95%) de 1,4% (-4,0%, 6,9%).

En un estudio retrospectivo de cohortes se observó una tendencia parecida en un análisis del subgrupo de pacientes con tratamiento previo, con un nivel basal de ARN del VIH-1 < 75 copias/ml (datos recogidos durante 20 meses, ver Tabla 3).

**Tabla 3: Mantenimiento de la respuesta virológica pura (% de Kaplan Meier (error estándar) [IC 95%]) en la semana 48 en los pacientes con tratamiento previo con un nivel basal de ARN del VIH-1 < 75 copias/ml que cambiaron el tratamiento a tenofovir disoproxil/emtricitabina/efavirenz, según el tipo de régimen antirretroviral previo (base de datos de los pacientes de Kaiser Permanente)**

Componentes previos de la combinación tenofovir disoproxil / emtricitabina/efavirenz (N = 299)	Régimen previo basado en ITINN (N = 104)	Régimen previo basado en IP (N = 34)
98,9% (0,6%) [96,8%, 99,7%]	98,0% (1,4%) [92,3%, 99,5%]	93,4% (4,5%) [76,2%, 98,3%]

Actualmente no se dispone de datos de ensayos clínicos con la combinación de dosis fija de tenofovir disoproxil/emtricitabina/efavirenz en pacientes *naïve* al tratamiento ni en pacientes altamente pretratados. No hay experiencia clínica con la combinación de dosis fija de tenofovir disoproxil/emtricitabina/efavirenz en pacientes que sufren fallo virológico con un tratamiento antirretroviral de primera línea o en combinación con otros antirretrovirales.

### Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB

La experiencia clínica limitada en pacientes coinfectados por el VIH y el VHB sugiere que el tratamiento con emtricitabina o tenofovir disoproxil en una terapia antirretroviral combinada para controlar la infección por el VIH también da como resultado una reducción en el ADN del VHB (una reducción de 3 log<sub>10</sub>, o una reducción de 4 a 5 log<sub>10</sub>, respectivamente) (ver Advertencias y Precauciones).

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Padviram en niños menores de 18 años.

### Propiedades farmacocinéticas

Las presentaciones separadas de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil se utilizaron para determinar la farmacocinética de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil, administrados por separado a pacientes infectados por el VIH. Se estableció la bioequivalencia de un comprimido recubierto de la combinación de dosis fija de tenofovir disoproxil/emtricitabina/efavirenz con un comprimido recubierto de efavirenz 600 mg más una cápsula dura de emtricitabina 200 mg más un comprimido recubierto de tenofovir disoproxil 245 mg, (equivalente a 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato), administrados juntos, tras la administración de una dosis única a sujetos sanos en ayunas en el ensayo GS-US-177-0105 (ver Tabla 4).

**Tabla 4. Resumen de los datos farmacocinéticos del ensayo GS-US-177-0105**

Parámetros	Efavirenz (n = 45)			Emtricitabina (n = 45)			Tenofovir disoproxil (n = 45)		
	Prueba	Referencia	GMR (%) (IC 90%)	Prueba	Referencia	GMR (%) (IC 90%)	Prueba	Referencia	GMR (%) (IC 90%)
<b>C<sub>max</sub></b> (ng/ml)	2.264,3 (26,8)	2.308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2.130,6 (25,3)	2.384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
<b>AUC<sub>0-last</sub></b> (ng·h/ml)	125.623, 6 (25,7)	132.795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10.682,6 (18,1)	10.874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1.948,8 (32,9)	1.969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
<b>AUC<sub>inf</sub></b> (ng·h/ml)	146.074, 9 (33,1)	155.518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10.854,9 (17,9)	11.054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2.314,0 (29,2)	2.319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
<b>T<sub>1/2</sub></b> (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)	----	14,5 (53,8)	14,6 (47,8)	----	18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	----

Prueba: comprimido de combinación de dosis única y fija, tomado en ayunas.

Referencia: dosis única de un comprimido de 600 mg de efavirenz, cápsula de 200 mg de emtricitabina y comprimido de 300 mg de tenofovir disoproxil tomados en ayunas.

Los valores de prueba y de referencia son la media (% coeficiente de variación)

GMR = razón media geométrica de mínimos cuadrados, IC = intervalo de confianza

### Absorción

En pacientes infectados por el VIH, los picos de las concentraciones plasmáticas de efavirenz se lograron a las 5 horas y se alcanzaron concentraciones plasmáticas en equilibrio estacionario a los 6 a 7 días. En los 35 pacientes que recibían 600 mg de efavirenz una vez al día, el pico de la concentración en estado estacionario (C<sub>max</sub>) fue de 12,9 ± 3,7 μM (29%) [media ± desviación

estándar (D.S.) (coeficiente de variación (% C.V.)), la  $C_{min}$  en estado estacionario fue de  $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$  (57%), y el AUC fue de  $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  (40%).

Emtricitabina se absorbe rápidamente dándose picos de concentraciones plasmáticas de 1 a 2 horas tras la dosis. Después de la administración oral de varias dosis de emtricitabina a 20 pacientes infectados por el VIH, la  $C_{max}$  en estado estacionario fue  $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$  (media  $\pm$  D.S.) (39% CV), la  $C_{min}$  en estado estacionario fue  $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$  (80%) y la AUC fue  $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (31%) durante un intervalo de dosificación de 24 horas.

Después de la administración oral de una dosis única de 300 mg de tenofovir disoproxil a pacientes infectados por el VIH en ayunas, las concentraciones máximas de tenofovir se alcanzaron en una hora y los valores de la  $C_{max}$  y AUC (media  $\pm$  D.S.) (%CV) fueron  $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$  (30%) y  $2.287 \pm 685 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$  (30%), respectivamente. La biodisponibilidad oral de tenofovir a partir de tenofovir disoproxil en pacientes en ayunas fue aproximadamente del 25%.

#### *Efecto de los alimentos*

Padviram no ha sido evaluado en presencia de alimentos.

La administración de cápsulas de efavirenz con una comida muy grasa incrementó la media de AUC y la  $C_{max}$  de efavirenz en 28% y 79%, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. En comparación con la administración en ayunas, la dosificación de tenofovir disoproxil y emtricitabina en combinación con una comida muy grasa o ligera incrementó la media de AUC de tenofovir en 43,6% y 40,5%, y la  $C_{max}$  en 16% y 13,5%, respectivamente, sin afectar a las exposiciones a emtricitabina.

Se recomienda la administración de Padviram con el estómago vacío, puesto que los alimentos pueden aumentar la exposición a efavirenz, lo que puede producir un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas (ver Advertencias y Precauciones, Reacciones adversas). Se prevé que la exposición (AUC) a tenofovir será aproximadamente un 30% inferior después de la administración de Padviram con el estómago vacío, en comparación con el componente individual tenofovir disoproxil si se toma con alimentos (ver Propiedades farmacodinámicas).

#### *Distribución*

Efavirenz presenta una alta unión (> 99%) a proteínas plasmáticas humanas, en especial a albúmina.

La unión *in vitro* de emtricitabina a proteínas plasmáticas humanas es < 4% y resultó independiente de las concentraciones en el intervalo de 0,02 a 200  $\mu\text{g/ml}$ . Después de su administración intravenosa, el volumen de distribución de emtricitabina fue aproximadamente 1,4 l/kg. Tras la administración oral, emtricitabina se distribuye ampliamente por todo el cuerpo. La relación de la concentración media en plasma y en sangre fue aproximadamente 1,0 y la relación de la concentración media en semen y plasma fue aproximadamente 4,0.

La unión *in vitro* de tenofovir a proteínas plasmáticas o séricas humanas es < 0,7 y 7,2%, respectivamente en el intervalo de concentración de tenofovir de 0,01 a 25  $\mu\text{g/ml}$ . Después de su administración intravenosa, el volumen de distribución de tenofovir fue aproximadamente 800 ml/kg. Tras la administración oral, tenofovir se distribuye ampliamente por todo el cuerpo.

#### *Biotransformación*

Estudios en humanos y estudios *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos han demostrado que efavirenz se metaboliza principalmente por el sistema de CYP a metabolitos hidroxilados con posterior glucuronidación de los mismos. Estos metabolitos son

esencialmente inactivos frente al VIH-1. Los estudios *in vitro* sugieren que CYP3A4 y CYP2B6 son las principales isozimas responsables de metabolizar efavirenz, y que éste inhibe las isozimas 2C9, 2C19 y 3A4 de CYP. En los estudios *in vitro* efavirenz no inhibió CYP2E1 e inhibió CYP2D6 y CYP1A2 sólo a concentraciones muy superiores a las conseguidas clínicamente.

La exposición plasmática a efavirenz puede verse aumentada en los pacientes con la variante genética homocigótica de G516T de la isozima CYP2B6. Se desconocen las implicaciones clínicas de una asociación de este tipo; sin embargo, no puede excluirse la posibilidad de un aumento de la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas asociadas a efavirenz.

Se ha visto que efavirenz induce CYP3A4 y CYP2B6, cuyo resultado es la inducción de su propio metabolismo, lo que puede ser clínicamente importante en algunos pacientes. En voluntarios no infectados, las dosis múltiples de 200 a 400 mg al día durante 10 días produjeron una acumulación inferior a la prevista (22 a 42% más baja) y una semivida más corta de 40 a 55 horas (semivida de la dosis única 52 a 76 horas). También se ha visto que efavirenz induce UGT1A1. Las exposiciones a raltegravir (un sustrato de UGT1A1) disminuyen en presencia de efavirenz (ver Precauciones, Tabla 5). Aunque los datos *in vitro* sugieren que efavirenz inhibe CYP2C9 y CYP2C19, han surgido informes contradictorios de exposiciones tanto aumentadas como disminuidas a los sustratos de estas enzimas cuando se administran de forma conjunta con efavirenz *in vivo*. El efecto neto de la administración concomitante no está claro.

Emtricitabina se metaboliza poco. El metabolismo de emtricitabina comprende la oxidación del radical tiólico, para dar los diastereoisómeros 3'-sulfóxido (aproximadamente el 9% de la dosis), y la conjugación con el ácido glucurónico, para formar el 2'-O-glucurónido (aproximadamente el 4% de la dosis).

Estudios *in vitro* han determinado que ni tenofovir disoproxil ni tenofovir son sustratos para las enzimas CYP. Ni emtricitabina ni tenofovir inhibieron *in vitro* el metabolismo de medicamentos mediado por cualquiera de las principales isoformas CYP humanas implicadas en el metabolismo de medicamentos. Además, emtricitabina tampoco inhibió la uridin-5'-difosfoglucuronil transferasa, enzima responsable de la glucuronización.

#### Eliminación

Efavirenz posee una vida media relativamente larga, de al menos 52 horas tras dosis únicas (ver también los datos del estudio de bioequivalencia descritos más arriba), y de 40 a 55 horas tras dosis múltiples. Aproximadamente un 14 a 34% de la dosis de efavirenz marcada radiactivamente se recupera en la orina y menos de un 1% de la dosis se excreta en la orina como efavirenz sin alterar.

Después de la administración oral, la vida media de eliminación de emtricitabina es de aproximadamente 10 horas. Emtricitabina se excreta fundamentalmente por el riñón y la dosis se recupera por completo en orina (aproximadamente 86%) y en heces (aproximadamente 14%). El trece por ciento de la dosis de emtricitabina se recoge en la orina en forma de tres metabolitos. El aclaramiento sistémico de emtricitabina alcanza un promedio de 307 ml/min.

Tras la administración oral, la vida media de eliminación de tenofovir es de aproximadamente 12 a 18 horas. Tenofovir se excreta principalmente por los riñones, tanto por filtración como por un sistema de transporte tubular activo, excretándose aproximadamente un 70 a 80% de la dosis en forma inalterada por la orina tras administración intravenosa. El aclaramiento aparente de tenofovir se estima en un promedio de aproximadamente 307 ml/min. El aclaramiento renal se estima que es aproximadamente 210 ml/min, lo cual excede la tasa de filtración glomerular. Esto indica que la secreción tubular activa representa una parte importante de la eliminación de tenofovir.

#### Poblaciones especiales



#### *Pacientes de edad avanzada*

No se han hecho estudios de farmacocinética con efavirenz, emtricitabina o tenofovir en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad).

#### *Sexo*

La farmacocinética de emtricitabina y tenofovir es similar en pacientes masculinos y femeninos. Datos limitados sugieren que las mujeres pueden tener una mayor exposición a efavirenz, pero no parecen ser menos tolerantes a efavirenz.

#### *Etnia*

Los datos limitados sugieren que los pacientes asiáticos o provenientes de las islas del Pacífico podrían presentar una mayor exposición a efavirenz, pero no parecen ser menos tolerantes a efavirenz.

#### *Población pediátrica*

No se han hecho estudios de farmacocinética con la combinación a dosis fija de Tenofovir disoproxil/Emtricitabina/Efavirenz en bebés y niños menores de 18 años de edad. Ver Posología – Dosificación / Forma de administración.

#### *Insuficiencia renal*

La farmacocinética de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil tras la administración concomitante de las preparaciones individuales o como Padviram no se ha estudiado en pacientes infectados por el VIH con insuficiencia renal.

Se determinaron los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis únicas de las preparaciones individuales de emtricitabina 200 mg o tenofovir disoproxil 245 mg a pacientes no infectados por el VIH con varios grados de insuficiencia renal. El grado de insuficiencia renal se definió de acuerdo al aclaramiento de creatinina basal (función renal normal cuando el aclaramiento de creatinina > 80 ml/min; insuficiencia leve con aclaramiento de creatinina = 50 a 79 ml/min; insuficiencia moderada con aclaramiento de creatinina = 30 a 49 ml/min, e insuficiencia grave con aclaramiento de creatinina = 10 a 29 ml/min).

La media (%CV) de exposición a emtricitabina aumentó de 12 µg.h/ml (25%) en sujetos con una función renal normal, a 20 µg.h/ml (6%), 25 µg.h/ml (23%) y 34 µg.h/ml (6%), en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, respectivamente.

La exposición media (%CV) de tenofovir se incrementó desde 2.185 ng.h/ml (12%) en sujetos con función renal normal, hasta 3.064 ng.h/ml (30%), 6.009 ng.h/ml (42%) y 15.985 ng.h/ml (45%), en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente.

En pacientes con enfermedad renal en estado terminal (ESRD) que requieren hemodiálisis, la exposición al fármaco entre las diálisis aumenta sustancialmente después de 72 horas a 53 µg.h/ml (19%) de emtricitabina, y después de 48 horas a 42.857 ng.h/ml (29%) de tenofovir.

La farmacocinética de efavirenz no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, menos del 1% de la dosis de efavirenz se excreta inalterada en la orina, por lo tanto, parece ser mínimo el impacto de la insuficiencia renal sobre la exposición a efavirenz.

La combinación tenofovir disoproxil/emtricitabina/efavirenz no está recomendado para pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave requieren un ajuste del intervalo de dosis de emtricitabina y tenofovir disoproxil que no pueden conseguirse con el comprimido de combinación (ver Posología-Dosificación/Forma de administración y Advertencias).

#### *Insuficiencia hepática*

La farmacocinética de Tenofovir disoproxil/Emtricitabina/Efavirenz no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática infectados por el VIH. Padviram debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática leve (ver Contraindicaciones y Advertencias). Padviram no deberá administrarse a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Contraindicaciones) y no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En un ensayo de dosis única con efavirenz, la vida media fue el doble en el único paciente con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh-Turcotte), lo que indica que potencialmente puede acumularse en mayor grado. Un ensayo de dosis múltiples con efavirenz no mostró efectos significativos sobre la farmacocinética de efavirenz en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh-Turcotte) en comparación con los controles. No existían datos suficientes para determinar si la insuficiencia hepática moderada o grave (Clase B o C de Child-Pugh-Turcotte) afecta a la farmacocinética de efavirenz.

No se ha investigado la farmacocinética de emtricitabina en pacientes no infectados por el VHB con diferentes grados de insuficiencia hepática. En general, la farmacocinética de emtricitabina en pacientes infectados por el VHB se asemejó a la de las personas sanas y a la de los pacientes infectados por el VIH.

Una dosis única de 245 mg de tenofovir disoproxil se administró a pacientes no infectados por el VIH, con distintos grados de insuficiencia hepática, definida según la clasificación CPT. Los parámetros farmacocinéticos de tenofovir no se alteraron sustancialmente en sujetos con insuficiencia hepática, lo cual sugiere que no se requiere ajuste de dosis de tenofovir disoproxil en estos sujetos.

#### *Datos preclínicos sobre seguridad*

**Efavirenz:** Los estudios no clínicos de farmacología de seguridad del efavirenz no muestran riesgos especiales para los seres humanos. En estudios de toxicidad a dosis repetidas, se observó hiperplasia biliar en monos *Cynomolgus* tratados con efavirenz durante  $\geq 1$  año a una dosis que produjo valores medios de AUC aproximadamente 2 veces superiores a los de los humanos que recibieron la dosis recomendada. La hiperplasia biliar revirtió al suspender la administración. Se ha observado fibrosis biliar en ratas. Se observaron convulsiones no mantenidas en algunos monos tratados con efavirenz durante  $\geq 1$  año a dosis que producían valores de AUC en plasma de 4 a 13 veces mayores que las obtenidas en humanos a las dosis recomendadas.

Efavirenz no fue mutagénico ni clastogénico en ensayos convencionales de genotoxicidad. Los estudios de carcinogénesis mostraron una incidencia aumentada de tumores hepáticos y de pulmón en ratones hembra pero no en machos. Se desconoce el mecanismo de formación del tumor y su potencial importancia en humanos. Los estudios de carcinogénesis en ratones machos, y en ratas machos y hembras fueron negativos.

Los estudios de toxicidad para la reproducción mostraron un aumento de reabsorciones fetales en ratas. No se observaron malformaciones en fetos de ratas y conejos tratados con efavirenz. No obstante, se observaron malformaciones en 3 de 20 fetos/recién nacidos de monos *Cynomolgus* tratados con efavirenz usando dosis que produjeron concentraciones de efavirenz en plasma similares a las observadas en humanos. Se observó anencefalia y anoftalmia unilateral con macroglosia secundaria en un feto, microoftalmia en otro y fisura palatina en un tercero.

**Emtricitabina:** Los datos de los estudios no clínicos de emtricitabina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

*Tenofovir disoproxil*: Los estudios no clínicos de farmacología de seguridad de tenofovir disoproxil no muestran riesgos especiales para los seres humanos. Los hallazgos en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, perros y monos con niveles de exposición mayores o iguales a los niveles de exposición clínicos y con posible repercusión en el uso clínico incluyen toxicidad renal y ósea y un descenso en la concentración de fosfato sérico. La toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia (monos) y reducción de la DMO (ratas y perros). La toxicidad ósea en ratas y perros adultos jóvenes se produjo a exposiciones  $\geq 5$  veces la exposición en los pacientes pediátricos o adultos; se produjo toxicidad ósea en monos infectados jóvenes, a exposiciones muy altas después de la administración por vía subcutánea ( $\geq 40$  veces la exposición en los pacientes). Los resultados de los estudios en las ratas y monos indicaron que se produjo una disminución en la absorción intestinal de fosfatos atribuible al fármaco, con una posible reducción secundaria de la DMO ósea.

Se han realizado estudios de genotoxicidad que revelaron resultados positivos en el ensayo *in vitro* de linfoma de ratón, resultados equívocos en una de las cepas usadas en el test de Ames y resultados ligeramente positivos en un test de SDA en hepatocitos primarios de rata. Sin embargo, el resultado fue negativo en un ensayo *in vivo* del micronúcleo de la médula ósea de ratón.

Los estudios de carcinogenicidad oral en ratas y ratones sólo revelaron una baja incidencia de tumores duodenales a una dosis extremadamente alta en ratones. Estos tumores no parecen ser de relevancia para humanos.

Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad y embarazo ni en ningún parámetro fetal. No obstante, el tenofovir disoproxil redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en un estudio peri- y postnatal de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.

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

## **POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con Padviram se debe iniciar por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

### **Posología**

#### *Adultos*

La dosis recomendada de Padviram es de un comprimido, tomado por vía oral, una vez al día.

Si un paciente omite una dosis de Padviram en el plazo de 12 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Padviram lo antes posible y continuar la pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de Padviram más de 12 horas y es casi la hora de la siguiente dosis, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Padviram, debe tomar otro comprimido. Si vomita más de 1 hora después de tomar Padviram, no es necesario que tome otra dosis.

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

Se prevé que la exposición (AUC) a tenofovir será aproximadamente un 30% inferior después de la administración de Padviram con el estómago vacío, en comparación con el componente individual tenofovir disoproxil si se toma con alimentos (ver Propiedades farmacocinéticas). No se dispone de datos sobre la traducción clínica de la disminución de la exposición farmacocinética. En pacientes virológicamente suprimidos, puede esperarse que la relevancia clínica de esta reducción sea limitada (ver Propiedades farmacodinámicas).

Si se suspende el tratamiento con Padviram, debe prestarse atención a la vida media prolongada de efavirenz (ver Propiedades farmacocinéticas) y a las vidas media intracelulares prolongadas de tenofovir y emtricitabina. A causa de la variabilidad entre los pacientes en estos parámetros y a las inquietudes relativas al desarrollo de resistencia, deben consultarse las guías del tratamiento del VIH, teniendo en cuenta también el motivo de la interrupción del tratamiento.

#### *Ajuste de la dosis*

si se administra Padviram concomitantemente con rifampicina a pacientes con un peso igual o superior a 50 kg, se puede considerar la administración adicional de 200 mg/día (800 mg total) de efavirenz (ver Precauciones).

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada:*

Padviram debe administrarse con precaución a los pacientes de edad avanzada (ver Advertencias).

##### *Insuficiencia renal:*

Padviram no está recomendado para pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina (CrCl) < 50 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave requieren un ajuste del intervalo de dosis de emtricitabina y tenofovir disoproxil que no puede conseguirse con el comprimido de combinación (ver Advertencias y Propiedades farmacocinéticas).

##### *Insuficiencia hepática:*

No se ha estudiado la farmacocinética de Padviram en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con enfermedad hepática leve (Child-Pugh-Turcotte (CPT), Clase A) pueden tratarse con la dosis de Padviram normalmente recomendada (ver secciones Contraindicaciones, Advertencias y Propiedades farmacocinéticas). Los pacientes se deben monitorizar cuidadosamente por si ocurriesen reacciones adversas, especialmente síntomas del sistema nervioso relacionados con efavirenz (ver Contraindicaciones y Advertencias).

Si se interrumpe el tratamiento de Padviram en pacientes coinfectados por el VIH y el VHB, estos pacientes se deben monitorizar estrechamente por si aparecen evidencias de agudización de la hepatitis (ver Advertencias).

**Población pediátrica:**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Padviram en niños menores de 18 años (ver Propiedades farmacocinéticas).

**Forma de administración**

Administración oral.

Los comprimidos de Padviram deben tragarse enteros, con agua, una vez al día.

**CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los otros componentes de este medicamento.
- Insuficiencia hepática grave (CPT, Clase C - ver Propiedades farmacocinéticas).
- Administración concomitante con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil o alcaloides del cornezuelo (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina).
- La competición de efavirenz por el citocromo P450 (CYP) 3A4 puede producir inhibición del metabolismo y crear posibles reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (por ejemplo, arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria) (ver Precauciones).
- Administración concomitante con voriconazol. Efavirenz disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol mientras que, a su vez, voriconazol aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz. Dado que Padviram es un medicamento de combinación a dosis fijas, la dosis de efavirenz no puede alterarse (ver Precauciones).
- Administración concomitante con medicamentos a base de plantas que contengan hipérico (*Hypericum perforatum* o Hierba de San Juan) debido al riesgo de que disminuyan las concentraciones plasmáticas y los efectos clínicos de efavirenz (ver Precauciones).

**ADVERTENCIAS****Administración concomitante con otros medicamentos**

Como combinación fija, Padviram no se debe administrar concomitantemente con otros medicamentos que contengan los mismos principios activos, emtricitabina o tenofovir disoproxil. Padviram no debe administrarse de forma conjunta con medicamentos que contengan efavirenz, a menos que se necesite para el ajuste de la dosis, p. ej., con rifampicina (ver Posología – Dosificación/Forma de Administración). Debido a la similitud con emtricitabina, Padviram no se debe administrar concomitantemente con otros análogos de citidina como lamivudina (ver Precauciones). Este medicamento no se debe administrar concomitantemente con adefovir dipivoxil ni con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida.

No se recomienda la administración concomitante de Padviram y didanosina, puesto que la exposición a didanosina aumenta significativamente tras la administración concomitante con tenofovir disoproxil, lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina (ver Precauciones). En raras ocasiones se han reportado pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales.

No se recomienda la administración concomitante de Padviram y sofosbuvir/velpatasvir, ya que se espera que las concentraciones plasmáticas de velpatasvir y voxilaprevir disminuyan tras la administración concomitante con efavirenz, lo cual reduce el efecto terapéutico de sofosbuvir/velpatasvir (ver Precauciones).

No se dispone de datos sobre seguridad y eficacia de Padviram en combinación con otros antirretrovirales.

No se recomienda el uso concomitante de extractos de Ginkgo biloba (ver Precauciones).

#### Cambio desde un régimen antirretroviral que contiene un inhibidor de la proteasa

Los datos disponibles actualmente muestran una tendencia a que, en los pacientes con régimen antirretroviral que contiene un inhibidor de la proteasa, el cambio a Padviram puede llevar una reducción de la respuesta al tratamiento (ver Propiedades farmacodinámicas). Estos pacientes se deben monitorizar cuidadosamente por si aumenta la carga viral y por si se producen reacciones adversas, ya que el perfil de seguridad de efavirenz difiere del de los inhibidores de la proteasa.

#### Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban Padviram o cualquier otro antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la observación clínica estrecha de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

#### Transmisión de VIH

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

#### Efecto de los alimentos

La administración de Padviram con alimentos puede incrementar la exposición a efavirenz (ver Propiedades farmacocinéticas) y conllevar un incremento de la frecuencia de las reacciones adversas (ver Reacciones adversas). Se recomienda la administración de Padviram con el estómago vacío y preferiblemente antes de acostarse.

#### Enfermedad hepática

La farmacocinética, seguridad y eficacia de Padviram no han sido establecidas en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes (ver Propiedades farmacocinéticas). Padviram está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Contraindicaciones) y no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Puesto que el efavirenz se metaboliza principalmente mediante el sistema del CYP, se deben tomar precauciones a la hora de administrar Padviram a pacientes con insuficiencia hepática leve. Estos pacientes se deben monitorizar cuidadosamente por si se producen reacciones adversas de efavirenz, especialmente síntomas del sistema nervioso. Se realizarán pruebas de laboratorio para evaluar la enfermedad hepática a intervalos periódicos (ver Posología – Dosificación / Forma de administración).

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, presentan una frecuencia mayor de anomalías de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y se deben monitorizar según la práctica médica habitual. Si hay pruebas de empeoramiento de la enfermedad hepática o elevaciones persistentes de las transaminasas séricas de más de 5 veces el límite superior del intervalo normal, es necesario sopesar el beneficio de la continuación del tratamiento con Padviram frente a los riesgos potenciales de toxicidad hepática significativa. En estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento (ver Reacciones adversas).

En los pacientes tratados con otros medicamentos asociados con toxicidad hepática, también es recomendable realizar un control de las enzimas hepáticas.

#### *Reacciones hepáticas*

También ha habido notificaciones post-comercialización de fallo hepático en pacientes sin enfermedad hepática preexistente ni otros factores de riesgo identificables (ver Reacciones adversas). Debe considerarse la realización de un control de las enzimas hepáticas en todos los pacientes independientemente de que tengan disfunción hepática preexistente u otros factores de riesgo.

#### *Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC)*

Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con TARC tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

Los médicos deben consultar las guías actuales de tratamiento del VIH para un tratamiento óptimo de la infección del VIH en pacientes coinfectados por el VHB.

En caso de terapia antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor consulte los prospectos de estos medicamentos.

No se han estudiado la seguridad y eficacia de Padviram para el tratamiento de la infección crónica por el VHB. Emtricitabina y tenofovir individualmente y en combinación han mostrado actividad frente a VHB en estudios farmacodinámicos (ver Propiedades farmacodinámicas). La experiencia clínica limitada sugiere que emtricitabina y tenofovir disoproxil tienen actividad anti-VHB cuando se utilizan en terapia de combinación antirretroviral para controlar la infección por el VIH. La interrupción del tratamiento con Padviram en pacientes coinfectados con VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes coinfectados por VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con Padviram hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos cuatro meses después de suspender el tratamiento con Padviram. Si es adecuado, deberá garantizarse la reanudación del tratamiento de la hepatitis B. No se recomienda interrumpir el tratamiento en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis ya que la exacerbación post-tratamiento de la hepatitis puede provocar una descompensación hepática.

#### Síntomas psiquiátricos

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

#### Síntomas del sistema nervioso

En pacientes que recibieron 600 mg diarios de efavirenz durante los ensayos clínicos se reportaron frecuentemente reacciones adversas que incluyen mareo, insomnio, somnolencia, disminución de la concentración, sueños anormales. También se observaron casos de mareo en ensayos clínicos con emtricitabina y tenofovir disoproxil. Se ha notificado cefalea en ensayos clínicos con emtricitabina (ver Reacciones adversas). Los síntomas del sistema

nervioso asociados con efavirenz, normalmente se manifiestan durante el primer o segundo día de tratamiento y generalmente se resuelven después de las primeras dos a cuatro semanas. Los pacientes deben ser informados de que, si esto sucede, estos síntomas comunes tienden a mejorar con la continuación de la terapia y no son predictivos de la posterior aparición de cualquiera de los síntomas psiquiátricos menos frecuentes.

#### Convulsiones

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

#### Insuficiencia renal

Padviram no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave requieren un ajuste de dosis de emtricitabina y tenofovir disoproxil que no puede obtenerse con el comprimido de combinación (ver Posología – Dosificación / Forma de administración y Propiedades farmacocinéticas). Debe evitarse el uso de Padviram con el uso concomitante o reciente de un medicamento nefrotóxico. Si el uso concomitante de Padviram y fármacos nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir, interleucina-2) es inevitable, se debe monitorizar semanalmente la función renal (ver Precauciones).

Se han notificado casos de fracaso renal agudo tras el inicio de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en dosis altas o en administración múltiple en pacientes tratados con tenofovir disoproxil con factores de riesgo para disfunción renal. Si se administra Padviram de forma concomitante con un AINE, se debe controlar adecuadamente la función renal.

Con el uso de tenofovir disoproxil en la práctica clínica se han notificado fallo renal, insuficiencia renal, aumento de la creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluyendo síndrome de Fanconi) (ver Reacciones adversas).

Se recomienda que se calcule el aclaramiento de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar la terapia con Padviram y que también se monitorice la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) tras dos a cuatro semanas de tratamiento, tras tres meses de tratamiento y cada tres a seis meses a partir de entonces en los pacientes sin factores de riesgo renal. En pacientes con una historia clínica de disfunción renal, o en pacientes que están en riesgo de padecer disfunción renal, es necesaria una monitorización más frecuente de la función renal.

La evaluación de la función renal ha de repetirse tras una semana, incluyendo niveles de concentración de glucosa, potasio en sangre y glucosa en orina (ver Reacciones adversas, tubulopatía proximal) si el valor del fosfato sérico es < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye a < 50 ml/min en cualquier paciente que reciba Padviram. Puesto que Padviram es un medicamento de combinación y el intervalo de dosificación de los componentes individuales no puede alterarse, el tratamiento con Padviram se debe interrumpir en pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min confirmado o disminución del fosfato sérico a < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). También se debe considerar la interrupción del tratamiento con Padviram en caso de descenso progresivo de la función renal



cuando no se haya identificado otra causa. En caso de que esté indicada la suspensión del tratamiento con uno de los componentes de Padviram, o donde sea necesaria una modificación de la dosis, están disponibles preparaciones separadas de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil.

#### Efectos óseos

En un ensayo clínico controlado a 144 semanas que comparaba tenofovir disoproxil con estavudina en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, se observó una pequeña disminución en la densidad mineral ósea de la cadera y de la columna vertebral en ambos grupos de tratamiento. En el grupo tratado con tenofovir disoproxil la disminución de la densidad mineral ósea de la columna vertebral y los cambios en biomarcadores óseos desde el valor basal fue significativamente mayor a las 144 semanas. La disminución en la densidad mineral ósea de la cadera fue significativamente mayor en este grupo hasta la semana 96. Sin embargo, no hubo mayor riesgo de fracturas o evidencia de anormalidades óseas clínicamente relevantes después de 144 semanas.

En otros ensayos (prospectivos y transversales), las disminuciones más pronunciadas en la DMO se observaron en los pacientes tratados con tenofovir disoproxil como parte de un régimen que contenía un inhibidor de la proteasa potenciado. Se deben considerar regímenes de tratamiento alternativos en los pacientes con osteoporosis que presenten un alto riesgo de fracturas.

Las anormalidades óseas (que contribuyen rara vez a las fracturas) pueden asociarse con tubulopatía renal proximal (ver Reacciones adversas). Si hay sospechas de anormalidades óseas se debe realizar la consulta adecuada.

#### Reacciones cutáneas

Se ha descrito una erupción de leve a moderada con los componentes individuales de Padviram. La erupción asociada con el componente efavirenz generalmente se resuelve al continuar el tratamiento. Los antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados pueden mejorar la tolerancia y acelerar la resolución de la erupción. Se ha descrito erupción grave asociada con ampollas, descamación húmeda o úlceras en menos del 1% de los pacientes tratados con efavirenz (ver Reacciones adversas). La incidencia de eritema multiforme o de síndrome de Stevens-Johnson fue aproximadamente de 0,1%. Se debe suspender la administración de Padviram a pacientes que hayan desarrollado erupción grave asociada con ampollas, descamación, afectación de las mucosas o fiebre. La experiencia con efavirenz en pacientes en los que se ha suspendido el tratamiento con otros fármacos antirretrovirales de la clase de ITINN es limitada.

Padviram no se recomienda en pacientes que hayan sufrido una reacción cutánea potencialmente mortal (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson) tomando ITINN.

#### Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

#### Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*

Los análogos de nucleósidos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleósidos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

#### Síndrome de Reconstitución Inmune

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

#### Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

#### Pacientes con VIH-1 portador de mutaciones

Padviram se debe evitar en pacientes infectados con cepas de VIH-1 portadoras de la mutación K65R, M184V/I o K103N (ver Indicaciones y Propiedades farmacodinámicas).

### **PRECAUCIONES**

#### **Interacciones con otros medicamentos**

Como Padviram contiene efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil, cualquier interacción que se haya identificado con estos fármacos individualmente puede ocurrir con Padviram. Los estudios de interacciones con estos fármacos se han realizado sólo en adultos.

Como combinación fija, Padviram no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan los componentes, emtricitabina o tenofovir disoproxil. Padviram no debe administrarse de forma conjunta con medicamentos que contengan efavirenz, a

menos que se necesite para el ajuste de la dosis, p. ej., con rifampicina (ver Posología – Dosificación / Forma de administración). Debido a similitudes con emtricitabina, Padviram no debe administrarse concomitantemente con otros análogos de citidina como lamivudina. Padviram no se debe administrar concomitantemente con adefovir dipivoxil ni con medicamentos que contengan tenofovir aláfenamida.

Efavirenz es un inductor *in vivo* de CYP3A4, CYP2B6 y UGT1A1. Las sustancias que son sustratos de estas enzimas pueden presentar concentraciones plasmáticas disminuidas cuando se administran de forma conjunta con efavirenz. Efavirenz puede ser un inductor de CYP2C19 y CYP2C9; no obstante, también se ha observado inhibición *in vitro* y el efecto neto de la administración concomitante con sustratos de estas enzimas no está claro (ver Propiedades farmacocinéticas).

La exposición a efavirenz puede aumentar al administrarse con medicamentos (por ejemplo, ritonavir) o alimentos (por ejemplo, jugo de pomelo) que inhiben la actividad de CYP3A4 o CYP2B6. Los compuestos o medicamentos a base de plantas (por ejemplo, los extractos de Ginkgo biloba y el Hipérico (Hierba de San Juan)), que inducen estas enzimas pueden provocar una reducción de las concentraciones plasmáticas de efavirenz. El uso concomitante de Hipérico está contraindicado (ver Contraindicaciones). No se recomienda el uso concomitante de extractos de Ginkgo biloba (ver Advertencias).

Los estudios *in vitro* y los ensayos clínicos de interacción farmacocinética han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por CYP, entre emtricitabina y tenofovir disoproxil con otros medicamentos, es escaso.

#### Interacción con la prueba de cannabinoides

Efavirenz no se fija a los receptores de cannabinoides. Se han notificado resultados falsos positivos de la prueba del cannabis en la orina con algunos métodos de examen en sujetos no infectados e infectados por el VIH que recibían efavirenz. En estos casos se recomiendan pruebas de confirmación mediante un método más específico, como la cromatografía de gases/espectrometría de masas.

#### Contraindicaciones de uso concomitante

Padviram no se debe administrar concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil o alcaloides del cornezuelo (ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina, por ejemplo) ya que la inhibición de su metabolismo puede llevar a reacciones graves y potencialmente mortales (ver Contraindicaciones).

**Voriconazol:** la administración concomitante de dosis estándar de efavirenz y voriconazol está contraindicada. Dado que Padviram es un medicamento de combinación a dosis fijas, la dosis de efavirenz no puede alterarse; por lo tanto, voriconazol y Padviram no deben coadministrarse (ver Contraindicaciones y Tabla 5).

**Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*):** la administración concomitante de Padviram e Hipérico o medicamentos a base de plantas conteniendo Hipérico está contraindicada. Los niveles plasmáticos de efavirenz pueden reducirse por el uso concomitante de hipérico, debido a la inducción, por parte del hipérico, de las enzimas metabolizadoras del fármaco y/o proteínas de transporte. Si un paciente ya está tomando hipérico, debe interrumpir el hipérico y se deben comprobar los niveles virales y si es posible los niveles de efavirenz. Los niveles de efavirenz pueden incrementarse cuando se deje de tomar el hipérico. El efecto inductor del

hipérico puede persistir durante al menos dos semanas después de haber dejado el tratamiento (ver Contraindicaciones).

Uso concomitante no recomendado

*Atazanavir/ritonavir:* los datos disponibles son insuficientes para hacer una recomendación sobre la dosificación de atazanavir/ritonavir en combinación con Padviram. Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de atazanavir/ritonavir y Padviram (ver la Tabla 5).

*Didanosina:* no se recomienda la administración concomitante de Padviram y didanosina (ver Advertencias y Tabla 5).

*Sofosbuvir/velpatasvir:* no se recomienda la administración concomitante de Padviram y sofosbuvir/velpatasvir (ver Advertencias y Tabla 5).

*Medicamentos eliminados por vía renal:* puesto que emtricitabina y tenofovir son eliminados principalmente por los riñones, la administración concomitante de Padviram con medicamentos que reducen la función renal o que compiten con la secreción tubular activa (p. ej., cidofovir) puede aumentar las concentraciones en el suero de emtricitabina, tenofovir y/u otros medicamentos administrados concomitantemente.

Debe evitarse el uso de Padviram con el uso concomitante o reciente de medicamentos nefrotóxicos. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a aminoglicósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2 (ver Advertencias).

Otras interacciones

Las interacciones entre Padviram o su(s) componente(s) individual(es) y otros medicamentos se enumeran a continuación en la Tabla 5 (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de cambios, como “↔”; la administración cada 12 horas, como “c/12 h”; la administración una vez al día, como “c/24 h”, y una vez cada 8 horas, como “c/8 h”). Si se dispone de los intervalos de confianza del 90%, se muestran entre paréntesis.

**Tabla 5: Interacciones entre Padviram o sus componentes individuales y otros medicamentos**

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 300 mg)
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Antivirales para el VIH</b>		
<b>Inhibidores de la proteasa</b>		
Atazanavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg c/24 h/ 100 mg c/24 h/300 mg c/24 h)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 a ↓ 3) Cmax: ↓ 28% (↓ 50 a ↑ 5) Cmin: ↓ 26% (↓ 46 a ↑ 10) La administración concomitante de atazanavir/ritonavir con tenofovir resultó en una exposición aumentada a tenofovir. Concentraciones mayores de tenofovir podrían potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo los trastornos renales.	No se recomienda la administración concomitante de atazanavir/ritonavir y Padviram.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 300 mg)
<p>Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg c/24 h/ 100 mg c/24 h/600 mg c/24 h, todos administrados con alimentos)</p> <p>Atazanavir/ritonavir//Efavirenz (400 mg c/24 h/ 200 mg c/24 h/600 mg c/24 h, todos administrados con alimentos)</p>	<p>Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9% a ↑ 10%) Cmax: ↑ 17%* (↑ 8 a ↑ 27) Cmin: ↓ 42%* (↓ 31 a ↓ 51)</p> <p>Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10% a ↑ 26%) Cmax: ↔*/** (↓ 5% a ↑ 26%) Cmin: ↑ 12%*/** (↓ 16 a ↑ 49) (inducción CYP3A4). * Cuando se comparó con 300 mg atazanavir/100 mg ritonavir c/24 h por la noche sin efavirenz. Esta disminución en la Cmin de atazanavir podría tener un impacto negativo en la eficacia de atazanavir. ** basado en comparación histórica. No se recomienda la coadministración de efavirenz con atazanavir/ritonavir.</p>	
<p>Atazanavir/ritonavir/Emtricitabina</p>	<p>Interacción no estudiada.</p>	
<p>Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg c/12 h*/100 mg c/12 h/ 600 mg c/24 h)</p> <p>*menor que las dosis recomendadas. Se esperan hallazgos similares con las dosis recomendadas.</p>	<p>Darunavir: AUC: ↓ 13% Cmin: ↓ 31% Cmax: ↓ 15% (inducción de CYP3A4)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21% Cmin: ↑ 17% Cmax: ↑ 15% (inhibición de CYP3A4)</p>	<p>Padviram en combinación con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día puede generar una Cmin subóptima de darunavir. Si se va a usar Padviram en combinación con darunavir/ritonavir, debe utilizarse el régimen de darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Debe utilizarse con precaución darunavir/ritonavir en combinación con Padviram. Ver abajo la fila de ritonavir. Puede indicarse la monitorización de la función renal, particularmente en pacientes enfermedad sistémica o renal subyacente, o en pacientes que toman agentes nefrotóxicos.</p>
<p>Darunavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil fumarato (300 mg c/12 h*/100 mg c/12 h/ 300 mg c/24 h)</p> <p>*menor que la dosis recomendada</p>	<p>Darunavir: AUC: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 22% Cmin: ↑ 37%</p>	
<p>Darunavir/ritonavir/Emtricitabina</p>	<p>Interacción no estudiada. Teniendo en cuenta las diferentes vías de eliminación, no se esperan interacciones.</p>	
<p>Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg c/12 h/100 mg c/12 h/ 600 mg c/24 h)</p>	<p>Ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.</p>	<p>Padviram y fosamprenavir/ritonavir pueden coadministrarse sin ajuste de dosis. Ver abajo la fila de ritonavir.</p>
<p>Fosamprenavir/ritonavir/ Emtricitabina</p>	<p>Interacción no estudiada.</p>	
<p>Fosamprenavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil</p>	<p>Interacción no estudiada.</p>	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 300 mg)
Indinavir/Efavirenz (800 mg c/8 h/200 mg c/24 h)	<p>Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 a ↓ 47) Cmin: ↓ 40%</p> <p>Se observó una reducción similar en la exposición a indinavir cuando se administraron 1.000 mg de indinavir c/8 h con 600 mg de efavirenz c/24 h. (inducción de CYP3A4) Para la administración concomitante de efavirenz con una dosis baja de ritonavir en combinación con un inhibidor de la proteasa, ver la sección sobre ritonavir, más abajo.</p>	<p>Los datos disponibles son insuficientes para hacer una recomendación sobre la dosificación de indinavir combinado con Padviram. Mientras no se haya establecido el significado clínico de las concentraciones reducidas de indinavir, se debe tener en cuenta la magnitud de la interacción farmacocinética observada, cuando se elige un régimen que contenga ambos, efavirenz (un componente de Padviram) e indinavir.</p>
Indinavir/Emtricitabina (800 mg c/8 h/200 mg c/24 h)	<p>Indinavir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔</p>	
Indinavir/Tenofovir disoproxilo fumarato (800 mg c/8 h/300 mg c/24 h)	<p>Indinavir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p>	
Lopinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (400 mg c/12 h/ 100 mg c/12 h/300 mg c/24 h)	<p>Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 a ↑ 38) Cmax: ↔ Cmin: ↑ 51% (↑ 37 a ↑ 66)</p> <p>Unas concentraciones más altas de tenofovir podrían potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo trastornos renales.</p>	<p>Los datos disponibles son insuficientes para hacer una recomendación sobre la dosificación de lopinavir/ritonavir combinado con Padviram. No se recomienda la administración concomitante de lopinavir/ritonavir y Padviram.</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 300 mg)
Lopinavir/ritonavir cápsulas blandas o solución oral/Efavirenz	Descenso sustancial en la exposición a lopinavir, siendo necesario un ajuste de la dosis de lopinavir/ritonavir. Cuando se utilizaban dos ITIANs en combinación con efavirenz, lopinavir/ritonavir, (cápsulas blandas) 533/133 mg, dos veces al día, se producían concentraciones plasmáticas de lopinavir similares en comparación con lopinavir/ritonavir (cápsulas blandas) 400/100 mg dos veces al día sin efavirenz (datos históricos).	
Lopinavir/ritonavir comprimidos/ Efavirenz (400/100 mg c/12 h/600 mg c/24 h)  (500/125 mg c/12 h/600 mg c/24 h)	Concentraciones de lopinavir: ↓ 30-40%  Concentraciones de lopinavir: similares a lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día sin efavirenz. Es necesario el ajuste de dosis de lopinavir/ritonavir cuando se da con efavirenz. Para la administración concomitante de efavirenz con una dosis baja de ritonavir en combinación con un inhibidor de la proteasa, ver la sección sobre ritonavir, más abajo.	
Lopinavir/ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Ritonavir/Efavirenz (500 mg c/12 h/600 mg c/24 h)	Ritonavir: AUC matutina: ↑ 18% (↑ 6 a ↑ 33) AUC nocturna: ↔ Cmax matutina: ↑ 24% (↑ 12 a ↑ 38) Cmax nocturna: ↔ Cmin matutina: ↑ 42% (↑ 9 a ↑ 86) Cmin nocturna: ↑ 24% (↑ 3 a ↑ 50)  Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 a ↑ 34) Cmax: ↑ 14% (↑ 4 a ↑ 26) Cmin: ↑ 25% (↑ 7 a ↑ 46) (inhibición del metabolismo oxidativo mediado por CYP) Cuando efavirenz se administró con 500 mg o 600 mg de ritonavir, dos veces al día, la combinación no fue bien tolerada (se producían, por ejemplo, mareo, náusea, parestesia y aumento de las enzimas hepáticas). No se dispone de información suficiente sobre la tolerabilidad de efavirenz administrado solo con dosis baja de ritonavir (100 mg, una o dos veces al día).	No se recomienda la administración concomitante de ritonavir a dosis de 600 mg y Padviram. Cuando se administra Padviram con una dosis baja de ritonavir, se debe considerar la posibilidad de un aumento en la incidencia de reacciones adversas asociadas a efavirenz, debido a una posible interacción farmacodinámica.
Ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Ritonavir/Tenofovir disoproxil	Interacción no estudiada.	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 300 mg)
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	Interacción no estudiada. Para la administración concomitante de efavirenz con una dosis baja de ritonavir en combinación con un inhibidor de la proteasa, ver sección sobre ritonavir, más arriba.	Los datos disponibles son insuficientes para hacer una recomendación sobre la dosificación de saquinavir/ritonavir combinado con Padviram. No se recomienda la administración concomitante de saquinavir/ritonavir y Padviram. No se recomienda el uso de Padviram en combinación con saquinavir como único inhibidor de la proteasa.
Saquinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil	No hubo interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se coadministró tenofovir disoproxilo fumarato con saquinavir potenciado con ritonavir.	
Saquinavir/ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
<b>Antagonista CCR5</b>		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg c/12 h/600 mg c/24 h)	Maraviroc: AUC12h: ↓ 45% (↓ 38 a ↓ 51) Cmax: ↓ 51% (↓ 37 a ↓ 62) Concentraciones de efavirenz no medidas. No se esperan efectos.	Ver los prospectos de los medicamentos que contienen maraviroc.
Maraviroc/Tenofovir disoproxil (300 mg c/12 h/300 mg c/24 h)	Maraviroc: AUC12h: ↔ Cmax: ↔ Concentraciones de tenofovir no medidas. No se esperan efectos.	
Maraviroc/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
<b>Inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa</b>		
Raltegravir/Efavirenz (dosis única de 400 mg/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C12 h: ↓ 21% Cmax: ↓ 36% (inducción de UGT1A1)	Padviram y raltegravir pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.
Raltegravir/Tenofovir disoproxil (400 mg c/12 h/-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C12h: ↑ 3% Cmax: ↑ 64% (mecanismo de interacción desconocido)  Tenofovir: AUC: ↓ 10% C12h: ↓ 13% Cmax: ↓ 23%	
Raltegravir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
<b>ITIAN y ITINN</b>		



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 300 mg)
ITIAN/Efavirenz	No se han realizado estudios específicos de interacción entre efavirenz y otros ITIAN aparte de la lamivudina, zidovudina y tenofovir disoproxil. No se han encontrado y no deberían esperarse interacciones clínicamente significativas, pues los ITIAN se metabolizan a través de una vía diferente a la de efavirenz, y es poco probable que compitan por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación.	Debido a la similitud entre lamivudina y emtricitabina, un componente de Padviram, Padviram no se debe administrar concomitantemente con lamivudina (ver Advertencias).
ITINN/Efavirenz	Interacción no estudiada.	Puesto que el uso de dos ITINN no demostró ser beneficioso en cuanto a eficacia y seguridad, no se recomienda la administración concomitante de Padviram y otro ITINN.
Didanosina/Tenofovir disoproxilo fumarato	La administración concomitante de tenofovir disoproxilo fumarato y didanosina genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La administración concomitante de tenofovir disoproxilo fumarato y didanosina a una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular incrementando la didanosina fosforilada (activa). Una disminución de la dosis a 250 mg de didanosina coadministrada con el tratamiento de tenofovir disoproxilo fumarato se ha asociado con informes de altos porcentajes de fallo virológico en varias combinaciones evaluadas.	No se recomienda la administración concomitante de Padviram y didanosina (ver Advertencias).
Didanosina/Efavirenz	Interacción no estudiada.	
Didanosina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
<b>Antivirales para la hepatitis C</b>		

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 300 mg)
Boceprevir/Efavirenz (800 mg c/8 h/600 mg c/24 h)	<p>Boceprevir: AUC: ↔ 19%* Cmax: ↔ 8% Cmin: ↓ 44%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ 20% Cmax: ↔ 11% (inducción de CYP3A - efecto sobre boceprevir) *0-8 horas</p> <p>La ausencia de efecto (↔) equivale a una disminución en la estimación de la razón media ≤ 20% o a un aumento en la estimación de la razón media ≤ 25%.</p>	Las concentraciones plasmáticas valle de boceprevir disminuyeron cuando se administró con efavirenz, un componente de Padviram. El resultado clínico de esta reducción observada de las concentraciones valle de boceprevir no ha sido evaluado directamente.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo fumarato (600 mg/200 mg/300 mg c/24 h)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 a ↓ 25) Cmax: ↓ 34% (↓ 41 a ↑ 25) Cmin: ↓ 34% (↓ 43 a ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-3310071: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 a ↑ 123) Cmax: ↑ 79% (↑ 56 a ↑ 104) Cmin: ↑ 163% (↑ 137 a ↑ 197)</p>	No se recomienda ningún ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. Se debe monitorizar estrechamente la función renal (ver Advertencias).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 300 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo fumarato (600 mg/200 mg/300 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 38% (↑ 14 a ↑ 67)  GS-3310071: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔  Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 a ↓ 43) Cmax: ↓ 47% (↓ 57 a ↓ 36) Cmin: ↓ 57% (↓ 64 a ↓ 48)  Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔  Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 a ↑ 94) Cmax: ↑ 77% (↑ 53 a ↑ 104) Cmin: ↑ 121% (↑ 100 a ↑ 143)	Se prevé que la administración concomitante de Padviram y sofosbuvir/velpatasvir disminuya las concentraciones plasmáticas de velpatasvir. No se recomienda la administración concomitante de Padviram y sofosbuvir/velpatasvir (ver Advertencias).
Sofosbuvir (400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo fumarato (600 mg/200 mg/300 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 19% (↓ 40 a ↑ 10)  GS-3310071: AUC: ↔ Cmax: ↓ 23% (↓ 30 a ↑ 16)  Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔  Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔  Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 25% (↑ 8 a ↑ 45) Cmin: ↔	Padviram y sofosbuvir pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 300 mg)
Telaprevir/Efavirenz (1.125 mg c/8 h/600 mg c/24 h)	Telaprevir (relativo a 750 mg c/8 h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 a ↓ 27) Cmax: ↓ 14% (↓ 3 a ↓ 24) Cmin: ↓ 25% (↓ 14 a ↓ 34)  Efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 a ↓ 26) Cmax: ↓ 24% (↓ 15 a ↓ 32) Cmin: ↓ 10% (↑ 1 a ↓ 19) (inducción de CYP3A por efavirenz)	Si se coadministran Padviram y telaprevir, deben utilizarse 1.125 mg de telaprevir c/8 h.
Simeprevir/Efavirenz (150 mg c/24 h/600 mg c/24 h)	Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 a ↓ 74) Cmax: ↓ 51% (↓ 46 a ↓ 56) Cmin: ↓ 91% (↓ 88 a ↓ 92)  Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ La ausencia de efecto (↔) equivale a una disminución en la estimación de la razón media ≤ 20% o a un aumento en la estimación de la razón media ≤ 25%. (inducción de CYP3A4)	La administración concomitante de simeprevir con efavirenz, un componente de Padviram, provocó una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de simeprevir debido a la inducción de CYP3A por efavirenz, lo que puede generar una pérdida del efecto terapéutico de simeprevir.
Simeprevir/Emtricitabina	Interacción no estudiada. No se esperan interacciones clínicamente significativas, ya que simeprevir y emtricitabina se eliminan por vías diferentes.	No se recomienda la administración concomitante de simeprevir con Padviram.
Simeprevir/Tenofovir disoproxil (150 mg c/24 h/300 mg c/24 h)	Simeprevir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔  Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ La ausencia de efecto (↔) equivale a una disminución en la estimación de la razón media ≤ 20% o a un aumento en la estimación de la razón media ≤ 25%.	
<b>Antibióticos</b>		

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 300 mg)
Claritromicina/Efavirenz (500 mg c/12 h/400 mg c/24 h)	Claritromicina: AUC: ↓ 39% (↓ 30 a ↓ 46) Cmax: ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 35)  14-hidroximetabolito de la claritromicina: AUC: ↑ 34% (↑ 18 a ↑ 53) Cmax: ↑ 49% (↑ 32 a ↑ 69)  Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↑ 11% (↑ 3 a ↑ 19) (inducción de CYP3A4) Se produjo erupción en un 46% de voluntarios no infectados mientras recibían efavirenz y claritromicina.	Se desconoce la importancia clínica de estos cambios en los niveles plasmáticos de claritromicina. Deben considerarse alternativas a la claritromicina (p. ej., azitromicina). Otros antibióticos macrólidos, como la eritromicina, no se han estudiado en combinación con Padviram
Claritromicina/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Claritromicina/Tenofovir disoproxil	Interacción no estudiada	
<b>Antimicobacterianos</b>		
Rifabutina/Efavirenz (300 mg c/24 h/600 mg c/24 h)	Rifabutina: AUC: ↓ 38% (↓ 28 a ↓ 47) Cmax: ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46) Cmin: ↓ 45% (↓ 31 a ↓ 56)  Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 12% (↓ 24 a ↑ 1) (inducción de CYP3A4)	La dosis diaria de rifabutina debe aumentarse un 50% cuando se administre concomitantemente con Padviram. Debe plantearse doblar la dosis de rifabutina en regímenes en los que la rifabutina se da 2 o 3 veces por semana en combinación con Padviram. El efecto clínico de este ajuste de dosis no ha sido evaluado adecuadamente. Deben considerarse la tolerabilidad individual y la respuesta virológica cuando se realicen ajustes de dosis (ver Propiedades farmacocinéticas).
Rifabutina/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Rifabutina/Tenofovir disoproxil	Interacción no estudiada	
Rifampicina/Efavirenz (600 mg c/24 h/600 mg c/24 h)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 36) Cmax: ↓ 20% (↓ 11 a ↓ 28) Cmin: ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46) (inducción de CYP3A4 y de CYP2B6)	Cuando Padviram se administra con rifampicina a pacientes con un peso igual o superior a 50 kg, un aumento en la dosis diaria de efavirenz de 200 mg al día (800 mg en total) puede aportar una

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 300 mg)
Rifampicina/Tenofovir disoproxil (600 mg c/24 h/300 mg c/24 h)	Rifampicina: AUC: ↔ Cmax: ↔  Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↔	exposición similar a una dosis diaria de 600 mg cuando se administra sin rifampicina. El efecto clínico de este ajuste de dosis no ha sido evaluado adecuadamente. Deben considerarse la tolerabilidad individual y la respuesta virológica cuando se realicen ajustes de dosis (ver Propiedades farmacocinéticas). No se recomienda ningún ajuste de la dosis de rifampicina cuando se administra con Padviram.
Rifampicina/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
<b>Antimicóticos</b>		
Itraconazol/Efavirenz (200 mg c/12 h/600 mg c/24 h)	Itraconazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 a ↓ 53) Cmax: ↓ 37% (↓ 20 a ↓ 51) Cmin: ↓ 44% (↓ 27 a ↓ 58) (disminución de las concentraciones de itraconazol: inducción de CYP3A4)  Hidroitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 a ↓ 55) Cmax: ↓ 35% (↓ 12 a ↓ 52) Cmin: ↓ 43% (↓ 18 a ↓ 60)  Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔	Ya que no puede hacerse una recomendación de dosis para itraconazol cuando se utiliza con Padviram, debe plantearse el empleo de otro tratamiento antimicótico.
Itraconazol/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Itraconazol/Tenofovir disoproxil	Interacción no estudiada	
Posaconazol/Efavirenz (-/400 mg c/24 h)	Posaconazol: AUC: ↓ 50% Cmax: ↓ 45% (inducción de UDP-G)	Debe evitarse el uso concomitante de posaconazol y Padviram salvo que el beneficio a los pacientes supere los riesgos.
Posaconazol/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Posaconazol/Tenofovir disoproxil	Interacción no estudiada	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 300 mg)
Voriconazol/Efavirenz (200 mg c/12 h/400 mg c/24 h)	Voriconazol: AUC: ↓ 77% Cmax: ↓ 61%  Efavirenz: AUC: ↑ 44% Cmax: ↑ 38% (inhibición competitiva del metabolismo oxidativo) La administración concomitante de dosis estándar de efavirenz y voriconazol está contraindicada (ver sección 4.3).	Dado que Padviram es un medicamento de combinación a dosis fijas, la dosis de efavirenz no puede alterarse; por lo tanto, voriconazol y Padviram no deben administrarse concomitantemente.
Voriconazol/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Voriconazol/Tenofovir disoproxil	Interacción no estudiada	
<b>Antimaláricos</b>		
Arteméter/Lumefantrina/Efavirenz (comprimido de 20/120 mg, 6 dosis de 4 comprimidos cada una a lo largo de 3 días/600 mg c/24 h)	Arteméter: AUC: ↓ 51% Cmax: ↓ 21%  Dihidroartemisinina (metabolito activo): AUC: ↓ 46% Cmax: ↓ 38%  Lumefantrina: AUC: ↓ 21% Cmax: ↔  Efavirenz: AUC: ↓ 17% Cmax: ↔ (inducción de CYP3A4)	Dado que una reducción de las concentraciones de arteméter, dihidroartemisinina o lumefantrina puede provocar una disminución de la eficacia antimalárica, se recomienda precaución cuando se administren concomitantemente Padviram y comprimidos de arteméter/lumefantrina.
Arteméter/Lumefantrina/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Arteméter/Lumefantrina/Tenofovir disoproxil	Interacción no estudiada	
Atovacuona y clorhidrato de proguanil/Efavirenz (dosis única de 250/100 mg/600 mg c/24 h)	Atovacuona: AUC: ↓ 75% (↓ 62 a ↓ 84) Cmax: ↓ 44% (↓ 20 a ↓ 61)  Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 a ↓ 65) Cmax: ↔	Debe evitarse siempre que sea posible la administración concomitante de atovacuona/proguanil con Padviram.
Atovacuona y clorhidrato de proguanil/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Atovacuona y clorhidrato de proguanil/Tenofovir disoproxil	Interacción no estudiada	
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>		

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 300 mg)
Carbamazepina/Efavirenz (400 mg c/24 h/600 mg c/24 h)	Carbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20 a ↓ 33) Cmax: ↓ 20% (↓ 15 a ↓ 24) Cmin: ↓ 35% (↓ 24 a ↓ 44)  Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 a ↓ 40) Cmax: ↓ 21% (↓ 15 a ↓ 26) Cmin: ↓ 47% (↓ 41 a ↓ 53) (disminución de las concentraciones de carbamazepina: inducción de CYP3A4; disminución de las concentraciones de efavirenz: inducción de CYP3A4 y de CYP2B6) No se ha estudiado la administración concomitante de dosis más elevadas de efavirenz o carbamazepina.	No se puede hacer una recomendación sobre la dosis para la utilización de Padviram con carbamazepina. Debería considerarse un anticonvulsivante alternativo. Los niveles plasmáticos de carbamazepina deben ser monitorizados periódicamente.
Carbamazepina/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Carbamazepina/Tenofovir disoproxil	Interacción no estudiada	
Fenitoína, Fenobarbital, y otros anticonvulsivantes que son sustratos de isozimas CYP	Interacción no estudiada con efavirenz, emtricitabina ni tenofovir disoproxil. Existe la posibilidad de una reducción o un aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína, fenobarbital y otros anticonvulsivantes que son sustratos de isozimas CYP con efavirenz.	Cuando Padviram se administra concomitantemente con un anticonvulsivante que es un sustrato de las isozimas CYP, se debe realizar la monitorización periódica de los niveles de anticonvulsivante.
Ácido valproico/Efavirenz (250 mg c/12 h/600 mg c/24 h)	No hay efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de efavirenz. Los datos limitados que hay sugieren que no hay efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética del ácido valproico.	Pueden coadministrarse Padviram y ácido valproico sin ajuste de dosis. Debe monitorizarse a los pacientes para controlar los ataques.
Ácido valproico/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Ácido valproico/Tenofovir disoproxil	Interacción no estudiada	
Vigabatrina/Efavirenz Gabapentina/Efavirenz	Interacción no estudiada. No se esperan interacciones clínicamente significativas, ya que vigabatrina y gabapentina se eliminan sin alterar exclusivamente por la orina y es improbable que compitan por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación usadas por efavirenz.	Padviram y vigabatrina o gabapentina pueden administrarse concomitantemente sin ajustar la dosis.
Vigabatrina/Emtricitabina Gabapentina/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Vigabatrina/Tenofovir disoproxil Gabapentina/Tenofovir disoproxil	Interacción no estudiada	
<b>ANTICOAGULANTES</b>		



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 300 mg)
Warfarina/Efavirenz Acenocumarol/Efavirenz	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas y los efectos de warfarina o acenocumarol son potencialmente incrementados o disminuidos por efavirenz.	Puede requerirse el ajuste de dosis de warfarina o acenocumarol cuando se coadministra con Padviram.
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		
<b>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)</b>		
Sertralina/Efavirenz (50 mg c/24 h/600 mg c/24 h)	Sertralina: AUC: ↓ 39% (↓ 27 a ↓ 50) Cmax: ↓ 29% (↓ 15 a ↓ 40) Cmin: ↓ 46% (↓ 31 a ↓ 58)  Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↑ 11% (↑ 6 a ↑ 16) Cmin: ↔ (inducción de CYP3A4)	Cuando se administra concomitantemente con Padviram, los aumentos de la dosis de sertralina deberán ajustarse según la respuesta clínica.
Sertralina/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Sertralina/Tenofovir disoproxil	Interacción no estudiada	
Paroxetina/Efavirenz (20 mg c/24 h/600 mg c/24 h)	Paroxetina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔  Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔	Padviram y paroxetina pueden administrarse concomitantemente sin ajustar la dosis.
Paroxetina/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Paroxetina/Tenofovir disoproxil	Interacción no estudiada	
Fluoxetina/Efavirenz	Interacción no estudiada. Considerando que la fluoxetina comparte un perfil metabólico similar con la paroxetina, es decir, un potente efecto inhibidor de CYP2D6, debería esperarse una falta de interacción similar para la fluoxetina.	Padviram y fluoxetina pueden administrarse concomitantemente sin ajustar la dosis.
Fluoxetina/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Fluoxetina/Tenofovir disoproxil	Interacción no estudiada	
<b>Inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina</b>		
Bupropión/Efavirenz (dosis única de 150 mg [liberación sostenida]/600 mg c/24 h)	Bupropión: AUC: ↓ 55% (↓ 48 a ↓ 62) Cmax: ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 47)  Hidroxi bupropión: AUC: ↔ Cmax: ↑ 50% (↑ 20 a ↑ 80) (inducción de CYP2B6)	Los aumentos de la dosificación de bupropión se deben ajustar según la respuesta clínica, pero no se debe superar la dosis máxima recomendada de bupropión. No es necesario ningún ajuste de la dosis de efavirenz
Bupropión/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Bupropión/Tenofovir disoproxil	Interacción no estudiada	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 300 mg)
<b>AGENTES CARDIOVASCULARES</b>		
<b>Calcioantagonistas</b>		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg c/24 h/600 mg c/24 h)	<p>Diltiazem: , AUC: ↓ 69% (↓ 55 a ↓ 79) Cmax: ↓ 60% (↓ 50 a ↓ 68) Cmin: ↓ 63% (↓ 44 a ↓ 75)</p> <p>Desacetilo diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 a ↓ 84) Cmax: ↓ 64% (↓ 57 a ↓ 69) Cmin: ↓ 62% (↓ 44 a ↓ 75)</p> <p>N-monodesmetilo diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52) Cmax: ↓ 28% (↓ 7 a ↓ 44) Cmin: ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 a ↑ 18) Cmax: ↑ 16% (↑ 6 a ↑ 26) Cmin: ↑ 13% (↑ 1 a ↑ 26) (inducción de CYP3A4) El aumento de los parámetros farmacocinéticos de efavirenz no se considera clínicamente significativo.</p>	Cuando se administra concomitantemente con Padviram, los ajustes de la dosis de diltiazem deberán realizarse según la respuesta clínica (ver prospecto de diltiazem).
Diltiazem/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Diltiazem/Tenofovir disoproxil	Interacción no estudiada	
Verapamilo, Felodipino, Nifedipino y Nicardipino	Interacción no estudiada con efavirenz, emtricitabina, ni con tenofovir disoproxil fumarato. Cuando efavirenz se administra con un calcioantagonista que es sustrato de la enzima CYP3A4, existe la posibilidad de una reducción de las concentraciones plasmáticas del calcioantagonista.	Cuando se administra concomitantemente con Padviram, los ajustes de la dosis de los calcioantagonistas deberán realizarse según la respuesta clínica (ver prospecto del calcioantagonista).
<b>MEDICAMENTOS REDUCTORES DE LOS LIPIDOS</b>		
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa		

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 300 mg)
Atorvastatina/Efavirenz (10 mg c/24 h/600 mg c/24 h)	<p>Atorvastatina: AUC: ↓ 43% (↓ 34 a ↓ 50) Cmax: ↓ 12% (↓ 1 a ↓ 26)</p> <p>2-hidroxi atorvastatina: AUC: ↓ 35% (↓ 13 a ↓ 40) Cmax: ↓ 13% (↓ 0 a ↓ 23)</p> <p>4- hidroxi atorvastatina: AUC: ↓ 4% (↓ 0 a ↓ 31) Cmax: ↓ 47% (↓ 9 a ↓ 51)</p> <p>Total de inhibidores de la HMG-CoA reductasa activos: AUC: ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 41) Cmax: ↓ 20% (↓ 2 a ↓ 26)</p>	Los niveles de colesterol deben controlarse periódicamente. Puede requerirse un ajuste de la dosis de atorvastatina cuando se coadministra con Padviram (ver prospecto de atorvastatina).
Atorvastatina/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Atorvastatina/Tenofovir disoproxil	Interacción no estudiada	
Pravastatina/Efavirenz (40 mg c/24 h/600 mg c/24 h)	<p>Pravastatina: AUC: ↓ 40% (↓ 26 a ↓ 57) Cmax: ↓ 18% (↓ 59 a ↑ 12)</p>	Los niveles de colesterol deben controlarse periódicamente. Puede Requerirse un ajuste de la dosis de pravastatina cuando se coadministra con Padviram (ver prospecto de pravastatina).
Pravastatina/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Pravastatina/Tenofovir disoproxil	Interacción no estudiada	
Simvastatina/Efavirenz (40 mg c/24 h/600 mg c/24 h)	<p>Simvastatina: AUC: ↓ 69% (↓ 62 a ↓ 73) Cmax: ↓ 76% (↓ 63 a ↓ 79)</p> <p>Ácido de simvastatina: AUC: ↓ 58% (↓ 39 a ↓ 68) Cmax: ↓ 51% (↓ 32 a ↓ 58)</p> <p>Total de inhibidores de la HMG-CoA reductasa activos: AUC: ↓ 60% (↓ 52 a ↓ 68) Cmax: ↓ 62% (↓ 55 a ↓ 78) (inducción de CYP3A4)</p> <p>La administración concomitante de efavirenz con atorvastatina, pravastatina o simvastatina no afectó a sus valores de AUC y Cmax.</p>	Los niveles de colesterol deben controlarse periódicamente. Puede requerirse un ajuste de la dosis de simvastatina cuando se coadministra con Padviram (ver prospecto de simvastatina).
Simvastatina/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Simvastatina/Tenofovir disoproxil	Interacción no estudiada	
Rosuvastatina/Efavirenz	Interacción no estudiada. Rosuvastatina se excreta en gran medida inalterada por las heces, por lo tanto, no se espera interacción con efavirenz.	Padviram y rosuvastatina pueden ser coadministradas sin ajuste de dosis.
Rosuvastatina/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Rosuvastatina/Tenofovir disoproxil	Interacción no estudiada	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 300 mg)
<b>ANTICONCEPTIVOS HORMONALES</b>		
Oral: Etinilestradiol+Norgestimato/ Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg c/24 h./600 mg c/24 h)	Etinilestradiol: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 8% (↑ 14 a ↓ 25)  Norelgestromin (metabolito activo): AUC: ↓ 64% (↓ 62 a ↓ 67) Cmax: ↓ 46% (↓ 39 a ↓ 52) Cmin: ↓ 82% (↓ 79 a ↓ 85)  Levonorgestrel (metabolito activo): AUC: ↓ 83% (↓ 79 a ↓ 87) Cmax: ↓ 80% (↓ 77 a ↓ 83) Cmin: ↓ 86% (↓ 80 a ↓ 90) (inducción del metabolismo)  Efavirenz: no hay interacción clínicamente significativa. Se desconoce la importancia clínica de estos efectos.	Ha de utilizarse un método anticonceptivo de barrera fiable además de los anticonceptivos hormonales (ver Precauciones).
Etinilestradiol/Tenofovir disoproxil (-/300 mg c/24 h)	Etinilestradiol: AUC: ↔ Cmax: ↔  Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↔	
Norgestimato/Etinilestradiol/ Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Inyectable: Acetato de depomedroxiprogesterona (DMPA)/Efavirenz (dosis única de 150 mg IM de DMPA)	En un estudio de 3 meses de interacción de medicamentos, no se encontraron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de MPA entre los sujetos que recibieron terapia antirretroviral conteniendo efavirenz y los sujetos que no recibieron terapia antirretroviral. Resultados similares fueron encontrados por otros investigadores, aunque los niveles plasmáticos de MPA fueron más variables en el segundo estudio. En ambos estudios, los niveles plasmáticos de progesterona para los sujetos que recibieron efavirenz y DMPA permanecieron bajos, consistente con la supresión de la ovulación.	Debido a la limitada información disponible, ha de utilizarse un método fiable anticonceptivo de barrera además de los anticonceptivos hormonales (ver Precauciones).
DMPA/Tenofovir disoproxil	Interacción no estudiada	
DMPA/Emtricitabina	Interacción no estudiada	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 300 mg)
Implante: Etonogestrel/Efavirenz	Interacción no estudiada. Puede esperarse una disminución de exposición de etonogestrel (inducción de CYP3A4). Ha habido informes ocasionales post- comercialización de fallo anticonceptivo con etonogestrel en pacientes expuestos a efavirenz.	Ha de utilizarse un método fiable anticonceptivo de barrera además de los anticonceptivos hormonales (ver Precauciones).
Etonogestrel/Tenofovir disoproxil	Interacción no estudiada	
Etonogestrel/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
<b>INMUNOSUPRESORES</b>		
Inmunosupresores metabolizados por CYP3A4 (ej. ciclosporina, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interacción no estudiada. Puede esperarse una ↓ en la exposición al inmunosupresor (inducción de CYP3A4). No se espera que estos inmunosupresores influyan en la exposición a efavirenz.	Puede ser necesario ajustar la dosis del inmunosupresor. Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de las concentraciones del inmunosupresor durante al menos dos semanas (hasta que se alcancen concentraciones estables) cuando se inicie o se interrumpa el tratamiento con Padviram.
Tacrolimus/Emtricitabina/ Tenofovir disoproxil (0,1 mg/kg c/24 h/200 mg/300 mg c/24 h)	<p>Tacrolimus: AUC: ↔ Cmax: ↔ C24h: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ C24h: ↔</p> <p>Tenofovir disoproxilo fumarato: AUC: ↔ Cmax: ↔ C24h: ↔</p>	
<b>OPIÁCEOS</b>		
Metadona/Efavirenz (35-100 mg c/24 h/600 mg c/24 h)	<p>Metadona: AUC: ↓ 52% (↓ 33 a ↓ 66) Cmax: ↓ 45% (↓ 25 a ↓ 59) (inducción de CYP3A4)</p> <p>En un estudio de consumidores de drogas por vía intravenosa infectados por el VIH, la administración concomitante de efavirenz con metadona produjo un descenso de los niveles plasmáticos de metadona y signos de privación de opiáceos. La dosis de metadona se aumentó en una media de un 22%, para aliviar los síntomas del síndrome de abstinencia.</p>	Los pacientes que reciben metadona y Padviram concomitantemente deben ser monitorizados respecto de los signos de privación y aumentar sus dosis de metadona como se requiera, para aliviar los síntomas del síndrome de abstinencia.
Metadona/Tenofovir disoproxilo fumarato (40-110 mg c/24 h/300 mg c/24 h)	<p>Metadona: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p>	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 300 mg)
Metadona/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Buprenorfina/naloxona/Efavirenz	Buprenorfina: AUC: ↓ 50%  Norbuprenorfina: AUC: ↓ 71%  Efavirenz: No hay interacción farmacocinética clínicamente significativa.	A pesar de la disminución en la exposición a buprenorfina, ningún paciente presentó síndrome de abstinencia. Puede no ser necesario ajustar la dosis de buprenorfina cuando se administra con Padviram.
Buprenorfina/naloxona/ Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Buprenorfina/naloxona/ Tenofovir disoproxil	Interacción no estudiada	

<sup>1</sup>El metabolito circulante predominante de sofosbuvir.

#### Estudios realizados con otros medicamentos

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando efavirenz se administró con azitromicina, cetirizina, fosamprenavir/ritonavir, lorazepam, nelfinavir, zidovudina, antiácidos de hidróxido de aluminio/magnesio, famotidina o fluconazol. No se han estudiado las posibles interacciones entre efavirenz y otros antimicóticos azólicos, como ketoconazol.

No hubo interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se administró concomitantemente emtricitabina con estavudina, zidovudina o famciclovir. No hubo interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se administró concomitantemente tenofovir disoproxil con emtricitabina, nelfinavir o ribavirina.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### *Fertilidad*

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de Padviram. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de efavirenz, emtricitabina o tenofovir disoproxil en términos de fertilidad.

##### Mujeres en edad fértil (ver Datos preclínicos sobre seguridad)

Las mujeres que reciban Padviram deben evitar quedar embarazadas. Antes de iniciar el tratamiento con Padviram, las mujeres en edad fértil deben someterse a un test de embarazo.

##### Anticoncepción en hombres y mujeres

Se utilizarán siempre anticonceptivos de barrera en combinación con otros métodos anticonceptivos (por ejemplo, anticonceptivos orales u hormonales de otro tipo, ver Precauciones), mientras se recibe terapia con Padviram. Debido a la vida media prolongada de efavirenz, se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas durante 12 semanas después de suspender la toma de Padviram.

##### *Embarazo*

Efavirenz: Ha habido notificaciones retrospectivas de hallazgos relacionados con defectos del tubo neural, incluyendo meningocele, todos en madres expuestas a regímenes que contienen efavirenz (excluyendo cualquier comprimido que contiene la combinación a dosis fija de efavirenz) en el primer trimestre. Se han notificado dos casos adicionales (1 prospectivo y 1 retrospectivo) incluyendo acontecimientos relacionados con defectos del tubo neural con el comprimido que contiene la combinación a dosis fija de efavirenz, emtricitabina, y tenofovir disoproxil. No se ha establecido una relación causal de estos acontecimientos con el uso de efavirenz, y se desconoce el denominador. Debido a que los defectos del tubo neural ocurren en las primeras 4 semanas del desarrollo fetal (momento del cierre de los tubos neurales), este riesgo potencial afectaría a mujeres expuestas a efavirenz durante el primer trimestre de embarazo.

Se han recibido notificaciones prospectivas de 904 embarazos expuestos durante el primer trimestre a regímenes que contienen efavirenz, que resultaron en 766 nacidos vivos. Se notificó un caso de defecto del tubo neural, y la frecuencia y el patrón de los otros defectos congénitos fueron similares a los observados en niños expuestos a regímenes que no contenían efavirenz, así como los observados en controles VIH negativos. La incidencia de los defectos del tubo neural en la población general varía entre 0,5-1 caso por 1.000 recién nacidos vivos.

Se han observado malformación en fetos de monos tratados con efavirenz (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

Emtricitabina y tenofovir disoproxil: existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos en entre 300-1.000 embarazos) que indican que no se producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal asociada con emtricitabina y tenofovir disoproxil. Los estudios realizados en animales con emtricitabina y tenofovir disoproxil no han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

No se debe utilizar Padviram durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil.

#### *Lactancia*

Se ha observado que efavirenz, emtricitabina y tenofovir se excretan en la leche materna. No hay datos suficientes sobre los efectos de efavirenz, emtricitabina y tenofovir en recién nacidos/niños. No se puede excluir el riesgo en niños. Por tanto, Padviram no debe utilizarse durante la lactancia.

Como regla general, se recomienda que las mujeres que presentan infección por VIH no alimenten a sus hijos con leche materna, para evitar la transmisión del VIH al bebé.

#### **Pacientes de edad avanzada**

Padviram no se ha estudiado en pacientes mayores de 65 años de edad. En los pacientes de edad avanzada es más probable que tengan la función hepática o renal disminuida, por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada con Padviram (ver Posología – Dosificación / Forma de administración).

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, se han descrito mareo durante el tratamiento con efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil. Efavirenz puede también producir trastornos de la concentración y/o somnolencia. Se debe informar a los pacientes que, si presentan estos síntomas, deben evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir y utilizar máquinas.

**Información sobre los componentes de Padviram**

Este medicamento contiene sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

**REACCIONES ADVERSAS**Resumen del perfil de seguridad

La combinación de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil se ha estudiado en forma de comprimido de combinación a dosis fijas Padviram o en forma de los productos componentes. Las reacciones adversas fueron en general concordantes con las observadas en los ensayos previos de los componentes individuales. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas, consideradas posible o probablemente relacionadas con Padviram en los pacientes tratados hasta un máximo de 48 semanas fueron los trastornos psiquiátricos (16%), los trastornos del sistema nervioso (13%) y los trastornos gastrointestinales (7%).

Reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme; reacciones adversas neuropsiquiátricas (incluyendo depresión grave, muerte por suicidio, comportamiento similar a una psicosis, convulsiones); acontecimientos hepáticos graves. Se han notificado pancreatitis y acidosis láctica (algunos de los cuales mortales).

También se han notificado acontecimientos raros de insuficiencia renal, fallo renal y acontecimientos poco frecuentes de tubulopatía proximal (incluyendo Síndrome de Fanconi), que a veces llevan a anomalías óseas (que contribuyen rara vez a fracturas). Se recomienda controlar la función renal de los pacientes que reciben Padviram (ver Advertencias).

La interrupción del tratamiento con Padviram en pacientes coinfectados con VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis (ver Advertencias).

La administración de Padviram con alimentos puede aumentar la exposición a efavirenz, lo que puede producir un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas (ver Advertencias y Propiedades farmacocinéticas).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas a partir de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización con efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil y los componentes individuales de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil en terapia antirretroviral de combinación se encuentran listadas en la Tabla 6 más abajo, según la clasificación de sistemas de órganos, frecuencia absoluta y el(los) componente(s) de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil al(los) que son atribuibles las reacciones adversas.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) o raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

*Reacciones adversas asociadas al uso de la combinación fija de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil:* las reacciones adversas derivadas del tratamiento seleccionado, consideradas posible o probablemente relacionadas con efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil que se notificaron en el ensayo, que no se han asociado con ninguno de los componentes individuales de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil, son:

Frecuentes:                   - anorexia

Poco frecuentes:           - sequedad de la boca  
                                  - habla incoherente



- aumento del apetito
- disminución de la libido
- mialgia

**Tabla 6: Reacciones adversas asociadas con Padviram enumeradas según el(los) componente(s) de Padviram al(los) que son atribuibles las reacciones adversas**

	Efavirenz	Emtricitabina	Tenofovir disoproxil
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Frecuentes		neutropenia	
Poco frecuentes		anemia <sup>1</sup>	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			
Frecuentes		reacción alérgica	
Poco frecuentes	hipersensibilidad		
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Muy frecuentes			hipofosfatemia <sup>2</sup>
Frecuentes	hipertrigliceridemia <sup>3</sup>	hiperglucemia, hipertrigliceridemia	
Poco frecuentes	hipercolesterolemia <sup>3</sup>		hipopotasemia <sup>2</sup>
Raros			acidosis láctica
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
Frecuentes	depresión (grave en el 1,6%) <sup>3</sup> , ansiedad <sup>3</sup> , sueños anormales <sup>3</sup> , insomnio <sup>3</sup>	sueños anormales, insomnio	
Poco frecuentes	intento de suicidio <sup>3</sup> , ideas suicidas <sup>3</sup> , psicosis <sup>3</sup> , manía <sup>3</sup> , paranoia <sup>3</sup> , alucinaciones <sup>3</sup> , euforia <sup>3</sup> , inestabilidad emocional <sup>3</sup> , estado de confusión <sup>3</sup> , agresión <sup>3</sup>		
Raros	suicidio consumado <sup>3,4</sup> , delirios <sup>3,4</sup> , neurosis <sup>3,4</sup>		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Muy frecuentes		cefalea	mareo
Frecuentes	trastornos cerebelosos del equilibrio y coordinación <sup>3</sup> , somnolencia (2,0%) <sup>3</sup> , cefalea (5,7%) <sup>3</sup> , trastornos de la concentración (3,6%) <sup>3</sup> , mareo (8,5%) <sup>3</sup>	mareo	cefalea
Poco frecuentes	convulsiones <sup>3</sup> , amnesia <sup>3</sup> , pensamientos anormales <sup>3</sup> , ataxia <sup>3</sup> , coordinación anormal <sup>3</sup> , agitación <sup>3</sup> , temblor		
<b>Trastornos oculares</b>			
Poco frecuentes	visión borrosa		
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			
Poco frecuentes	acúfenos, vértigo		
<b>Trastornos vasculares</b>			
Poco frecuentes	rubor repentino		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			

	<b>Efavirenz</b>	<b>Emtricitabina</b>	<b>Tenofovir disoproxil</b>
Muy frecuentes		diarrea, náuseas	diarrea, vómitos, náuseas
Frecuentes	diarrea, vómitos, dolor abdominal, náuseas	aumento de amilasa incluyendo aumento de la amilasa pancreática, aumento de la lipasa sérica, vómitos, dolor abdominal, dispepsia	dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia
Poco frecuentes	pancreatitis		pancreatitis
<b>Trastornos hepato biliares</b>			
Frecuentes	aumento de la aspartato aminotransferasa (AST), aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aumento de la gamma-glutamilttransferasa (GGT)	aumento de la AST sérica y/o aumento de la ALT sérica, hiperbilirrubinemia	aumento de las transaminasas
Poco frecuentes	hepatitis aguda		
Raros	fallo hepático <sup>3,4</sup>		esteatosis hepática, hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Muy frecuentes	exantema (moderado-grave, 11,6%, todos los grados, 18%) <sup>3</sup>		exantema
Frecuentes	prurito	erupción vesiculobullosa, erupción pustular, erupción maculopapular, exantema, prurito, urticaria, alteraciones de coloración de la piel (pigmentación aumentada) <sup>1</sup>	
Poco frecuentes	síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme <sup>3</sup> , exantema grave (< 1%)	angioedema <sup>4</sup>	
Raros	dermatitis fotoalérgica		angioedema
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Muy frecuentes		aumento de la creatininaquinasa	
Poco frecuentes			rabdomiolisis <sup>2</sup> , debilidad muscular <sup>2</sup>
Raros			osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a las fracturas) <sup>2,4</sup> , miopatía <sup>2</sup>
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
Poco frecuentes			aumento de creatinina, proteinuria, tubulopatía renal proximal incluyendo síndrome de Fanconi

	Efavirenz	Emtricitabina	Tenofovir disoproxil
Rarps			fracaso renal (agudo y crónico), necrosis tubular aguda, nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda) <sup>4</sup> , diabetes insípida nefrogénica
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			
Poco frecuentes	ginecomastia		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Muy frecuentes			astenia
Frecuentes	fatiga	dolor, astenia	

<sup>1</sup> Cuando se administró emtricitabina a pacientes pediátricos, fue frecuente la anemia y fueron muy frecuentes las alteraciones de coloración de la piel (pigmentación aumentada).

<sup>2</sup> Esta reacción adversa puede ocurrir como consecuencia de una tubulopatía renal proximal. En ausencia de ésta no se considera que esté causalmente asociada a tenofovir disoproxil.

<sup>3</sup> Para más detalles, ver Descripción de las reacciones adversas seleccionadas.

<sup>4</sup> Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia post-comercialización para efavirenz, emtricitabina o tenofovir disoproxil. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes tratados con efavirenz en los ensayos clínicos (n = 3.969) o expuestos a emtricitabina en ensayos clínicos aleatorizados controlados (n = 1.563) o expuestos a tenofovir disoproxil en ensayos clínicos aleatorizados controlados y en el programa de acceso expandido (n = 7.319).

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

**Erupción:** en los ensayos clínicos con efavirenz las erupciones consistieron generalmente en erupciones cutáneas maculopapulares leves a moderadas que se produjeron durante las dos primeras semanas siguientes al inicio del tratamiento con efavirenz. En la mayoría de los pacientes la erupción se resolvió al continuar con el tratamiento de efavirenz en el transcurso de un mes. Padviram se puede reiniciar en los pacientes en los que se ha suspendido el tratamiento debido a la erupción. Se recomienda el uso de antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados al reiniciar el tratamiento con Padviram.

**Síntomas psiquiátricos:** los pacientes con historial de trastornos psiquiátricos parecen tener un riesgo mayor de reacciones adversas psiquiátricas graves enumeradas en la columna de efavirenz de la Tabla 6.

**Síntomas del sistema nervioso:** los síntomas del sistema nervioso son frecuentes con efavirenz, uno de los componentes de Padviram. En los ensayos clínicos controlados de efavirenz, el 19% (grave 2%) de los pacientes experimentaron síntomas del sistema nervioso de intensidad moderada a grave y el 2% de los pacientes suspendió el tratamiento debido a estos síntomas. Generalmente comienzan durante el primer día o los dos primeros días de tratamiento con efavirenz y generalmente se resuelven después de las primeras dos a cuatro semanas. Cuando Padviram se administra junto con las comidas pueden aparecer más frecuentemente debido posiblemente a un incremento de los niveles plasmáticos de efavirenz (ver Propiedades farmacocinéticas). La administración a la hora de acostarse parece mejorar la tolerancia a estos síntomas (ver Posología – Dosificación / Forma de administración).

**Fallo hepático con efavirenz:** fallo hepático, incluyendo casos de pacientes sin enfermedad hepática preexistente ni otros factores de riesgo identificables, como los indicados en las

notificaciones post- comercialización, se caracterizaron a veces por un curso fulminante, que en algunos casos progresó a trasplante o muerte.

*Insuficiencia renal:* ya que Padviram puede causar daño renal, se recomienda controlar la función renal (ver Advertencias y Resumen del perfil de seguridad). La tubulopatía renal proximal generalmente se resolvió o mejoró tras la interrupción de tenofovir disoproxil. Sin embargo, en algunos pacientes, el descenso del aclaramiento de creatinina no se resolvió completamente a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxil. Los pacientes en riesgo de insuficiencia renal (como los pacientes con factores de riesgo renal en el momento basal, enfermedad avanzada por VIH o en tratamiento con medicamentos nefrotóxicos concomitantes) presentan un riesgo aumentado de sufrir una recuperación incompleta de la función renal a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxil (ver Advertencias).

*Interacción con didanosina:* no se recomienda la administración concomitante de Padviram y didanosina ya que genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina (ver Precauciones). Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales.

*Parámetros metabólicos:* El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver Advertencias).

*Síndrome de Reconstitución Inmune:* al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver Advertencias).

*Osteonecrosis:* se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver Advertencias).

#### Población pediátrica

Para niños menores de 18 años de edad, no hay suficientes datos de seguridad disponibles. Padviram no está recomendado en esta población (ver Posología – Dosificación / Forma de administración).

#### Otras poblaciones especiales

*Pacientes de edad avanzada:* Padviram no se ha estudiado en pacientes mayores de 65 años de edad. Es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan la función hepática o renal disminuida, por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada con Padviram (ver Posología – Dosificación / Forma de administración).

*Pacientes con insuficiencia renal:* dado que tenofovir disoproxil puede ocasionar toxicidad renal, se recomienda un control cuidadoso de la función renal en cualquier paciente con insuficiencia renal leve tratado con Padviram (ver Posología – Dosificación / Forma de administración, Advertencias y Propiedades farmacocinéticas).

*Pacientes coinfectados con VIH/VHB o con VHC:* El perfil de las reacciones adversas de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil en pacientes coinfectados con VIH/VHB o VIH/VHC fue similar al observado en los pacientes infectados por el VIH sin coinfección. No obstante, como cabe esperar en esta población de pacientes, la AST y la ALT se elevaron más frecuentemente que en la población general infectada por VIH.

*Exacerbaciones de la hepatitis tras suspender el tratamiento:* en pacientes infectados de VIH coinfectados con VHB, puede aparecer evidencia clínica y de laboratorio de hepatitis tras la suspensión del tratamiento (ver Advertencias).

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

En caso de sobredosis, se debe monitorizar al paciente por si hay evidencia de toxicidad (ver Reacciones adversas), y administrarse tratamiento de apoyo si fuera necesario.

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

Hasta un 30% de la dosis de emtricitabina y aproximadamente un 10% de la dosis de tenofovir se pueden eliminar mediante hemodiálisis. Se desconoce si emtricitabina o tenofovir pueden eliminarse con diálisis peritoneal.

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

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:** (011) 4962-6666/2247

**Hospital A. Posadas:** (011) 4654-6648/4658-7777

### **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C. Conservar en el envase original. Mantener el frasco bien cerrado.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° \_\_\_\_\_

Elaborado en:

**Remedica Ltd.**

Aharnon Street, Limassol Industrial State

Limassol, 3056, Chipre

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111  
[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Última revisión: enero 2019 (CDS 02/2018). Aprobado por Disposición N° \_\_\_\_.



**anmat**  
MAURICIO Paola Noemí  
CUIL 27249944160

46/46



**anmat**

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO****Padviram®****Tenofovir disoproxil/Emtricitabina/Efavirenz****245/200/600 mg**

Comprimidos recubiertos

Industria chipriota

Venta bajo receta archivada

**Contenido:** 30 comprimidos recubiertos**Fórmula:**

Cada comprimido recubierto de Padviram contiene:

Tenofovir disoproxil (como Tenofovir disoproxil succinato 300,6 mg) ..... 245 mg

Emtricitabina..... 200 mg

Efavirenz..... 600 mg

Excipientes: c.s.

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C. Conservar en el envase original. Mantener el frasco bien cerrado.

Lote:

Vto.:

  
**anmat**MAURICIO Paola Noemí  
CUIL 27249944160  
**anmat**CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO**

**Padviram®**  
**Tenofovir disoproxil/Emtricitabina/Efavirenz**  
**245/200/600 mg**  
Comprimidos recubiertos

Industria chipriota

Venta bajo receta archivada

**Contenido:** 1 frasco conteniendo 30 comprimidos recubiertos**Fórmula:**

Cada comprimido recubierto de Padviram contiene:

Tenofovir disoproxil (como Tenofovir disoproxil succinato 300,6 mg) ..... 245 mg

Emtricitabina..... 200 mg

Efavirenz..... 600 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina (E460), croscarmelosa sódica (Tipo A), hidroxipropilcelulosa, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, poloxámero 407, óxido de hierro rojo, alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E171), macrogol 3350, talco, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro, c.s.

**Posología:** Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C. Conservar en el envase original. Mantener el frasco bien cerrado.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° \_\_\_\_\_.

Elaborado en:

**Remedica Ltd.**

Aharnon Street, Limassol Industrial State

Limassol, 3056, Chipre

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-77-7777

www.novartis.com.ar

Lote:  
MAURICIO Paola Noemí  
CUIL 27249944160





Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

18 de febrero de 2019

**DISPOSICIÓN N° 1725**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58913**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000180-18-8**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

EFAVIRENZ 600 mg - EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL 245 mg COMO  
TENOFOVIR DISOPROXIL SUCCINATO 300,6 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

655342



SORRENTINO LLADO Yamila  
Ayelen  
CUIL 27319639956

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1108AA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 15 DE FEBRERO DE 2019.-

**DISPOSICIÓN N° 1725**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58913**

El Administrador Nacional de 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: NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7209

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: PADVIRAM

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

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

EFAVIRENZ 600 mg - EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL 245 mg  
COMO TENOFOVIR DISOPROXIL SUCCINATO 300,6 mg

**Excipiente (s)**

CELULOSA MICROCRISTALINA (E460) 329,2 mg NÚCLEO 1  
CROSCARMELOSA SODICA (TIPO A) 138 mg NÚCLEO 1  
HIDROXIPROPILCELULOSA 25 mg NÚCLEO 1  
LAURIL SULFATO DE SODIO 18 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO 19,5 mg NÚCLEO 1  
POLOXAMERO 407 3 mg NÚCLEO 1  
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,7 mg NÚCLEO 1  
ALCOHOL POLIVINILICO 10,4 mg CUBIERTA 1  
DIOXIDO DE TITANIO E 171 6,107 mg CUBIERTA 1  
MACROGOL 3350 5,252 mg CUBIERTA 1  
TALCO 3,848 mg CUBIERTA 1  
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,39 mg CUBIERTA 1  
OXIDO DE HIERRO NEGRO (CI N°77499) 0,003 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON TAPA PP Y CIERRE SEGURO PARA NIÑOS

Contenido por envase primario: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 18 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL. MANTENER EL FRASCO BIEN CERRADO.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AR06

Acción terapéutica: Antirretroviral.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Padviram es una combinación a dosis fija de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil. Está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) en adultos de 18 años de edad o mayores con supresión virológica a niveles de ARN del VIH-1 de < 50 copias/ml en su terapia antirretroviral combinada actual durante más de tres meses. Los pacientes no deben haber sufrido un fallo virológico en ninguna terapia antirretroviral previa y debe haberse comprobado que no han albergado cepas del virus con mutaciones que confieran una resistencia significativa a ninguno de los tres componentes que contiene Padviram antes del inicio de su primer régimen de tratamiento antirretroviral.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
REMEDICA LTD.	AHARNON STREET, LIMASSOL INDUSTRIAL ESTATE	LIMASSOL	CHIPRE (REPÚBLICA DE CHIPRE)

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
REMEDICA LTD.	AHARNON STREET, LIMASSOL INDUSTRIAL ESTATE	LIMASSOL	CHIPRE (REPÚBLICA DE CHIPRE)

##### c)Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Aisina**  
Aisina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
REMEDICA LTD.	AHARNON STREET, LIMASSOL INDUSTRIAL ESTATE	LIMASSOL	CHIPRE (REPÚBLICA DE CHIPRE)

**d)Control de calidad:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
NOVARTIS ARGENTINA SA	1355/17	DOMINGO DE ACASSUSO 3780 PISO 2	OLIVOS - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: CHIPRE (REPÚBLICA DE CHIPRE)

País de origen: CHIPRE (REPÚBLICA DE CHIPRE)

País de procedencia del producto: ESLOVENIA (REPÚBLICA DE ESLOVENIA)

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

Expediente Nº: 1-0047-2001-000180-18-8



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA