



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-53252116-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2018-53252116-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ATRIPLA / EFAVIRENZ – EMTRICITABINA – TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / EFAVIRENZ 600 mg – EMTRICITABINA 200 mg – TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg; aprobada por Certificado N° 55299.

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

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GADOR S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ATRIPLA / EFAVIRENZ – EMTRICITABINA – TENOFOVIR DISOPROXIL

FUMARATO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / EFAVIRENZ 600 mg – EMTRICITABINA 200 mg – TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF2019-72893861-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-72894244-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55299, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2018-53252116-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.10.01 09:49:48 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION
DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.01 09:49:50 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

ATRIPLA®

EFAVIRENZ 600 mg – EMTRICITABINA 200 mg–TENOFОВIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Efavirenz	600 mg
Emtricitabina	200 mg
Tenofovir disoproxil fumarato (equivalente a 245 mg de disoproxilo de tenofovir)	300 mg
Excipientes: croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio, Opadry II rosa 85F94172 ⁽¹⁾	c.s.

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

1. ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

Código ATC: J05AR06

2. INDICACIONES Y USO

ATRIPLA® (efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF) está indicado como pauta posológica completa, o en asociación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) en adultos y pacientes pediátricos que pesan al menos 40 kg.

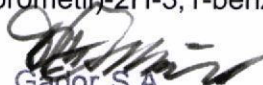
3. CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 DESCRIPCIÓN

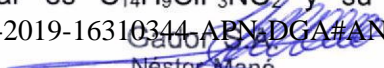
ATRIPLA® es una asociación en dosis fijas que contiene EFV, FTC y TDF. El EFV es un inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa (INNRT). La FTC es un análogo nucleosídico sintético de la citidina. El TDF, que se convierte *in vivo* en tenofovir, es un análogo fosfonato nucleósido acíclico (nucleótido)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

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

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

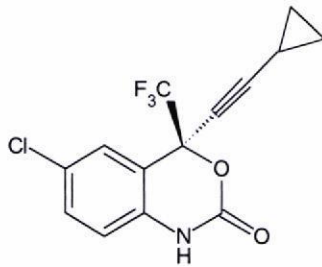

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-ARNDGA#ANMAT


Néstor Manó
Co-Director
Mat. N° 11.889

Página 1 de 51
Página 59 de 154

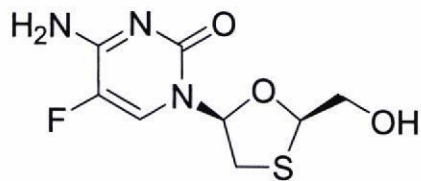
fórmula estructural es:



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

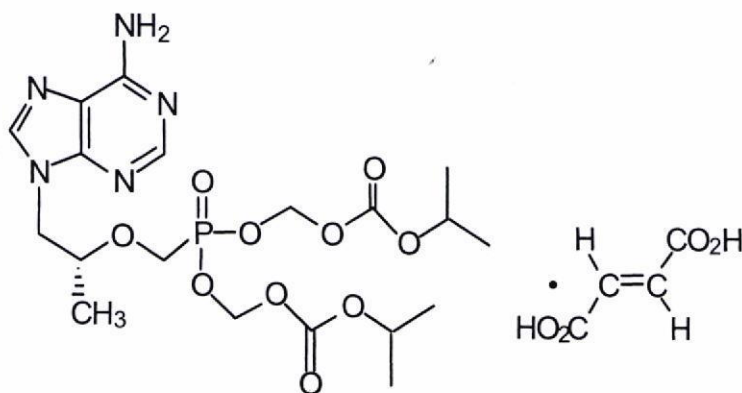
Emtricitabina: El nombre químico de la FTC es 5-fluoro-1-(2R,5S)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]citosina. La FTC es el enantiómero (-) de un análogo tío de la citidina, que difiere de otros análogos de la citidina porque tiene un flúor en la posición 5.


Su fórmula molecular es C₈H₁₀FN₃O₃S y su peso molecular es 247,24. Tiene la siguiente fórmula estructural:




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

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




Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

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

3.2 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

3.2.1 Mecanismo de acción

ATRIPLA® es una asociación en dosis fijas de los antivirales EFV, FTC y TDF [véase *Microbiología (3.2.4)*].

3.2.2 Farmacodinámica

Electrofisiología Cardíaca

Efavirenz: Se evaluó el efecto del EFV en el intervalo QTc en un estudio de QT cruzado de tres tratamientos, de secuencia única fija, de una sola secuencia, de 3 tratamientos, abierto, positivo y controlado con placebo en 58 sujetos sanos enriquecidos para polimorfismos de CYP2B6. La $C_{m\acute{a}x}$ media de EFV en sujetos con genotipo CYP2B6 * 6 / * 6 después de la administración de 600 mg de dosis diaria durante 14 días fue de 2,25 veces la $C_{m\acute{a}x}$ media observada en sujetos con genotipo CYP2B6 * 1 / * 1. Se observó una relación positiva entre la concentración de EFV y la prolongación del QTc. Basándose en la relación concentración-QTc, la prolongación media de QTc y su intervalo de confianza del 90 % de límite superior son 8,7 ms y 11,3 ms en sujetos con genotipo CYP2B6 * 6 / * 6 tras la administración de 600 mg de dosis diaria durante 14 días [véase *Advertencias y precauciones (7.1.4)*].

3.2.3 Propiedades farmacocinéticas

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

Efavirenz: En los pacientes infectados por el VIH-1, el tiempo hasta alcanzar las concentraciones máximas en el plasma fue de aproximadamente tres a cinco horas, y las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzaron después de seis a diez días. En 35 pacientes infectados por el VIH-1 que recibieron 600 mg de EFV una vez al día, la $C_{m\acute{a}x}$ en estado de equilibrio fue de $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (media \pm DE); la $C_{m\acute{i}n}$ fue de $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$, y el AUC fue de $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$. El EFV presenta una elevada fijación a las proteínas del plasma humano (aproximadamente entre el 99,5 % y el 99,75 %), predominantemente a la albúmina. Después de la administración de EFV marcado con C14, se recuperó del 14 % al 34 % de la dosis en la orina (principalmente como metabolitos), y entre el 16 % y el 61 % en las heces (principalmente como fármaco original). Los estudios *in vitro* sugieren que las principales isoenzimas responsables del metabolismo del EFV son el CYP3A y el CYP2B6. Se ha demostrado que el EFV induce las enzimas del CYP, lo que produce la inducción de su propio metabolismo. El EFV tiene una vida media terminal de 52 a 76 horas después de la administración de dosis únicas, y de 40 a 55 horas después de la administración de varias dosis.

Emtricitabina: Después de la administración oral de la FTC, esta se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de una a dos horas después de la administración de la dosis. Después de la administración por vía oral de varias dosis de FTC a 20 pacientes infectados por el VIH-1, la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de FTC en el plasma, en estado de equilibrio, fue de $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ (media \pm DE), y el AUC durante un intervalo de dosificación de 24 horas fue de $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. La concentración mínima media en el plasma, en estado de equilibrio, 24 horas después de administrar la dosis, fue de $0,09 \mu\text{g/ml}$. La biodisponibilidad absoluta media de la FTC fue del 93 %. Menos del 4 % de la FTC se une *in vitro* a las proteínas plasmáticas de los seres humanos, y la unión es

independiente de la concentración, dentro del rango de 0,02 a 200 µg/ml. Después de la administración de FTC radiomarcada, se recupera aproximadamente el 86 % en la orina y el 13 % como metabolitos. Los metabolitos de la FTC son 3'-sulfóxido diastereómeros y su conjugado con ácido glucurónico. La FTC se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, con una depuración renal en los adultos con una función renal normal de 213 ± 89 ml/min (media \pm DE). Después de una dosis oral única, la vida media de la FTC en el plasma es de aproximadamente 10 horas.

Tenofovir DF: Después de la administración oral de una dosis única de 300 mg de TDF a pacientes infectados por el VIH-1 en condiciones de ayuno, las concentraciones máximas ($C_{m\acute{a}x}$) en el suero se alcanzaron en $1,0 \pm 0,4$ horas (media \pm DE). Los valores de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC fueron de 296 ± 90 ng/ml y 2287 ± 685 ng·h/ml, respectivamente. La biodisponibilidad oral del tenofovir a partir del TDF en los pacientes en ayunas es de aproximadamente el 25 %. Menos del 0,7 % del tenofovir se une *in vitro* a las proteínas plasmáticas en los seres humanos, y la unión es independiente de la concentración, dentro de los límites de 0,01 y 25 µg/ml. Aproximadamente entre el 70 % y el 80 % de la dosis intravenosa de tenofovir se recupera como fármaco inalterado en la orina. El tenofovir se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, con una depuración renal en los adultos con una función renal normal de 243 ± 33 ml/min (media \pm DE). Después de una dosis oral única de tenofovir, la vida media de eliminación terminal del tenofovir es de aproximadamente 17 horas.

Efectos de los alimentos en la absorción oral

No se ha evaluado ATRIPLA® en presencia de alimentos. La administración de comprimidos de EFV con una comida rica en grasas aumentó el AUC media del EFV en un 28 %, y la $C_{m\acute{a}x}$ media en un 79 %, en comparación con su administración en ayunas. En comparación con la administración en ayunas, las dosis de TDF y FTC en combinación con una comida rica en grasas o una comida ligera, aumentaron el AUC media en un 35 %, y la $C_{m\acute{a}x}$ media en un 15 %, sin afectar las exposiciones a la FTC [véase *Posología y administración (4)*].

Poblaciones específicas

Raza

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

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


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

Sexo

Efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF: Las características farmacocinéticas del EFV, la FTC y el tenofovir son similares en los pacientes de ambos sexos.

Pacientes pediátricos

Efavirenz: En un estudio abierto en pacientes pediátricos que ya habían recibido tratamiento previo con un inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa (INRT) (edad media de 8 años, intervalo de 3 a 16 años), las características farmacocinéticas del EFV fueron similares a las observadas en los adultos que recibieron dosis diarias de 600 mg de EFV. Según las predicciones obtenidas con el modelo farmacocinético poblacional de estado de equilibrio


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Director Técnico
Página 4 de 51
Página 62 de 1549

medio en pacientes pediátricos que pesaban >40 kg y que habían recibido la dosis de 600 mg de EFV, la $C_{m\acute{a}x}$ fue de 6,57 $\mu\text{g/ml}$, la $C_{m\acute{i}n}$ de 2,82 $\mu\text{g/ml}$, y el AUC₍₀₋₂₄₎ de 254,78 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$.

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

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

Pacientes geriátricos

No se han evaluado completamente las características farmacocinéticas del EFV, la FTC y el tenofovir en los ancianos (65 años o mayores) [véase *Uso en poblaciones específicas* (7.4.5)].

Pacientes con disfunción renal

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

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

Pacientes con disfunción hepática

Efavirenz: Un estudio de dosis múltiples no mostró ningún efecto importante en las características farmacocinéticas del EFV en los sujetos con disfunción hepática leve (clase A según Child-Pugh), en comparación con los pacientes del grupo de control. No hubo datos suficientes para determinar si la disfunción hepática moderada o grave (clases B o C según Child-Pugh) afecta las características farmacocinéticas del EFV [véanse *Advertencias y precauciones* (7.1.3), y *Uso en poblaciones específicas* (7.4.7)].

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

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


Evaluación de las interacciones farmacológicas

Los estudios de interacción farmacológica descritos se efectuaron ya sea con ATRIPLA o con los componentes de ATRIPLA (EFV, FTC o TDF) como fármacos individuales.

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

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

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


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

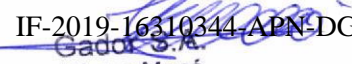
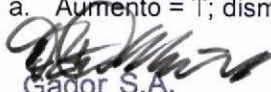
IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.859
Página 6 de 51
Página 64 de 154

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

				Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del EFV ^a (IC del 90 %)		
Fármaco administrado concomitante-mente	Dosis del fármaco administrado concomitante-mente (mg)	Dosis de EFV (mg)	N	C _{máx}	AUC	C _{mín}
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg c/12 h x 9 días	600 mg 1 v/día x 9 días	11, 12 ^b	↔	↓ 16 (↓ 38 a ↑ 15)	↓ 16 (↓ 42 a ↑ 20)
Nelfinavir	750 mg c/8 h x 7 días	600 mg 1 v/día x 7 días	10	↓ 12 (↓ 32 a ↑ 13) ^c	↓ 12 (↓ 35 a ↑ 18) ^c	↓ 21 (↓ 53 a ↑ 33)
Ritonavir	500 mg c/12 h x 8 días	600 mg 1 v/día x 10 días	9	↑ 14 (↑ 4 a ↑ 26)	↑ 21 (↑ 10 a ↑ 34)	↑ 25 (↑ 7 a ↑ 46) ^c
Boceprevir	800 mg 3/v al día x 6 días	600 mg 1 v/día x 16 días	N.D.	↑ 11 (↑ 2 a ↑ 20)	↑ 20 (↑ 15 a ↑ 26)	N.D.
Rifabutina	300 mg 1 v/día x 14 días	600 mg 1 v/día x 14 días	11	↔	↔	↓ 12 (↓ 24 a ↑ 1)
Rifampicina	600 mg x 7 días	600 mg 1 v/día x 7 días	12	↓ 20 (↓ 11 a ↓ 28)	↓ 26 (↓ 15 a ↓ 36)	↓ 32 (↓ 15 a ↓ 46)
Arteméter/lumefantrina	Arteméter 20 mg/ lumefantrina 120 mg comprimidos (6 dosis de 4 comprimidos durante 3 días)	600 mg 1 v/día x 26 días	12	↔	↓ 17	N.D.
Simvastatina	40 mg 1 v/día x 4 días	600 mg 1 v/día x 1 5 días	14	↓ 12 (↓ 28 a ↑ 8)	↔	↓ 12 (↓ 25 a ↑ 3)
Carbamazepina	200 mg 1 v/día x 3 días, 200 mg 2 v/día x 3 días, luego, 400 mg 1 v/día x 15 días	600 mg 1 v/día x 3 5 días	14	↓ 21 (↓ 15 a ↓ 26)	↓ 36 (↓ 32 a ↓ 40)	↓ 47 (↓ 41 a ↓ 53)
Diltiazem	240 mg x 14 días	600 mg 1 v/día x 2 8 días	12	↑ 16 (↑ 6 a ↑ 26)	↑ 11 (↑ 5 a ↑ 18)	↑ 13 (↑ 1 a ↑ 26)
Voriconazol	400 mg v.o. c/12 h x 1 día; luego, 200 mg v.o. c/12 h x 8 días	400 mg 1 v/día x 9 días	N.D.	↑ 38 ^d	↑ 44 ^d	N.D.
	300 mg v.o. c/12 h días 2-7	300 mg 1 v/día x 7 días	N.D.	↓ 14 ^e (↓ 7 a ↓ 21)	↔ ^e	N.D.
	400 mg v.o. c/12 h días 2-7	300 mg 1 v/día x 7 días	N.D.	↔ ^e	↑ 17 ^e (↑ 6 a ↑ 29)	N.D.

N.D. = no disponible.

a. Aumento = ↑; disminución = ↓; ausencia de efecto = ↔


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Néstor M...
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889
Página 7 de 51
Página 65 de 134


- b. Diseño de grupos paralelos; N correspondiente al EFV + lopinavir/ritonavir; N correspondiente al EFV solo.
- c. IC del 95 %.
- d. No se dispone del IC del 90 %.
- e. En relación con la administración en estado de equilibrio de EFV (600 mg una vez al día durante nueve días).

No se observó ningún efecto en los parámetros farmacocinéticos del EFV al coadministrar los siguientes fármacos: indinavir, saquinavir en cápsula de gelatina blanda, simeprevir, ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir, claritromicina, itraconazol, atorvastatina, pravastatina o sertralina.


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

				Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente ^a (IC del 90 %)		
Fármaco administrado concomitantemente	Dosis del fármaco administrado concomitantemente (mg)	Dosis de EFV (mg)	N	C _{máx}	AUC	C _{mín}
Atazanavir	400 mg 1 v/día con una comida ligera, días 1 a 20	600 mg 1 v/día con una comida ligera, días 7 a 20	27	↓ 59 (↓ 49 a ↓ 67)	↓ 74 (↓ 68 a ↓ 78)	↓ 93 (↓ 90 a ↓ 95)
	400 mg 1 v/día días 1 a 6; luego, 300 mg 1 v/día días 7 a 20 con 100 mg de ritonavir 1 v/día y una comida ligera	600 mg 1 v/día 2 horas después de atazanavir y ritonavir, días 7 a 20	13	↑ 14 ^b (↓ 17 a ↑ 58)	↑ 39 ^b (↑ 2 a ↑ 88)	↑ 48 ^b (↑ 24 a ↑ 76)
	300 mg 1 v/día/100 mg ritonavir 1 v/día, días 1 a 10 (p.m.); luego, 400 mg 1 v/día /100 mg ritonavir 1 v/día días 11 a 24 (p.m.) (simultáneo con EFV)	600 mg 1 v/día con una comida ligera días 11 a 24 (p.m.)	14	↑ 17 (↑ 8 a ↑ 27)	↔	↓ 42 (↓ 31 a ↓ 51)
Indinavir	1000 mg c/8 h x 10 días	600 mg 1 v/día x 10 días	20			
	Después de la dosis matutina			↔ ^c	↓ 33 ^c (↓ 26 a ↓ 39)	↓ 39 ^c (↓ 24 a ↓ 51)
	Después de la dosis por la tarde			↔ ^c	↓ 37 ^c (↓ 26 a ↓ 46)	↓ 52 ^c (↓ 47 a ↓ 57)
	Después de la dosis vespertina			↓ 29 ^c (↓ 11 a ↓ 43)	↓ 46 ^c (↓ 37 a ↓ 54)	↓ 57 ^c (↓ 50 a ↓ 63)
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg c/12 h x 9 días	600 mg 1 v/día x 9 días	11, 7 ^d	↔ ^e	↓ 19 ^e (↓ 36 a ↑ 3)	↓ 39 ^e (↓ 3 a ↓ 62)
Nelfinavir	750 mg c/8 h x 7 días	600 mg 1 v/día x 7 días	10	↑ 21 (↑ 10 a ↑ 33)	↑ 20 (↑ 8 a ↑ 34)	↔

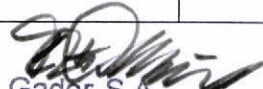
				Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente ^a (IC del 90 %)		
Fármaco administrado concomitantemente	Dosis del fármaco administrado concomitantemente (mg)	Dosis de EFV (mg)	N	C _{máx}	AUC	C _{mín}
Metabolito AG-1402				↓ 40 (↓ 30 a ↓ 48)	↓ 37 (↓ 25 a ↓ 48)	↓ 43 (↓ 21 a ↓ 59)
Ritonavir	500 mg c/12 h x 8 días	600 mg 1 v/día x 10 días	11			
	Después de la dosis matutina			↑ 24 (↑ 12 a ↑ 38)	↑ 18 (↑ 6 a ↑ 33)	↑ 42 (↑ 9 a ↑ 86) ^f
	Después de la dosis por la tarde			↔	↔	↑ 24 (↑ 3 a ↑ 50) ^f
Saquinavir SGC ^g	1200 mg c/8 h x 10 días	600 mg x 10 días	12	↓ 50 (↓ 28 a ↓ 66)	↓ 62 (↓ 45 a ↓ 74)	↓ 56 (↓ 16 a ↓ 77) ^f
Maraviroc	100 mg 2 v/día	600 mg 1 v/día	12	↓ 51 (↓ 37 a ↓ 62)	↓ 45 (↓ 38 a ↓ 51)	↓ 45 (↓ 28 a ↓ 57)
Raltegravir	Dosis única de 400 mg	600 mg 1 v/día	9	↓ 36 (↓ 2 a ↓ 59)	↓ 36 (↓ 20 a ↓ 48)	↓ 21 (↓ 51 a ↑ 28)
Boceprevir	800 mg 3/v día x 6 días	600 mg 1 v/día x 16 días	N.D	↓ 8 (↓ 22 a ↑ 8)	↓ 19 (↓ 11 a ↓ 25)	↓ 44 (↓ 26 a ↓ 58)
Simeprevir	150 mg 1 v/día x 14 días	600 mg 1 v/día x 14 días	23	↓ 51 (↓ 46 a ↓ 56)	↓ 71 (↓ 67 a ↓ 74)	↓ 91 (↓ 88 a ↓ 92)
Ledipasvir/ sofosbuvir ^k	90/400 mg 1 v/día x 14 días	600 mg 1 v/día x 14 días	15	↓ 34 (↓ 25 a ↓ 41)	↓ 34 (↓ 25 a ↓ 41)	↓ 34 (↓ 24 a ↓ 43)
Ledipasvir Sofosbuvir GS-331007 ^l				↔	↔	N.D.
				↔	↔	↔
Sofosbuvir ^m	Dosis única de 400 mg 1 v/día	600 mg 1 v/día x 14 días	16	↓ 19 (↓ 40 a ↑ 10)	↔	N.D.
GS-331007 ^l				↓ 23 (↓ 16 a ↓ 30)	↓ 16 (↓ 24 a ↓ 8)	N.D.
Sofosbuvir/ velpatasvir ⁿ	400/100 mg 1 v/día x 14 días	600 mg 1 v/día x 14 días	14			
Sofosbuvir				↑ 38 (↑ 14 a ↑ 67)	↔	NA
GS-331007 ^l				↓ 14 (↓ 20 a ↓ 7)	↔	↔
Velpatasvir				↓ 47 (↓ 57 a ↓ 36)	↓ 53 (↓ 61 a ↓ 43)	↓ 57 (↓ 64 a ↓ 48)


 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT


 Néstor Manó
 Página 9 de 51
 Página 67 de 154
 Mat. N° 11.889

				Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente ^a (IC del 90 %)		
Fármaco administrado concomitantemente	Dosis del fármaco administrado concomitantemente (mg)	Dosis de EFV (mg)	N	C _{máx}	AUC	C _{mín}
Claritromicina Metabolito 14-OH	500 mg c/12 h × 7 días	400 mg 1 v/día × 7 días	11	↓ 26 (↓ 15 a ↓ 35) ↑ 49 (↑ 32 a ↑ 69)	↓ 39 (↓ 30 a ↓ 46) ↑ 34 (↑ 18 a ↑ 53)	↓ 53 (↓ 42 a ↓ 63) ↑ 26 (↑ 9 a ↑ 45)
Itraconazol Hidroxi-itraconazol	200 mg c/12 h × 28 días	600 mg 1 v/día × 14 días	18	↓ 37 (↓ 20 a ↓ 51) ↓ 35 (↓ 12 a ↓ 52)	↓ 39 (↓ 21 a ↓ 53) ↓ 37 (↓ 14 a ↓ 55)	↓ 44 (↓ 27 a ↓ 58) ↓ 43 (↓ 18 a ↓ 60)
Posaconazol	400 mg (suspensión oral) 2 v/día × 10 y 20 días	400 mg 1 v/día × 10 y 20 días	11	↓ 45 (↓ 34 a ↓ 53)	↓ 50 (↓ 40 a ↓ 57)	N.D.
Rifabutina	300 mg 1 v/día × 14 días	600 mg 1 v/día × 14 días	9	↓ 32 (↓ 15 a ↓ 46)	↓ 38 (↓ 28 a ↓ 47)	↓ 45 (↓ 31 a ↓ 56)
Arteméter/ lumefantrina Arteméter dihidroartemisinina Lumefantrina	Arteméter 20 mg/comprimidos de 120 mg de lumefantrina (6 dosis de 4 comprimidos durante 3 días)	600 mg 1 v/día × 26 días	12	↓ 21 ↓ 38 ↔	↓ 51 ↓ 46 ↓ 21	N.D. N.D. N.D.
Atorvastatina Total activo (incluidos los metabolitos)	10 mg 1 v/día × 4 días	600 mg 1 v/día × 15 días	14	↓ 14 (↓ 1 a ↓ 26) ↓ 15 (↓ 2 a ↓ 26)	↓ 43 (↓ 34 a ↓ 50) ↓ 32 (↓ 21 a ↓ 41)	↓ 69 (↓ 49 a ↓ 81) ↓ 48 (↓ 23 a ↓ 64)
Pravastatina	40 mg 1 v/día × 4 días	600 mg 1 v/día × 15 días	13	↓ 32 (↓ 59 a ↑ 12)	↓ 44 (↓ 26 a ↓ 57)	↓ 19 (↓ 0 a ↓ 35)
Simvastatina Total activo (incluidos los metabolitos)	40 mg 1 v/día × 4 días	600 mg 1 v/día × 15 días	14	↓ 72 (↓ 63 a ↓ 79) ↓ 68 (↓ 55 a ↓ 78)	↓ 68 (↓ 62 a ↓ 73) ↓ 60 (↓ 52 a ↓ 68)	↓ 45 (↓ 20 a ↓ 62) N.D. ^h
Carbamazepina Metabolito epóxido	200 mg 1 v/día × 3 días, 200 mg 2 v/día × 3 días; luego, 400 mg 1 v/día × 29 días	600 mg 1 v/día × 14 días	12	↓ 20 (↓ 15 a ↓ 24) ↔	↓ 27 (↓ 20 a ↓ 33) ↔	↓ 35 (↓ 24 a ↓ 44) ↓ 13 (↓ 30 a ↑ 7)
Diltiazem	240 mg × 21 días	600 mg 1 v/día × 14 días	13	↓ 60 (↓ 50 a ↓ 68)	↓ 69 (↓ 55 a ↓ 79)	↓ 63 (↓ 44 a ↓ 75)


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.

Néstor Ma...
Co-Director Técnico

Página 10 de 51
Página 68 de 154889

				Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente ^a (IC del 90 %)		
Fármaco administrado concomitante-mente	Dosis del fármaco administrado concomitante-mente (mg)	Dosis de EFV (mg)	N	C _{máx}	AUC	C _{min}
Desacetil diltiazem				↓ 64 (↓ 57 a ↓ 69)	↓ 75 (↓ 59 a ↓ 84)	↓ 62 (↓ 44 a ↓ 75)
N-monodesmetil diltiazem				↓ 28 (↓ 7 a ↓ 44)	↓ 37 (↓ 17 a ↓ 52)	↓ 37 (↓ 17 a ↓ 52)
Etinilestradiol/ norgestimato						
Etinilestradiol			21	↔		↔
Norelgestromina	0,035 mg/0,25 mg x 14 días	600 mg 1 v/día x 14 días	21	↓ 46 (↓ 39 a ↓ 52)	↓ 64 (↓ 62 a ↓ 67)	↓ 82 (↓ 79 a ↓ 85)
Levonorgestrel			6	↓ 80 (↓ 77 a ↓ 83)	↓ 83 (↓ 79 a ↓ 87)	↓ 86 (↓ 80 a ↓ 90)
Metadona	Mantenimiento estable, 35 a 100 mg diarios	600 mg 1 v/día x 14 a 21 días	11	↓ 45 (↓ 25 a ↓ 59)	↓ 52 (↓ 33 a ↓ 66)	N.D.
Bupropión	Dosis única de 150 mg (liberación prolongada)	600 mg 1 v/día x 14 días	13	↓ 34 (↓ 21 a ↓ 47)	↓ 55 (↓ 48 a ↓ 62)	N.D.
Hidroxibupropión				↑ 50 (↑ 20 a ↑ 80)	↔	N.D.
Sertralina	50 mg 1 v/día x 14 días	600 mg 1 v/día x 14 días	13	↓ 29 (↓ 15 a ↓ 40)	↓ 39 (↓ 27 a ↓ 50)	↓ 46 (↓ 31 a ↓ 58)
Voriconazol	400 mg v.o. c/12 h x 1 día; luego, 200 mg v.o. c/12 h x 8 días	400 mg 1 v/día x 9 días	N.D.	↓ 61 ⁱ	↓ 77 ⁱ	N.D.
	300 mg v.o. c/12 h, días 2 a 7	300 mg 1 v/día x 7 días	N.D.	↓ 36 ^j (↓ 21 a ↓ 49)	↓ 55 ^j (↓ 45 a ↓ 62)	N.D.
	400 mg v.o. c/12 h, días 2 a 7	300 mg 1 v/día x 7 días	N.D.	↑ 23 ^j (↓ 1 a ↑ 53)	↓ 7 ^j (↓ 23 a ↑ 13)	N.D.

N.D. = no disponible.

- Aumento = ↑; disminución = ↓; ausencia de efecto = ↔
- En comparación con 400 mg de atazanavir una vez al día solo.
- La dosis de comparación de indinavir fue de 800 mg cada 8 horas durante 10 días.
- Diseño de grupos paralelos; N correspondiente al EFV + lopinavir / ritonavir; N correspondiente a lopinavir / ritonavir solo.
- Los valores corresponden al lopinavir. Las características farmacocinéticas de 100 mg de ritonavir cada 12 horas no se ven afectadas por la administración concomitante de EFV.
- IC del 95 %.
- Cápsula de gelatina blanda.
- No disponible debido a datos insuficientes.
- No se dispone del IC del 90 %.
- En relación con la administración de voriconazol en estado de equilibrio (400 mg durante un día; después, 200 mg por v.o., cada 12 horas, durante dos días).
- El estudio se llevó a cabo con ATRIPLA[®] coadministrado con (ledipasvir/sofosbuvir).
- El metabolito nucleosídico circulante predominante del sofosbuvir.

- m. El estudio se llevó a cabo con ATRIPLA® coadministrado con sofosbuvir.
- n. El estudio se llevó a cabo con ATRIPLA® coadministrado con sofosbuvir/velpatasvir.

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


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

El TDF es un sustrato de los transportadores “glucoproteína P” (gp-P) y “proteína de resistencia del cáncer de mama” (BCRP). Cuando se coadministra TDF con un inhibidor de estos transportadores, puede observarse un aumento en la absorción.

No se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre la FTC y el famciclovir, el indinavir, sofosbuvir/velpatasvir, la estavudina, el TDF y la zidovudina. De manera parecida, en estudios realizados en voluntarios sanos, no se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre el TDF y el abacavir, el EFV, la FTC, el entecavir, el indinavir, la lamivudina, la asociación de lopinavir y ritonavir, la metadona, el nelfinavir, los anticonceptivos orales, la ribavirina, la asociación de saquinavir y ritonavir, sofosbuvir o el tacrolimus.

Después de administrar varias dosis a pacientes negativos para el VIH que estaban recibiendo tratamiento de mantenimiento crónico con metadona, anticonceptivos orales o dosis únicas de ribavirina, las características farmacocinéticas en estado de equilibrio fueron parecidas a las observadas en estudios anteriores, lo que indica la ausencia de interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre estos fármacos y el TDF.

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


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT



Gador S.A.
Néstor María
Técnico
Página 12 de 51
Página 70 de 154
Mat. N° 11.889

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

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

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

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

Fármaco administrado concomitante-mente	Dosis del fármaco administrado concomitante-mente (mg)	N	Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente ^c (IC del 90 %)		
			C _{máx}	AUC	C _{mín}
Atazanavir ^d	400 una vez al día x 14 días	34	↓ 21 (↓ 27 a ↓ 14)	↓ 25 (↓ 30 a ↓ 19)	↓ 40 (↓ 48 a ↓ 32)
	Atazanavir/ritonavir 300/100 una vez al día x 42 días	10	↓ 28 (↓ 50 a ↑ 5)	↓ 25 ^e (↓ 42 a ↓ 3)	↓ 23 ^e (↓ 46 a ↑ 10)
Darunavir ^f	Darunavir/Ritonavir 300/100 una vez al día	12	↑ 16 (↓ 6 a ↑ 42)	↑ 21 (↓ 5 a ↑ 54)	↑ 24 (↓ 10 a ↑ 69)
Didanosina ^g	250 una vez, concomitantemente con TDF y una comida ligera ^h	33	↓ 20 ⁱ (↓ 32 a ↓ 7)	↔ ^g	N.D.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Página 13 de 51
Página 11 de 15489

Fármaco administrado concomitante	Dosis del fármaco administrado concomitante (mg)	N	Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitante ^c (IC del 90 %)		
			C _{máx}	AUC	C _{mín}
Lopinavir	Lopinavir/ritonavir 400/100 dos veces al día × 14 días	24	↔	↔	↔
Ritonavir	Lopinavir/ritonavir 400/100 dos veces al día × 14 días	24	↔	↔	↔
Tipranavir	Tipranavir/ritonavir 500/100 dos veces al día	22	↓ 17 (↓ 26 a ↓ 6)	↓ 18 (↓ 25 a ↓ 9)	↓ 21 (↓ 30 a ↓ 10)
	Tipranavir/ritonavir 750/200 dos veces al día (23 dosis)	20	↓ 11 (↓ 16 a ↓ 4)	↓ 9 (↓ 15 a ↓ 3)	↓ 12 (↓ 22 a 0)

N.D. = no disponible.

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

3.2.4 Microbiología


Mecanismo de acción

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

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

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

Actividad antiviral


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Néstor María
Co-Director Técnico
Página 14 de 51
Página 72 de 154

Efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF: En estudios de asociaciones en los que se evaluó la actividad antiviral en cultivos celulares de la FTC y el EFV juntos, el EFV y el tenofovir juntos, y la FTC y el tenofovir juntos, se observaron efectos antivirales entre aditivos y sinérgicos.

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

Emtricitabina: Se evaluó la actividad antiviral de la FTC en cultivo celular, contra cepas aisladas clínicas y de laboratorio del VIH-1 en líneas celulares linfoblastoides, la línea celular MAGI-CCR5 y leucocitos mononucleares de sangre periférica. Los valores de la concentración eficaz al 50 % (CE_{50}) de la FTC estuvieron entre los límites de 0,0013 y 0,64 μ M (0,0003 a 0,158 μ g/ml). En los estudios de asociación farmacológica de FTC con inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (abacavir, lamivudina, estavudina, zalcitabina y zidovudina), INNRT (delavirdina, EFV y nevirapina) e inhibidores de la proteasa (amprenavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir) se observaron efectos que variaron entre aditivos y sinérgicos. La emtricitabina presentó actividad antiviral en cultivo celular contra los subtipos A, B, C, D, E, F y G del VIH-1 (los valores de CE_{50} estuvieron entre los límites de 0,007 y 0,075 μ M) y mostró una actividad específica de cepa contra el VIH-2 (los valores de CE_{50} estuvieron entre los límites de 0,007 y 1,5 μ M).

Tenofovir DF: Se evaluó la actividad antiviral en cultivo celular del tenofovir contra cepas clínicas y de laboratorio del VIH-1 en las líneas celulares linfoblastoides, células primarias monocito/macrofágicas y linfocitos de sangre periférica. Los valores de CE_{50} correspondientes al tenofovir estuvieron dentro de los límites de 0,04 y 8,5 μ M. En los estudios de asociación farmacológica del tenofovir con INRT (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina y zidovudina), INNRT (delavirdina, EFV y nevirapina) e inhibidores de la proteasa (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir) se observaron efectos que variaron entre aditivos y sinérgicos. El tenofovir presentó actividad antiviral en cultivo celular contra los subtipos A, B, C, D, E, F, G y O del VIH-1 (los valores de CE_{50} variaron entre 0,5-2,2 μ M), y actividad específica de cepa contra el VIH-2 (los valores de CE_{50} variaron entre 1,6 μ M-5,5 μ M).

Resistencia

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

En un estudio clínico con pacientes sin tratamiento antirretroviral previo [estudio 934, véase *Estudios clínicos (8)*] se realizó un análisis de resistencia en cepas aisladas del VIH-1 de todos los pacientes con fracaso virológico confirmado con más de 400 copias/ml de ARN del

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Néstor Mano
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889
Página 15 de 51
Página 75 de 154

VIH-1 en la semana 144 o que habían abandonado prematuramente el estudio. La forma más frecuente de resistencia que se produjo fue la resistencia genotípica al EFV, predominantemente la sustitución K103N. La resistencia al EFV se produjo en 13/19 de los pacientes analizados del grupo tratado con FTC + TDF, y en 21/29 de los pacientes analizados del grupo que recibió la asociación en dosis fijas de zidovudina y lamivudina. Se observó la sustitución de aminoácidos M184V, asociada con resistencia a la FTC y la lamivudina, en 2/19 de las cepas aisladas de los pacientes analizados del grupo tratado con FTC + TDF y en 10/29 de las cepas aisladas de los pacientes analizados del grupo tratado con la asociación de zidovudina y lamivudina. En las 144 semanas del estudio 934, ningún paciente presentó una sustitución K65R detectable en su VIH-1, según los análisis genotípicos habituales.

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

Efavirenz: Se han obtenido cepas aisladas clínicas con una disminución de la sensibilidad al EFV en cultivo celular. La sustitución de aminoácidos observada con mayor frecuencia en los estudios clínicos con EFV es K103N (54 %). En los sujetos con fracaso terapéutico al recibir EFV en combinación con otros antirretrovirales, se observaron una o más sustituciones de la retrotranscriptasa en las posiciones de los aminoácidos 98, 100, 101, 103, 106, 108, 188, 190, 225, 227 y 230. Otras sustituciones de resistencia que se observó que aparecieron con frecuencia son L100I (7 %), K101E/Q/R (14 %), V108I (11 %), G190S/T/A (7 %), P225H (18 %) y M230I/L (11 %).


En una selección en cultivo celular, aparecieron rápidamente cepas aisladas del VIH-1 con una disminución de la sensibilidad al EFV (aumento superior a 380 veces el valor de CE_{90}). La caracterización genotípica de estos virus identificó sustituciones que produjeron sustituciones de un solo aminoácido L100I o V179D, sustituciones dobles L100I/V108I y sustituciones triples L100I/V179D/Y181C de la RT.

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

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

Resistencia cruzada

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


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Página 16 de 51
Página 74 de 158

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

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

Tenofovir DF: Se ha observado resistencia cruzada entre los INNRT. La sustitución K65R en la retrotranscriptasa del VIH-1 seleccionada por el tenofovir también se selecciona en algunos pacientes infectados por el VIH-1, tratados con abacavir o didanosina. Las cepas aisladas del VIH-1 con la sustitución K65R también mostraron una disminución de la sensibilidad a la FTC y la lamivudina. Por lo tanto, puede presentarse resistencia cruzada en estos fármacos en los pacientes cuyos virus hospedan la sustitución K65R. La sustitución K70E seleccionada clínicamente por el TDF produce una disminución de la sensibilidad al abacavir, la didanosina, la FTC y la lamivudina. Las cepas aisladas de estos pacientes (N = 20) cuyo VIH-1 expresó una media de tres sustituciones de aminoácidos de la RT asociadas a la zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N) presentaron una disminución de 3,1 veces en la sensibilidad al tenofovir. En los pacientes cuyo virus expresó una sustitución L74V sin sustituciones asociadas con la resistencia a la zidovudina (N = 8) se observó una disminución de la respuesta al TDF. Se dispone de datos limitados en los pacientes cuyo virus expresó una sustitución Y115F (N = 3), una sustitución Q151M (N = 2) o una inserción T69 (N = 4), en todos los cuales se observó una disminución de la respuesta.

4 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

4.1 Pruebas antes de iniciar el tratamiento con ATRIPLA® y durante su administración

Antes del inicio o al momento de iniciar el tratamiento con ATRIPLA®, los pacientes deben realizarse análisis para detectar la presencia de infección por el virus de la hepatitis B [véase *Advertencias y precauciones (7.1.1)*].

Antes de iniciar el uso de ATRIPLA® y durante su administración, conforme a un cronograma clínicamente adecuado, deben evaluarse la creatinina sérica, la depuración de creatinina estimada, la glucosuria y la proteinuria en todos los pacientes. En pacientes con enfermedad renal crónica, también debe evaluarse el fósforo sérico [véase *Advertencias y precauciones (7.1.7)*].

Se debe supervisar la función hepática antes y durante el tratamiento con ATRIPLA® [véase *Advertencias y precauciones (7.1.3)*].

Antes de iniciar el tratamiento con ATRIPLA®, las pacientes adolescentes y adultas con capacidad de concebir deben realizarse una prueba de embarazo [véanse *Advertencias y*

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Néstor M. Gador
Co-Director Técnico
Página 17 de 51
Página 75 de 154

precauciones (7.1.8), y Uso en poblaciones específicas (7.4.1, 7.4.3)].

4.2 Posología recomendada para pacientes adultos y pediátricos que pesan al menos 40 kg

ATRIPLA® es un producto que combina tres fármacos en dosis fijas: 600 mg de efavirenz (EFV), 200 mg de emtricitabina (FTC) y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato (TDF). La posología recomendada de ATRIPLA® para pacientes adultos y pediátricos que pesan al menos 40 kg consiste en un solo comprimido, tomado una vez al día por vía oral, con el estómago vacío. La administración al acostarse puede mejorar la tolerabilidad de los síntomas del sistema nervioso [véase Farmacología clínica (3.2.3)].

4.3 No se recomienda en pacientes con disfunción renal moderada o grave

No se recomienda el uso de ATRIPLA® en pacientes con disfunción renal moderada o grave (depuración de creatinina estimada inferior a 50 ml/min) [véanse Advertencias y precauciones (7.1.7), y Uso en poblaciones específicas (7.4.6)].

4.4 No se recomienda en pacientes con disfunción hepática de moderada a grave

No se recomienda el uso de ATRIPLA® en pacientes con disfunción hepática de moderada a grave (Child-Pugh B o C) [véanse Advertencias y precauciones (7.1.3), y Uso en poblaciones específicas (7.4.7)].

4.5 Ajuste posológico al coadministrar rifampicina

Si se coadministra ATRIPLA® con rifampicina a los pacientes con un peso corporal superior o igual a 50 kg, se debe tomar un solo comprimido de ATRIPLA® una vez al día seguido de una dosis adicional de 200 mg por día de efavirenz [véanse Interacciones farmacológicas (7.3) y Farmacología clínica (3.2.3)].

5. FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

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

6. CONTRAINDICACIONES

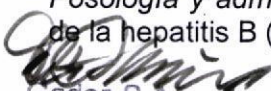
- ATRIPLA® está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa, previamente demostrada (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme o erupciones cutáneas tóxicas) al efavirenz, un componente de ATRIPLA® [véase Advertencias y precauciones (7.1.2)].
- La coadministración de ATRIPLA® con voriconazol o elbasvir/grazoprevir está contraindicada [véanse Interacciones farmacológicas (7.3) y Farmacología clínica (3.2.3)].

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

7.1 GENERALES

7.1.1 Exacerbación aguda grave de la hepatitis B en pacientes con infección concomitante por el VIH-1 y el VHB

Se debe realizar una prueba para detectar la presencia del virus de la hepatitis B crónico a todos los pacientes antes de iniciar la terapia antirretroviral o cuando se inicie [véase Posología y administración (4.1)]. Se han notificado casos de exacerbación aguda y grave de la hepatitis B (p. ej., descompensación hepática e insuficiencia hepática) en los pacientes


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A. - Página 18 de 51
Néstor Manó
Director Técnico
C. N° 11.839

infectados concomitantemente por el VHB y el VIH-1 que han suspendido la administración de FTC o TDF, dos de los componentes de ATRIPLA®. Se debe vigilar rigurosamente a los pacientes que estén infectados concomitantemente por el VIH-1 y el VHB, con seguimiento clínico y de laboratorio durante por lo menos varios meses después de interrumpir el tratamiento con ATRIPLA®. Si fuese conveniente, puede estar justificado el inicio del tratamiento contra la hepatitis B, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis después del tratamiento puede causar descompensación e insuficiencia hepáticas.

7.1.2 Erupción cutánea

En estudios clínicos controlados, el 26 % (266/1008) de los sujetos adultos tratados con 600 mg de EFV presentó erupción cutánea de aparición nueva, en comparación con el 17 % (111/635) de aquellos tratados en los grupos de control. Se produjo erupción cutánea asociada con ampollas, descamación húmeda o ulceración en el 0,9 % (9/1008) de los sujetos tratados con EFV. La incidencia de erupciones cutáneas de grado 4 (p. ej., eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson) en los sujetos adultos tratados con EFV en todos los estudios y programas de acceso ampliado fue del 0,1 %. Las erupciones cutáneas suelen consistir en erupciones cutáneas maculopapulosas de leves a moderadas que se producen en las primeras 2 semanas después de iniciar el tratamiento con EFV (la mediana del tiempo hasta la aparición de la erupción en los adultos fue de 11 días) y, en la mayoría de los sujetos que continúan el tratamiento con EFV, la erupción cutánea se resuelve en el plazo de 1 mes (mediana de la duración: 16 días). En los estudios clínicos con adultos, la tasa de suspensión por erupciones cutáneas fue del 1,7 % (17/1008). La administración de ATRIPLA puede reiniciarse en los pacientes que interrumpen el tratamiento a causa de una erupción. ATRIPLA deberá suspenderse en los pacientes que presenten erupción cutánea grave asociada con ampollas, descamación, afectación de las mucosas o fiebre. La administración de antihistamínicos y/o corticoesteroides adecuados puede mejorar la tolerabilidad y acelerar la resolución de la erupción. En el caso de pacientes que hayan sufrido una reacción cutánea potencialmente mortal (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson), se debe considerar un tratamiento alternativo [véase *Contraindicaciones (6)*].


La experiencia con el EFV es limitada en sujetos que suspendieron el uso de otros antirretrovirales de la clase de los INNRT. Diecinueve sujetos que suspendieron el uso de nevirapina a causa de una erupción cutánea han recibido tratamiento con EFV. Nueve de estos sujetos presentaron erupción cutánea de leve a moderada mientras recibían tratamiento con EFV, y dos de estos sujetos suspendieron el tratamiento a causa de la erupción.

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

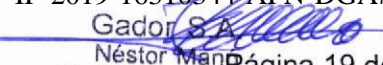
7.1.3 Hepatotoxicidad

Se han notificado casos de hepatitis posteriores a la comercialización, que incluyen hepatitis fulminante con progresión a insuficiencia hepática que requirieron trasplante o provocaron la muerte, en los pacientes tratados con EFV, un componente de ATRIPLA®. Entre los informes se incluyen pacientes con enfermedad hepática subyacente, incluida la infección concomitante con hepatitis B o C, y pacientes sin enfermedad hepática preexistente ni otros factores de riesgo identificables [véase *Advertencias y precauciones (7.1.1)*].

No se recomienda el uso de ATRIPLA® en pacientes con disfunción hepática moderada o


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico
Página 19 de 51
Página 77 de 154

grave. Se recomienda una supervisión minuciosa en los pacientes con disfunción hepática leve que reciban ATRIPLA® [véanse *Reacciones adversas (9.2)* y *Uso en poblaciones específicas (7.4.7)*].

Se recomienda supervisar las enzimas hepáticas antes y durante el tratamiento en todos los pacientes [véase *Posología y administración (4.1)*]. Debe considerarse suspender el uso de ATRIPLA® en los pacientes con aumentos persistentes de transaminasas séricas que superen cinco veces el límite superior del intervalo normal.

Debe suspenderse el uso de ATRIPLA® si el aumento de las transaminasas séricas está acompañado de signos o síntomas clínicos de hepatitis o descompensación hepática [véase *Reacciones adversas (9.1)*].

7.1.4 Riesgo de reacciones adversas o pérdida de la respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas

El uso concomitante de ATRIPLA® y otros fármacos puede ocasionar interacciones farmacológicas posiblemente significativas [véanse *Contraindicaciones (4)* e *Interacciones farmacológicas (7.3)*], algunas de las cuales pueden provocar lo siguiente:

- Pérdida del efecto terapéutico del fármaco concomitante o de ATRIPLA®, y posible desarrollo de resistencia.
- Posible reacción adversa clínicamente significativa a raíz de exposiciones más altas a ATRIPLA® o al fármaco concomitante.

La prolongación del QTc se ha observado con el uso de EFV [véase *Interacciones farmacológicas (7.2.1)*]. Considere alternativas a ATRIPLA® cuando coadministra con un fármaco con un riesgo conocido de Torsade de Pointes o cuando se administra a pacientes con mayor riesgo de Torsade de Pointes. Consulte en la tabla 5 los pasos a seguir para prevenir o tratar estas interacciones farmacológicas significativas, tanto las posibles como las conocidas, incluidas las recomendaciones posológicas. Deben tenerse en cuenta las posibles interacciones farmacológicas antes y durante el tratamiento con ATRIPLA®, además de revisar los medicamentos concomitantes durante la administración de ATRIPLA® [véanse *Posología y administración (4.5)*, *Contraindicaciones (6)*, e *Interacciones farmacológicas (7.2)*].

7.1.5 Síntomas psiquiátricos

En los pacientes tratados con EFV, un componente de ATRIPLA®, se han notificado experiencias adversas psiquiátricas graves. En estudios clínicos controlados de 1008 pacientes con regímenes que contienen EFV durante una media de 2,1 años y de 635 pacientes tratados con pautas de referencia durante una media de 1,5 años, la frecuencia (con independencia de la causalidad) de las reacciones psiquiátricas graves y específicas en los pacientes que recibieron EFV o pautas de referencia, respectivamente, fueron: depresión grave (2,4 %, 0,9 %), ideación suicida (0,7 %, 0,3 %), intentos de suicidio no mortales (0,5 %, 0 %), conducta agresiva (0,4 %, 0,5 %), reacciones paranoides (0,4 %, 0,3 %) y reacciones maníacas (0,2 %, 0,3 %). Cuando los síntomas psiquiátricos similares a los que se acaban de mencionar se combinaron y evaluaron como un grupo, en un análisis multifactorial de datos del estudio AI266006 (006, NCT00002410) —un estudio de fase 3, aleatorizado, abierto, sobre regímenes que contienen EFV frente a controles, efectuado en 1266 sujetos (mediana del seguimiento: 180 semanas, 102 semanas y 76 semanas para los sujetos tratados con EFV + zidovudina + lamivudina, con EFV + indinavir, y con indinavir + zidovudina + lamivudina, respectivamente)—, el tratamiento con EFV se asoció a un aumento de la aparición de estos síntomas psiquiátricos seleccionados. Otros factores asociados a un aumento de la aparición de estos síntomas psiquiátricos fueron: antecedentes de utilización de drogas inyectables, antecedentes psiquiátricos o toma de

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

7.1.6 Síntomas del sistema nervioso

El 53 % (531/1008) de los pacientes que recibieron EFV en estudios clínicos controlados manifestaron síntomas del sistema nervioso central (de cualquier grado, con independencia de la causalidad), en comparación con el 25 % (156/635) de los pacientes que recibieron pautas de referencia. Estos síntomas consistieron en mareos (28,1 % de los 1008 pacientes), insomnio (16,3 %), alteración de la concentración (8,3 %), somnolencia (7,0 %), sueños anormales (6,2 %) y alucinaciones (1,2 %). Otros síntomas comunicados fueron euforia, confusión, agitación, amnesia, estupor, pensamientos anormales y despersonalización. La mayoría de estos síntomas fueron de leves a moderados (50,7 %); los síntomas fueron graves en el 2,0 % de los pacientes. En total, como resultado de ello, el 2,1 % de los pacientes suspendieron el tratamiento. Estos síntomas comienzan habitualmente durante el primer o segundo día del tratamiento y, por lo general, se resuelven después de las 2-4 primeras semanas de tratamiento. Después de 4 semanas de tratamiento, la prevalencia de síntomas del sistema nervioso de gravedad por lo menos moderada fue del 5 al 9 % en los pacientes tratados con regímenes que contenían EFV, y del 3 al 5 % en los pacientes que recibieron una pauta de referencia. Se debe informar a los pacientes que es probable que estos síntomas frecuentes mejoren con la continuación del tratamiento y no fueron predictivos de la aparición posterior de los síntomas psiquiátricos menos frecuentes [véase *Advertencias y precauciones* (7.1.5)]. La administración de los fármacos al acostarse puede mejorar la tolerabilidad de estos síntomas del sistema nervioso [véase *Posología y administración* (4.2)].

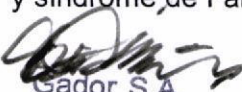
El análisis de los datos a largo plazo del estudio 006 mostró que, pasadas las 24 semanas de tratamiento, las incidencias de síntomas del sistema nervioso de nueva aparición en los pacientes tratados con EFV fueron generalmente parecidas a las del grupo control que contenía indinavir.

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


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

7.1.7 Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal

La emtricitabina y el tenofovir se eliminan principalmente por los riñones; sin embargo, el EFV, no. Se han notificado casos de trastornos renales, entre ellos insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), asociados con el uso


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT


Néstor Manó
Co-Director Técnico
Página 21 de 51
Mat. N° 11.889

Página 79 de 154

del TDF, un componente de ATRIPLA® [véase *Reacciones adversas (9.2)*].

Antes de iniciar el uso de ATRIPLA® y durante su administración, conforme a un cronograma clínicamente adecuado, deben evaluarse la creatinina sérica, la depuración de creatinina estimada, la glucosuria y la proteinuria en todos los pacientes. En los pacientes con enfermedad renal crónica, también debe evaluarse el fósforo sérico. No se recomienda el uso de ATRIPLA® en pacientes con disfunción renal moderada o grave (depuración de creatinina estimada inferior a 50 ml/min).

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

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

Debe suspenderse el uso de ATRIPLA® en los pacientes que presenten reducciones clínicamente significativas en la función renal o indicios de síndrome de Fanconi.

7.1.8 Toxicidad embriofetal

El efavirenz puede causar daño fetal si se administra durante el primer trimestre del embarazo. Se debe indicar a las pacientes adultas y adolescentes con capacidad de concebir tratadas con ATRIPLA® que eviten quedar embarazadas mientras reciben ATRIPLA® y durante 12 semanas después de suspender el tratamiento [véanse *Posología y administración (4.1)*, y *Uso en poblaciones específicas (7.4.1, 7.4.3)*].

7.1.9 Pérdida de masa ósea y defectos de mineralización

Densidad mineral ósea

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

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

Se desconocen los efectos de los cambios asociados al TDF en la DMO, y de los marcados bioquímicos en la salud ósea a largo plazo y en el riesgo futuro de fracturas. Debe considerarse la evaluación de la DMO en los pacientes adultos y pediátricos que tengan

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Néstor M. [Firma]
Co-Director Técnico

Página 80 de 154
Página 22 de 51

antecedentes de fracturas óseas patológicas u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida de masa ósea. Si bien no se ha estudiado el efecto de los suplementos de calcio y vitamina D, dichos suplementos pueden ser beneficiosos. Se debe realizar una consulta adecuada si se sospecha la presencia de anomalías óseas.

Defectos de mineralización

Se han notificado casos de osteomalacia asociada a tubulopatía renal proximal, que se manifiesta como dolor óseo o dolor en las extremidades y que puede contribuir a las fracturas, en relación con el uso de TDF [véase *Reacciones adversas (9.2)*]. Asimismo, se han notificado artralgias y dolor o debilidad muscular en casos de tubulopatía renal proximal. Deben tenerse en cuenta la hipofosfatemia y la osteomalacia secundaria a tubulopatía renal proximal en los pacientes con riesgo de disfunción renal que presentan síntomas musculares u óseos persistentes o un empeoramiento de los mismos mientras reciben productos que contienen TDF [véase *Advertencias y precauciones (7.1.7)*].

7.1.10 Convulsiones

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

Los pacientes que reciben concomitantemente medicamentos anticonvulsivos metabolizados principalmente por el hígado, como la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital, pueden precisar la vigilancia periódica de las concentraciones plasmáticas [véase *Interacciones farmacológicas (7.3)*].

7.1.11 Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis

Se ha notificado la aparición de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluso casos mortales, con el uso de análogos nucleosídicos, entre los que se incluyen el TDF y la FTC (componentes de ATRIPLA®), ya sea solos o en combinación con otros antirretrovirales. El tratamiento con ATRIPLA® debe suspenderse en todos los pacientes que presenten hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, incluso en ausencia de aumentos marcados en los valores de transaminasas).

7.1.12 Síndrome de reconstitución inmunológica

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

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

7.1.13 Redistribución de las grasas

Se ha observado la redistribución o la acumulación de la grasa corporal, consistente en obesidad central, acumulación de grasa dorsocervical ("joroba de búfalo"), emaciación periférica, emaciación facial, aumento de tamaño de las mamas y "aspecto cushingoides" en

los pacientes en tratamiento antirretroviral, incluido el EFV. Se desconocen actualmente el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos fenómenos. No se ha establecido una relación causal.

7.2 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.2.1 Efavirenz

Se ha comprobado que el efavirenz induce *in vivo* el CYP3A y el CYP2B6. Otros compuestos que son sustratos del CYP3A o CYP2B6 pueden presentar una disminución de las concentraciones plasmáticas cuando se administran simultáneamente con EFV.

Se esperaría que los fármacos que inducen la actividad del CYP3A (por ejemplo, fenobarbital, rifampicina, rifabutina) aumentasen la depuración del EFV, produciéndose una disminución de las concentraciones plasmáticas [véase *Posología y administración* (4.2)].

Existe poca información disponible sobre el potencial de una interacción farmacodinámica entre el EFV y fármacos que prolongan el intervalo QTc. Se ha observado una prolongación del QTc con el uso de EFV [véase *Farmacología clínica* (3.2)]. Considere alternativas a ATRIPLA® cuando se coadministre con un fármaco con un riesgo conocido de Torsade de Pointes.

7.2.2 Fármacos que afectan la función renal

La FTC y el tenofovir se eliminan principalmente por los riñones [véase *Farmacología clínica* 3.2.3)]. La coadministración de ATRIPLA® con fármacos que se eliminan por secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de la FTC, el tenofovir y/o el fármaco coadministrado. Algunos ejemplos son, entre otros, el aciclovir, el dipivoxilo de adefovir, el cidofovir, el ganciclovir, el valaciclovir, el valganciclovir, los aminoglucósidos (p. ej., gentamicina) y múltiples AINE o a dosis altas [véase *Advertencias y precauciones* (7.1.7)]. Los fármacos que disminuyen la función renal pueden aumentar las concentraciones de FTC y/o tenofovir.

7.2.3 Interacciones establecidas y posiblemente significativas

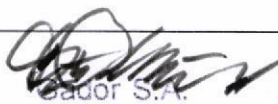
En la tabla 5 se resume otra información farmacológica importante para ATRIPLA®. Las interacciones farmacológicas descritas se basan en estudios realizados con ATRIPLA®, o los componentes de ATRIPLA® (EFV, FTC o TDF) como fármacos individuales, o son posibles interacciones farmacológicas [véase *Farmacología clínica* (3.2.3)].

Tabla 5 Interacciones farmacológicas establecidas y posiblemente significativas^a


Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
<i>Antivirales para el VIH</i>		
Inhibidor de la proteasa: atazanavir	↓ atazanavir ↑ tenofovir	No se recomienda la administración simultánea de atazanavir con ATRIPLA®. Se desconoce el efecto combinado de EFV más TDF sobre las concentraciones plasmáticas de atazanavir. No hay información suficiente para respaldar las recomendaciones de posología del atazanavir o de la asociación de atazanavir y ritonavir en asociación con ATRIPLA®.

Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
Inhibidor de la proteasa: fosamprenavir cálcico	↓ amprenavir	Fosamprenavir (no reforzado): No se han establecido las dosis adecuadas de fosamprenavir y ATRIPLA® en lo que respecta a la inocuidad y la eficacia. Fosamprenavir/ritonavir: Si ATRIPLA® se administra con la asociación de fosamprenavir y ritonavir una vez al día, se recomiendan 100 mg/día (300 mg en total) adicionales de ritonavir. No se requiere ningún cambio de la dosis de ritonavir si ATRIPLA® se administra con fosamprenavir más ritonavir dos veces al día.
Inhibidor de la proteasa: indinavir	↓ indinavir	Se desconoce la dosis óptima de indinavir, administrado en asociación con EFV. El aumento de la dosis de indinavir a 1000 mg cada ocho horas no compensa el aumento del metabolismo del indinavir debido al EFV.
Inhibidor de la proteasa: darunavir/ritonavir	↑ tenofovir	Se debe supervisar a los pacientes que reciban ATRIPLA® de forma concomitante con darunavir reforzado con ritonavir para detectar reacciones adversas asociadas con el TDF. Debe suspenderse el uso de ATRIPLA® en los pacientes que presenten reacciones adversas asociadas con el TDF.
lopinavir/ritonavir	↓ lopinavir ↑ tenofovir	No administrar lopinavir/ritonavir una vez al día. Se recomienda aumentar la dosis de lopinavir/ritonavir para todos los pacientes cuando se administra concomitantemente con EFV. Se debe consultar la ficha técnica completa de lopinavir/ritonavir para obtener orientación sobre la administración concomitante con EFV o pautas que contengan tenofovir como, por ejemplo, ATRIPLA®. Se debe vigilar la ocurrencia de reacciones adversas asociadas al tenofovir en los pacientes. Debe suspenderse el uso de ATRIPLA® en los pacientes que presenten reacciones adversas asociadas al TDF.
Inhibidor de la proteasa: ritonavir	↑ ritonavir ↑ efavirenz	Al administrar 500 mg de ritonavir cada 12 horas simultáneamente con 600 mg de EFV una vez al día, la asociación guardó relación con una frecuencia más alta de reacciones adversas clínicas (p. ej., mareos, náuseas, parestesia) y anomalías de laboratorio (aumento de las enzimas hepáticas). Se recomienda la vigilancia de las enzimas hepáticas si ATRIPLA® se usa en asociación con ritonavir.
Inhibidor de la proteasa: saquinavir	↓ saquinavir	No se han establecido las dosis adecuadas para la asociación de EFV y saquinavir/ritonavir con respecto a su seguridad y eficacia.
Antagonista del correceptor CCR5: maraviroc	↓ maraviroc	Se debe consultar la ficha técnica completa de maraviroc para obtener orientación sobre la administración concomitante con ATRIPLA®.

Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
INNRT: didanosina	↑ didanosina	Se debe supervisar minuciosamente a los pacientes que reciban ATRIPLA® y didanosina, a fin de detectar reacciones adversas asociadas a la didanosina. Debe suspenderse el uso de didanosina en los pacientes que presenten reacciones adversas asociadas con la didanosina. En concentraciones más altas, la didanosina podría potenciar las reacciones adversas asociadas con la didanosina, como pancreatitis y neuropatía. Se ha observado supresión de los recuentos de linfocitos CD4+ en los pacientes que recibieron TDF con 400 mg diarios de didanosina. En los pacientes que pesan más de 60 kg, la dosis de didanosina se reduce a 250 mg cuando se coadministra con ATRIPLA®. Cuando se coadministran, ATRIPLA® y Videx EC pueden tomarse en ayunas o con una comida ligera (menos de 400 kcal, 20 % de grasas).
INNRT: Otros INNRT	↑ o ↓ efavirenz y/o INNRT	La combinación de dos INNRT no ha demostrado ser beneficiosa. ATRIPLA® contiene EFV y no debe administrarse concomitantemente con otros INNRT.
Inhibidor de la transferencia de las cadenas de la integrasa: raltegravir	↓ raltegravir	No se ha evaluado directamente la significancia clínica de esta interacción.
Antivirales para la hepatitis C		
boceprevir	↓ boceprevir	Las concentraciones mínimas plasmáticas del boceprevir disminuyeron cuando boceprevir se administró concomitantemente con EFV, lo que causó una pérdida del efecto terapéutico. Debe evitarse esta asociación.
elbasvir/grazoprevir	↓ elbasvir ↓ grazoprevir	La coadministración de ATRIPLA® con elbasvir/grazoprevir está contraindicada [véase <i>Contraindicaciones (6)</i>] porque puede provocar una pérdida de la respuesta virológica al elbasvir/grazoprevir.
glecaprevir/ pibrentasvir	↓ pibrentasvir ↓ glecaprevir	No se recomienda la coadministración de ATRIPLA® porque puede provocar una reducción en el efecto terapéutico del pibrentasvir/glecaprevir.
ledipasvir/sofosbuvir	↑ tenofovir	Los pacientes que reciban ATRIPLA® y (ledipasvir/sofosbuvir) de forma concomitante deben permanecer bajo supervisión para detectar reacciones adversas asociadas con el tenofovir DF.
simeprevir	↓ simeprevir ↔ efavirenz	La administración concomitante de simeprevir con EFV no se recomienda dado que puede provocar la pérdida del efecto terapéutico del simeprevir.
sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	↑ tenofovir ↓ velpatasvir ↓ voxilaprevir	La administración concomitante de productos que contienen EFV y (sofosbuvir/velpatasvir) o (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) no se recomienda.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT


Néstor Mangano
Co-Director Técnico
Má. N° 11.880
Página 26 de 51
Página 84 de 157

Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
<i>Otros fármacos</i>		
Anticoagulante: warfarina	↑ o ↓ warfarina	Posible aumento o disminución de las concentraciones plasmáticas y los efectos por el EFV.
Anticonvulsivos: carbamazepina	↓ carbamazepina ↓ efavirenz	No hay datos suficientes para hacer una recomendación de dosis de ATRIPLA®. Deberá emplearse un tratamiento anticonvulsivo diferente.
fenitoína fenobarbital	↓ anticonvulsivo ↓ efavirenz	Posibilidad de disminución de las concentraciones plasmáticas del anticonvulsivo, del EFV o de ambos; debe efectuarse una vigilancia periódica de las concentraciones plasmáticas del anticonvulsivo.
Antidepresivos: bupropión	↓ bupropión	Se cree que el efecto del EFV sobre la exposición del bupropión se debe a la inducción del metabolismo del bupropión. Los aumentos de la dosis de bupropión deben guiarse por la respuesta clínica, aunque no se debe superar su dosis máxima recomendada.
sertralina	↓ sertralina	Los aumentos de la dosis de sertralina deben guiarse por la respuesta clínica.
Antimicóticos: itraconazol	↓ itraconazol	Como no puede hacerse ninguna recomendación de la dosis de itraconazol, debe plantearse un tratamiento antimicótico diferente.
ketoconazol	↓ hidroxí- itraconazol	No se han efectuado estudios de interacción farmacológica con ATRIPLA® y el ketoconazol. El efavirenz tiene la posibilidad de reducir las concentraciones plasmáticas de ketoconazol.
posaconazol	↓ posaconazol	Se debe evitar el uso concomitante, a menos que el beneficio supere los riesgos.
voriconazol	↓ voriconazol ↑ efavirenz	La coadministración de ATRIPLA® con voriconazol está contraindicada [véase <i>Contraindicaciones (6)</i>] porque puede provocar una reducción en el efecto terapéutico del voriconazol e incrementar el riesgo de reacciones adversas asociadas con el EFV.
Antiinfecciosos: claritromicina	↓ claritromicina ↑ metabolito 14-OH	Considerar alternativas a los antibióticos macrólidos debido al riesgo de prolongación del intervalo QT.
Antimicobacterianos: rifabutina	↓ rifabutina	Aumentar la dosis diaria de rifabutina en un 50 %. Debe valorarse la duplicación de la dosis de rifabutina en las pautas en las que se administra este fármaco dos o tres veces por semana.
rifampicina	↓ efavirenz	Si ATRIPLA® se administra concomitantemente con rifampicina a los pacientes con un peso corporal superior o igual a 50 kg, se recomienda una dosis adicional de EFV de 200 mg/día.

Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
Antipalúdicos: arteméter/ lumefantrina atovucona/proguanil	↓ arteméter ↓ dihidroartemisinina ↓ lumefantrina ↓ atovucona ↓ proguanil	Considere alternativas al arteméter/lumefantrina debido al riesgo de prolongación del intervalo QT [véase Advertencias y precauciones (7.1.4)]. No se recomienda la administración concomitante de atovucona/proguanil con ATRIPLA®.
Bloqueantes de los canales de calcio: diltiazem	↓ diltiazem ↓ desacetildiltiazem ↓ N-monodesmetildiltiazem	Los ajustes de la dosis de diltiazem deben guiarse por la respuesta clínica (consúltese la ficha técnica completa del diltiazem). No es necesario ningún ajuste de la dosis de ATRIPLA® si se administra concomitantemente con diltiazem.
Otros P. ej., felodipina nicardipina nifedipina verapamilo	↓ bloqueante de los canales de calcio	No se dispone de información sobre las posibles interacciones del EFV con otros bloqueantes de los canales de calcio que son sustratos de CYP3A. Existe la posibilidad de disminución de las concentraciones plasmáticas del bloqueante de los canales de calcio. Los ajustes de la dosis deben guiarse por la respuesta clínica (consúltese la ficha técnica completa del bloqueante de los canales de calcio).
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: atorvastatina pravastatina simvastatina	↓ atorvastatina ↓ pravastatina ↓ simvastatina	Disminución de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, pravastatina y simvastatina con EFV. Debe consultarse la ficha técnica completa del inhibidor de la HMG-CoA reductasa para tener una orientación sobre la individualización de la dosis.
Anticonceptivos hormonales: Por vía oral: etinilestradiol/ norgestimato Por implante: etonogestrel	↓ metabolitos activos del norgestimato ↓ etonogestrel	Debe usarse un método anticonceptivo de barrera fiable además de los anticonceptivos hormonales. El efavirenz no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones de etinilestradiol; sin embargo, las concentraciones de progestágenos (norelgestromina y levonorgestrel) estuvieron marcadamente disminuidas. No se observó ningún efecto del etinilestradiol/norgestimato sobre las concentraciones plasmáticas de EFV. Debe usarse un método anticonceptivo de barrera fiable además de los anticonceptivos hormonales. Puede esperarse una disminución de la exposición al etonogestrel. Ha habido informes posteriores a la comercialización de fracaso anticonceptivo con el etonogestrel en pacientes expuestas al EFV.

Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
Inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y otros metabolizados por el CYP3A	↓ inmunosupresor	Puede esperarse una disminución de la exposición al inmunosupresor a causa de la inducción del CYP3A por el EFV. No se prevé que estos inmunosupresores afecten la exposición al EFV. Puede ser necesario ajustar la dosis del inmunosupresor. Se recomienda una vigilancia rigurosa de las concentraciones del inmunosupresor por lo menos durante dos semanas (hasta que se alcancen concentraciones estables) al iniciar o interrumpir el tratamiento con ATRIPLA®.
Analgésicos narcóticos: metadona	↓ metadona	La administración concomitante de EFV en pacientes infectados por el VIH-1 con antecedentes de consumo de drogas inyectables produjo signos de abstinencia de los opiáceos. La dosis de metadona aumentó una media del 22 % para aliviar los síntomas de abstinencia. Se deben vigilar los signos de abstinencia en los pacientes y se debe aumentar la dosis de metadona, según se precise para aliviar los síntomas de abstinencia.

a. Esta tabla no es exhaustiva.

7.2.4 Interferencia de efavirenz con los análisis

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

7.3 Toxicología no clínica

7.3.1 Carcinogénesis, mutagénesis, trastorno de la fertilidad

Efavirenz: Se realizaron estudios de carcinogénesis a largo plazo con EFV en ratones y ratas. Se administraron a los ratones dosis de 0, 25, 75, 150 o 300 mg/kg al día durante dos años. Las incidencias de adenomas y carcinomas hepatocelulares, y de adenomas alveolares o bronquiolares del pulmón aumentaron con respecto a los valores de referencia en las hembras. En los ratones macho no se observó ningún aumento de la incidencia de tumores con respecto a los valores de referencia. En los estudios en los que las ratas recibieron EFV en dosis de 0, 25, 50 o 100 mg/kg al día durante dos años, no se observó ningún aumento de la incidencia de tumores con respecto a los valores de referencia. La exposición sistémica (según el AUC) en los ratones fue de aproximadamente 1,7 veces la de los seres humanos que recibieron la dosis de 600 mg/día. La exposición en las ratas fue inferior a la de los seres humanos. Se desconoce el mecanismo del potencial carcinógeno. Sin embargo, en análisis de toxicología genética, el EFV no mostró indicios de actividad mutágena ni clastogénica en un grupo de estudios *in vitro* e *in vivo*. Estos consistieron en análisis de mutación bacteriana en *S. typhimurium* y *E. coli*, análisis de mutación en mamíferos en las células de ovario de hámster chino, análisis de aberración cromosómica en los linfocitos humanos de sangre periférica o en células de ovario de hámster chino, y análisis de micronúcleos en la médula ósea de ratón *in vivo*. Dada la ausencia de actividad genotóxica del EFV, se desconoce la pertinencia para los seres humanos de las neoplasias en los ratones tratados con EFV.

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

Emtricitabina: En estudios de carcinogénesis a largo plazo con FTC, no se observó ningún aumento de la incidencia tumoral relacionado con el fármaco en ratones que recibieron dosis de hasta 750 mg/kg al día (26 veces la exposición sistémica en los seres humanos con la dosis terapéutica de 200 mg/día) ni en ratas, con dosis de hasta 600 mg/día (31 veces la exposición sistémica en los seres humanos con la dosis terapéutica).

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

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

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


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


No hubo efectos en la fertilidad, la capacidad de apareamiento ni el desarrollo embrionario temprano cuando se administró TDF a ratas macho, con una dosis equivalente a 10 veces la dosis en los seres humanos, de acuerdo con las comparaciones de la superficie corporal en los 28 días previos al apareamiento, y a ratas hembra desde los 15 días previos al apareamiento hasta el día 7 de gestación. Sin embargo, hubo una alteración del ciclo estral en las ratas hembra.

7.3.2 Toxicología o farmacología en animales

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

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


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Página 188 de 154

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

7.4 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

7.4.1 Embarazo

Registro de embarazos con antirretrovirales

Existe un registro de exposiciones durante el embarazo para seguir de cerca los desenlaces de los embarazos en las pacientes adultas y adolescentes expuestas a ATRIPLA® durante el embarazo. Se recomienda a los médicos que registren a las pacientes en el sitio web: www.apregistry.com, o que lo comuniquen llamando al +54 11 4858 9000 (extensión 229) o enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com.


Resumen de los riesgos

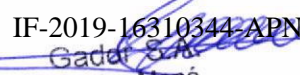
Hay informes de casos retrospectivos sobre defectos del tubo neural en bebés cuyas madres estuvieron expuestas a regímenes que contienen EFV durante el primer trimestre del embarazo. Los datos prospectivos de los embarazos incluidos en el registro de embarazos expuestos a antirretrovirales (*Antiretroviral Pregnancy Registry, APR*) no son suficientes para evaluar de manera adecuada este riesgo. Si bien no se ha establecido una relación causal entre la exposición al EFV durante el primer trimestre y los defectos del tubo neural, se han observado malformaciones similares en estudios realizados en monos tratados con dosis similares a la dosis para seres humanos (véase *Datos*). Asimismo, se produjeron toxicidades fetales y embrionarias en las ratas tratadas con una dosis 10 veces inferior a la exposición humana generada con la dosis clínica recomendada para seres humanos (DRH) de EFV. Debido al posible riesgo de defectos del tubo neural, no se recomienda el uso de EFV durante el primer trimestre del embarazo. Debe evitarse el embarazo mientras se utiliza ATRIPLA® y durante 12 semanas después de suspender el tratamiento. Se debe informar a las pacientes embarazadas acerca del posible riesgo para un feto.

Los datos disponibles en el APR no muestran un incremento en el riesgo general de defectos congénitos importantes para el EFV, la FTC o el TDF, en comparación con la tasa prevalente para los defectos congénitos importantes del 2,7 % en una población estadounidense de referencia estudiada en el Programa de Defectos Congénitos del Área Metropolitana de Atlanta (*Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program, MACDP*) (véase *Datos*).

La tasa de abortos espontáneos no se notifica en el APR. La tasa prevalente estimada de abortos espontáneos en los embarazos clínicamente confirmados en la población general estadounidense es del 15-20 %. Se desconoce el riesgo prevalente de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población destinataria de la indicación. El APR emplea el MACDP como la población estadounidense de referencia para los defectos congénitos en la población general. El MACDP evalúa a las madres y a los bebés pertenecientes a una región geográfica limitada, y no incluye los desenlaces de los nacimientos que se producen con menos de 20 semanas de gestación.

En los estudios de reproducción en animales, no se observaron efectos adversos en el desarrollo al administrar FTC y TDF por separado en dosis/exposiciones ≥ 60 (FTC), ≥ 14 (TDF) y 2,7 (tenofovir) veces mayores que las observadas con la DRH de ATRIPLA® (véase *Datos*).


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Página 31 de 51
Página 89 de 154

Datos

Datos en seres humanos

Efavirenz: Hay informes retrospectivos posteriores a la comercialización acerca de hallazgos que concuerdan con defectos del tubo neural, entre los que se incluyen meningocele; todos los casos se produjeron en bebés cuyas madres habían estado expuestas a regímenes que contienen EFV durante el primer trimestre.

De acuerdo con los informes prospectivos procedentes del APR acerca de 1217 exposiciones a regímenes que contienen EFV durante el embarazo que resultaron en nacimientos con vida (que abarcan más de 1023 nacimientos con vida expuestos en el primer trimestre y 194 casos expuestos en el segundo/tercer trimestre), no se incrementó la incidencia general de defectos congénitos al administrar EFV, en comparación con la tasa prevalente de defectos congénitos del 2,7 % en la población estadounidense de referencia correspondiente al MACDP. La prevalencia de defectos congénitos en los nacimientos con vida fue del 2,3 % (IC del 95 %: 1,5 % al 3,5 %) tras la exposición a regímenes que contienen EFV durante el primer trimestre, y del 1,5 % (IC del 95 %: 0,3 % al 4,5 %) tras la exposición a dichos regímenes terapéuticos durante el segundo/tercer trimestre. Una de estas anomalías notificadas prospectivamente con la exposición en el primer trimestre fue una anomalía congénita del tubo neural. También se notificó prospectivamente un solo caso de anoftalmia con la exposición en el primer trimestre a EFV. Este caso incluyó también hendiduras faciales oblicuas graves y banda amniótica, que tienen una asociación conocida con la anoftalmia.

Emtricitabina: De acuerdo con los informes prospectivos procedentes del APR acerca de 4005 exposiciones a regímenes que contienen FTC durante el embarazo que resultaron en nacimientos con vida (que abarcan 2785 casos expuestos en el primer trimestre y 1220 casos expuestos en el segundo/tercer trimestre), no se incrementó la incidencia general de defectos congénitos importantes al administrar FTC, en comparación con la tasa prevalente de defectos congénitos del 2,7 % en la población estadounidense de referencia correspondiente al MACDP. La prevalencia de defectos congénitos en los nacimientos con vida fue del 2,4 % (IC del 95 %: 1,9 % al 3,1 %) tras la exposición a regímenes que contienen FTC durante el primer trimestre, y del 2,3 % (IC del 95 %: 1,5 % al 3,3 %) tras la exposición a dichos regímenes terapéuticos durante el segundo/tercer trimestre.

Tenofovir DF: De acuerdo con los informes prospectivos procedentes del APR acerca de 5105 exposiciones a regímenes que contienen TDF durante el embarazo que resultaron en nacimientos con vida (que abarcan 3535 casos expuestos en el primer trimestre y 1570 casos expuestos en el segundo/tercer trimestre), no se incrementó la incidencia general de defectos congénitos importantes al administrar TDF, en comparación con la tasa prevalente de defectos congénitos del 2,7 % en la población estadounidense de referencia correspondiente al MACDP. La prevalencia de defectos congénitos en los nacimientos con vida fue del 2,3 % (IC del 95 %: 1,8 % al 2,9 %) tras la exposición a regímenes que contienen TDF durante el primer trimestre, y del 2,2 % (IC del 95 %: 1,6 % al 3,1 %) tras la exposición a dichos regímenes terapéuticos durante el segundo/tercer trimestre.

Datos en animales

Efavirenz: Los efectos del EFV en el desarrollo embrionario se han analizado en tres especies no clínicas (macacos de Java, ratas y conejos). En los monos, se administraron 60 mg/kg/día de EFV a las hembras preñadas durante la gestación (días 20 a 150 de gestación). Las exposiciones farmacológicas sistémicas maternas (AUC) fueron 1,3 veces la exposición generada con la DRH, con concentraciones farmacológicas venosas umbilicales fetales de aproximadamente 0,7 veces los valores maternos. Tres de los 20 fetos/crías presentaron una o más malformaciones; no hubo ningún feto o cría con malformaciones nacido de madres procedentes del grupo de placebo. Las malformaciones que se produjeron

en estos tres fetos de mono incluyeron anencefalia y anoftalmia unilateral en un feto, microftalmia en el segundo feto y hendidura del paladar en el tercer feto. No se estableció ninguna NOAEL (dosis máxima sin efecto adverso observado) para este estudio porque únicamente se evaluó una dosis. En las ratas, se administró EFV durante la organogénesis (días 7 a 18 de la gestación) o desde el día 7 de la gestación hasta el día 21 de lactación con dosis de 50, 100 o 200 mg/kg/día. La administración de 200 mg/kg/día en ratas se asoció a un aumento en la incidencia de reabsorciones precoces, y las dosis de 100 mg/kg/día o superiores se asociaron a mortalidad neonatal precoz. El AUC en la NOAEL (50 mg/kg/día) en este estudio de ratas fue 0,1 veces la de los seres humanos con la DRH. La concentración farmacológica en la leche el día 10 de la lactación fue aproximadamente 8 veces superior a la del plasma materno. En conejas preñadas, el EFV no fue ni embriofetal ni teratogénico cuando se administró en dosis de 25, 50 y 75 mg/kg/día durante el periodo de la organogénesis (días 6 a 18 de la gestación). El AUC en la NOAEL (75 mg/kg/día) en los conejos fue 0,4 veces la de los humanos con la DRH.

Emtricitabina: Se administró FTC por vía oral a ratonas preñadas (en dosis de 0, 250, 500 o 1000 mg/kg/día) y a conejas preñadas (en dosis de 0, 100, 300 o 1000 mg/kg/día) durante la organogénesis (los días 6 a 15 y los días 7 a 19 de gestación, respectivamente). No se observaron efectos toxicológicos significativos en los estudios de toxicidad embriofetal realizados con la FTC en ratones con exposiciones (AUC) aproximadamente 60 veces más altas ni en conejos con exposiciones aproximadamente 120 veces más altas que las exposiciones humanas a la DRH. En un estudio sobre el desarrollo prenatal/posnatal en ratones, se administró FTC por vía oral en dosis de hasta 1000 mg/kg/día; no se observaron efectos adversos significativos directamente relacionados con el fármaco en las crías expuestas a diario desde antes del nacimiento (exposición intrauterina) hasta la madurez sexual, con exposiciones diarias (AUC) aproximadamente 60 veces más altas que las exposiciones humanas a la DRH.

Tenofovir DF: Se administró TDF por vía oral a ratas preñadas (en dosis de 0, 50, 150 o 450 mg/kg/día) y a conejas preñadas (en dosis de 0, 30, 100 o 300 mg/kg/día) durante la organogénesis (los días 7 a 17 y los días 6 a 18 de gestación, respectivamente). No se observaron efectos toxicológicos significativos en los estudios de toxicidad embriofetal realizados con el TDF en ratas tratadas con dosis hasta 14 veces superiores a la DRH sobre la base de comparaciones de la superficie corporal, ni en conejos tratados con dosis hasta 19 veces superiores a la DRH sobre la base de comparaciones de la superficie corporal. En un estudio sobre el desarrollo prenatal/posnatal en ratas, se administró TDF por vía oral hasta finalizar la lactancia en dosis de hasta 600 mg/kg/día; no se observaron efectos adversos en las crías tras exposiciones al tenofovir aproximadamente 2,7 veces más altas que las exposiciones humanas a la DRH.

7.4.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

Se recomienda que las madres infectadas por el VIH-1 no amamenten a sus hijos a fin de evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH-1.

De acuerdo con una cantidad limitada de datos publicados, se ha demostrado que el EFV, la FTC y el tenofovir están presentes en la leche materna humana.

No se sabe si los componentes de ATRIPLA® afectan la producción de leche o si provocan efectos en el bebé amamantado. Se debe indicar a las madres que no amamenten si están recibiendo ATRIPLA®, debido a la posibilidad de: (1) transmisión del VIH (en lactantes VIH-negativos); (2) desarrollo de resistencia viral (en lactantes VIH-positivos); y (3) reacciones adversas en el bebé amamantado, similares a las observadas en los adultos.

7.4.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Página 91 de 154

Prueba de embarazo

Antes de iniciar el tratamiento con ATRIPLA[®], las pacientes adultas y adolescentes con capacidad de concebir deben realizarse una prueba de embarazo debido al posible riesgo de defectos del tubo neural [véase *Uso en poblaciones específicas (7.4.1)*].

Métodos anticonceptivos

Se debe indicar a las pacientes adultas y adolescentes con capacidad de concebir que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ATRIPLA[®] y durante 12 semanas después de suspender el uso de ATRIPLA[®] debido a la prolongada vida media del EFV, un componente de ATRIPLA[®]. Es posible que la eficacia de los métodos anticonceptivos hormonales que contienen progesterona se vea reducida. Siempre debe emplearse un método anticonceptivo de barrera en combinación con otros métodos anticonceptivos [véase *Interacciones farmacológicas (7.2.1, 7.2.3)*].

7.4.4 Uso pediátrico

Se establecieron la eficacia y la seguridad de ATRIPLA[®] como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes pediátricos con un peso corporal superior o igual a 40 kg [véase *Posología y administración (4.2)*]. El uso de ATRIPLA[®] en este grupo etario está respaldado por estudios adecuados y bien controlados de ATRIPLA[®] en adultos infectados por el VIH-1, además de los datos obtenidos en estudios pediátricos efectuados con los componentes individuales de ATRIPLA[®] (EFV, FTC y TDF).

ATRIPLA[®] debe administrarse solamente a pacientes pediátricos con un peso corporal superior o igual a 40 kg. Debido a que ATRIPLA[®] es un comprimido de asociación en dosis fijas, la dosis de ATRIPLA[®] no puede ajustarse para pacientes de menor peso [véanse *Advertencias y precauciones (7.1.2, 7.1.9)*, *Reacciones adversas (9.1)*, y *Farmacología clínica (3.2.3)*].

7.4.5 Uso geriátrico


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

7.4.6 Disfunción renal


Dado que ATRIPLA[®] es una asociación en dosis fijas que no pueden ajustarse, no se recomienda su uso de en pacientes con disfunción renal moderada o grave (depuración de creatinina estimada inferior a 50 ml/min) [véanse *Posología y administración (4.3)*, *Advertencias y precauciones (7.1.7)*].

7.4.7 Disfunción hepática

ATRIPLA[®] no está recomendado para pacientes con disfunción hepática moderada o grave porque no hay datos suficientes para determinar una dosis adecuada. Los pacientes con disfunción hepática leve pueden recibir tratamiento con ATRIPLA[®] a la dosis aprobada. Debido al extenso metabolismo del EFV mediado por el citocromo P450 y a la limitada experiencia clínica en los pacientes con disfunción hepática, debe tenerse precaución al administrar ATRIPLA[®] a estos pacientes [véanse *Posología y administración (4.4)*, *Advertencias y precauciones (7.1.3)*, y *Farmacología clínica (3.2.3)*].


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT


Gator S.A.
Néstor Manó
Sector Técnico
Mat. N° 11.889
Página 34 de 51

8. ESTUDIOS CLÍNICOS

El estudio clínico 934 (NCT00112047) respalda el uso de los comprimidos de ATRIPLA® en los pacientes infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo con antirretrovirales.

En el estudio clínico 073 (NCT00365612) se presenta la experiencia clínica en pacientes con supresión virológica estable y sin antecedentes de fracaso virológico que cambiaron su tratamiento vigente en ese entonces por ATRIPLA®. En los pacientes con tratamiento previo con antirretrovirales, el uso de los comprimidos de ATRIPLA® también puede plantearse en aquellos con cepas del VIH-1 que se espera que sean sensibles a los componentes de ATRIPLA®, según la evaluación de la historia de tratamientos recibidos o mediante pruebas genotípicas o fenotípicas [véase *Microbiología (3.2.4)*].

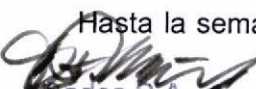
Estudio 934: Se notifican los datos obtenidos hasta la semana 144 en el estudio 934, un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y con control activo, en el que se comparó FTC + TDF en asociación con EFV, frente a la asociación en dosis fijas de zidovudina y lamivudina en asociación con EFV, en 511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

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

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

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

Hasta la semana 48, el 84 % de los pacientes del grupo tratado con FTC + TDF y el 73 %


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889
Página 35 de 51
Página 93 de 154

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

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

Estudio 073: El estudio 073 fue un estudio clínico abierto y con asignación aleatoria, de 48 semanas de duración, en pacientes con supresión virológica estable que recibían tratamiento antirretroviral asociado, que incluía al menos dos INRT administrados en asociación con un inhibidor de la proteasa (con o sin ritonavir) o un INNRT. Para poder inscribirse en dicho estudio, los pacientes debían haber presentado un ARN del VIH <200 copias/ml con su tratamiento antirretroviral vigente en ese momento durante por lo menos 12 semanas antes de la entrada en el estudio, sin sustituciones conocidas del VIH-1 que confiriesen resistencia a los componentes de ATRIPLA[®] ni antecedentes de fracaso virológico.

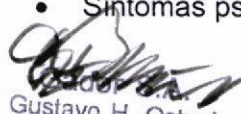
El estudio comparó la eficacia de cambiar a un tratamiento con ATRIPLA[®] o de continuar con la pauta antirretroviral original. Se asignó aleatoriamente a los pacientes, en una proporción de 2:1, para cambiar a ATRIPLA[®] (N = 203) o continuar en su pauta original (N = 97). Los pacientes tenían una media de edad de 43 años (intervalo de 22 a 73 años); el 88 % era varón, el 68 % era de raza blanca, el 29 % era de raza negra o afroamericana, y el 3 % de otras razas. Al inicio, la mediana del recuento de linfocitos CD4⁺ fue de 516 linfocitos/mm³ y el 96 % tenía ARN del VIH-1 <50 copias/ml. La mediana del tiempo desde el inicio del tratamiento antirretroviral fue de tres años, y el 88 % de los pacientes estaba recibiendo su primera pauta antirretroviral al momento de su entrada al estudio.

En la semana 48, el 89 % de los pacientes que cambiaron a ATRIPLA[®] mantuvieron <200 copias de ARN del VIH/ml, y el 87 % de los pacientes, <50 copias de ARN del VIH/ml, en comparación con el 88 % y el 85 %, respectivamente, que continuaron en su pauta original; esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En ninguno de los grupos de tratamiento se observó ningún cambio en los recuentos de linfocitos CD4⁺ entre el inicio y la semana 48.

9. REACCIONES ADVERSAS

En otras secciones de la ficha técnica se tratan las siguientes reacciones adversas:

- Exacerbaciones agudas y graves de la hepatitis B en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB [véase *Advertencias y precauciones (7.1.1)*].
- Erupción cutánea [véase *Advertencias y precauciones (7.1.2)*].
- Hepatotoxicidad [véase *Advertencias y precauciones (7.1.3)*].
- Síntomas psiquiátricos [véase *Advertencias y precauciones (7.1.5)*].


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT
Gustavo H. Ostuni
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889
Página 36 de 51
Página 94 de 154

- Síntomas del sistema nervioso [véase Advertencias y precauciones (7.1.6)].
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal [véase Advertencias y precauciones (7.1.7)].
- Toxicidad embriofetal [véase Advertencias y precauciones (7.1.8)].
- Pérdida de masa ósea y defectos de mineralización [véase Advertencias y precauciones (7.1.9)].
- Convulsiones [véase Advertencias y precauciones (7.1.10)].
- Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis [véase Advertencias y precauciones (7.1.11)].
- Síndrome de reconstitución inmunitaria [véase Advertencias y precauciones (7.1.12)].
- Redistribución de Grasa [véase Advertencias y precauciones (7.1.13)].

9.1 EXPERIENCIA DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Estudios clínicos en pacientes adultos

El estudio 934 fue un estudio de diseño abierto y controlado con fármaco activo, en el que 511 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo recibieron FTC + TDF administrados en asociación con EFV (N = 257), o la asociación de zidovudina (AZT) y lamivudina (3TC), en asociación con EFV (N = 254).

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

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

	FTC + TDF + EFV ^b	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254
Fatiga	9 %	8 %
Depresión	9 %	7 %
Náuseas	9 %	7 %
Diarrea	9 %	5 %
Mareos	8 %	7 %
Infecciones de las vías respiratorias superiores	8 %	5 %
Sinusitis	8 %	4 %
Erupciones ^c	7 %	9 %
Cefalea	6 %	5 %
Insomnio	5 %	7 %

	FTC + TDF + EFV ^b	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254
Ansiedad	5 %	4 %
Nasofaringitis	5 %	3 %
Vómitos	2 %	5 %

- Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los acontecimientos adversos que aparecen con el tratamiento, con independencia de la relación con el fármaco del estudio.
- Desde la semana 96 hasta la semana 144 del estudio, los pacientes recibieron FTC/TDF administrado en asociación con EFV, en lugar de FTC + TDF con EFV.
- Las erupciones consisten en erupciones cutáneas, erupciones exfoliativas, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapulosa, erupción prurítica y erupción vesicular.

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

Efavirenz, emtricitabina o TDF

Además de las reacciones adversas observadas en los estudios 934 y 073, se observaron las siguientes reacciones adversas en los estudios clínicos de EFV, FTC o TDF en asociación con otros antirretrovirales.

Efavirenz: Las reacciones adversas más significativas observadas en los pacientes tratados con EFV son los síntomas del sistema nervioso [véase *Advertencias y precauciones (7.1.6)*], los síntomas psiquiátricos [véase *Advertencias y precauciones (7.1.5)*] y las erupciones cutáneas [véase *Advertencias y precauciones (7.1.2)*].

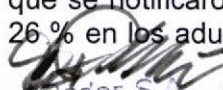
Las reacciones adversas seleccionadas de intensidad moderada a grave observadas en un 2 % o más de los pacientes tratados con EFV en dos estudios clínicos controlados fueron dolor, alteración de la concentración, sueños anormales, somnolencia, anorexia, dispepsia, dolor abdominal, nerviosismo y prurito.

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


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

Estudios clínicos en pacientes pediátricos

Efavirenz: La evaluación de las reacciones adversas se basa en tres estudios clínicos pediátricos en 182 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 que recibieron EFV en asociación con otros antirretrovirales durante una mediana de 123 semanas. Por lo general, el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas en estos tres estudios fueron parecidos a los observados en los pacientes adultos, salvo por una mayor incidencia de las erupciones, que se notificaron en el 32 % (59/182) de los pacientes pediátricos, en comparación con el 26 % en los adultos; así como una mayor frecuencia de erupciones de grado 3 o 4, que se


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Néstor Mano
Co-Director Técnico
Página 38 de 51
Página 06 de 54

notificaron en el 3 % (6/182) de los pacientes pediátricos, en comparación con el 0,9 % en los adultos [véase *Advertencias y precauciones* (7.1.2)].

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

Tenofovir DF: En un estudio clínico pediátrico realizado en pacientes de 12 a menos de 18 años de edad, las reacciones adversas observadas en los pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con TDF (N = 81) fueron coherentes con las reacciones observadas en los estudios clínicos realizados con TDF en adultos [véase *Advertencias y precauciones* (7.1.9)].

Anomalías de laboratorio

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

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

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

a. Desde la semana 96 hasta la semana 144 del estudio, los pacientes recibieron FTC/TDF en asociación con EFV, en lugar de FTC + TDF con EFV.

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

Reacciones adversas hepáticas: En el estudio 934, 19 pacientes tratados con EFV, FTC y TDF, y 20 pacientes tratados con EFV y una asociación de dosis fijas de zidovudina y lamivudina fueron positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B o para los anticuerpos de la hepatitis C. De estos pacientes con infección concomitante, un paciente (1/19) del grupo tratado con EFV, FTC y TDF presentó aumentos de las transaminasas de más de cinco veces el valor del LSN hasta las 144 semanas. En el grupo que recibió la

asociación de dosis fijas de zidovudina y lamivudina, dos pacientes (2/20) presentaron aumentos de las transaminasas de más de cinco veces el LSN hasta las 144 semanas. Ningún paciente con infección concomitante por el VHB, el VHC o por ambos abandonó el estudio debido a trastornos hepatobiliares [véase Advertencias y precauciones (7.1.3)].

9.2 EXPERIENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN

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

Efavirenz:

Trastornos cardíacos

Palpitaciones.

Trastornos del oído y del laberinto

Tinnitus, vértigo.

Trastornos endocrinos

Ginecomastia.

Trastornos oculares

Anomalías de la visión.

Trastornos digestivos

Estreñimiento, malabsorción.

Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración

Astenia.

Trastornos hepatobiliares

Aumento de las enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, hepatitis.


Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones alérgicas.


Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Redistribución o acumulación de la grasa corporal [véase Advertencias y precauciones (7.1.13)].

Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT


Gadaf S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Página 40 de 51
Página 98 de 154

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Artralgia, mialgia, miopatía.

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos psiquiátricos

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

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

Tenofovir DF:

Trastornos del sistema inmunitario

Reacción alérgica, incluido el angioedema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea.

Trastornos digestivos

Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal.

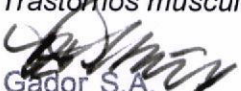
Trastornos hepatobiliares

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 19.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Néstor Manó
Director Técnico
Mat. N° 11.859
Página 41 de 51
Página 99 de 154

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

Trastornos renales y urinarios

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

Trastornos generales y afección en el lugar de la administración

Astenia.

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

Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas:

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

10. SOBREDOSIFICACIÓN

Si se produce una sobredosis, se debe vigilar la presencia de signos de toxicidad en el paciente, y se debe aplicar el tratamiento de apoyo habitual según sea necesario. Puede administrarse carbón activado para ayudar a la eliminación del EFV no absorbido. La hemodiálisis puede eliminar la FTC y el TDF (consúltese la información detallada a continuación), pero es improbable que elimine significativamente el EFV de la sangre.

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

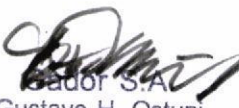
Emtricitabina: El tratamiento de hemodiálisis elimina aproximadamente el 30 % de la dosis de FTC durante un periodo de diálisis de tres horas, que comienza en un plazo de 1,5 horas a partir de la administración de FTC (velocidad de flujo sanguíneo de 400 ml/min y velocidad de flujo del dializado de 600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


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

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

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

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


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Página 100 de 154

Página 42 de 51

Optativamente otros centros de intoxicaciones”.

PRESENTACIÓN

Fascos con 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

ATRIPLA® es una marca registrada de Gilead Sciences, Inc. o de sus compañías relacionadas. .

©2018 Gilead Sciences, LLC. Todos los derechos reservados.

AR-OCT18-US-JUL18

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

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Elaborado en: Patheon Inc 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canadá y/o Takeda GmbH, Lehnitzstrasse 70-98 Oranienburg, Alemania para Gilead Sciences Inc. EE. UU.

Acondicionamiento secundario: Gador S.A., Darwin 429, C.A.B.A., Argentina.


Representado, Comercializado y Distribuido por GADOR S.A.

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

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.299

Fecha de última revisión: __/__/__


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.869
Página 101 de 154

Página 43 de 51



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-53252116 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 43 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.15 08:38:01 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.15 08:38:07 -03'00'

ORIGINAL

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ATRIPLA®

EFAVIRENZ 600 mg – EMTRICITABINA 200 mg–TENOFОВIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Efavirenz	600 mg
Emtricitabina	200 mg
Tenofovir disoproxil fumarato (equivalente a 245 mg de disoproxilo de tenofovir)	300 mg
Excipientes: croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio, Opadry II rosa 85F94172 ⁽¹⁾	c.s.
⁽¹⁾ óxido de hierro negro, polietilenglicol, alcohol polivinílico, óxido de hierro rojo, talco y dióxido de titanio.	

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


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


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

“Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>, o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234”.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de ATRIPLA®? ATRIPLA® puede ocasionar efectos adversos graves, entre los que se incluyen:


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IE-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 10.889
Página 35 de 154

Empeoramiento de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Su médico le hará una prueba del VHB antes de comenzar el tratamiento con ATRIPLA®. Si tiene una infección por el VHB y toma ATRIPLA®, es posible que su infección por el VHB empeore (reagudización) cuando deje de tomar ATRIPLA®. Una reagudización es cuando la infección por el VHB regresa repentinamente con un empeoramiento.

- No interrumpa el tratamiento con ATRIPLA® sin antes hablar con su médico.
- No deje que se le agote el suministro de ATRIPLA®. Renueve su receta o hable con su médico antes de que se le acaben por completo las dosis de ATRIPLA.
- Si deja de tomar ATRIPLA®, será necesario que su médico le examine el estado de salud con frecuencia y le realice análisis de sangre con regularidad durante varios meses para verificar el estado de su infección por el VHB, o que le administre un medicamento para tratar la hepatitis B. Informe a su médico acerca de cualquier síntoma nuevo o inusual que presente después de interrumpir el uso de ATRIPLA®.

Para obtener más información sobre los efectos adversos, consulte la sección, “¿Cuáles son los posibles efectos adversos de ATRIPLA®?”.

¿Qué es ATRIPLA®?

ATRIPLA® es un medicamento de venta con receta que contiene efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, combinados en 1 comprimido. ATRIPLA® se emplea solo, como pauta completa de tratamiento, o en asociación con otros medicamentos contra el VIH-1, para tratar a las personas que padecen la infección por el VIH-1 y que pesan al menos 40 kg. No se sabe si ATRIPLA es seguro y eficaz en niños infectados por el VIH-1 que pesan menos de 40 kg.

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

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

¿Quiénes no deben tomar ATRIPLA®?

No tome ATRIPLA® si:


- Es alérgico al efavirenz.
- Toma los medicamentos llamados voriconazol, elbasvir o grazoprevir.


Consulte a su médico si **no** está seguro de estar utilizando alguno de estos medicamentos.

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

Antes de usar ATRIPLA®, informe a su médico acerca de todas sus afecciones médicas, lo que incluye si usted:

- Tiene problemas hepáticos, incluida la infección por el virus de la hepatitis B o C.
- Tiene problemas cardíacos.
- Tiene o ha tenido problemas mentales.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director
Página 36 de 154
Mat. N° 11.889


- Tiene antecedentes de drogadicción o alcoholismo.
- Tiene problemas del sistema nervioso.
- Tiene problemas renales o está en tratamiento con diálisis renal.
- Tiene problemas óseos.
- Ha tenido convulsiones o toma medicamentos que se emplean para tratar convulsiones.
- **Está embarazada o planea quedar embarazada.** ATRIPLA puede ser perjudicial para el bebé en gestación. Si tiene capacidad para quedar embarazada, su médico deberá realizarle una prueba de embarazo antes de que usted comience su tratamiento con ATRIPLA®. **No debe quedar embarazada durante el tratamiento con ATRIPLA® ni durante las 12 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento.** Informe a su médico si queda embarazada o cree que podría estar embarazada durante el tratamiento con ATRIPLA.
 - **Las mujeres con capacidad para quedar embarazadas deben utilizar 2 métodos anticonceptivos (anticoncepción) eficaces durante el tratamiento con ATRIPLA® y durante las 12 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento.**
 - **Deberá emplearse siempre un método anticonceptivo de barrera junto con un anticonceptivo de otro tipo.** Los métodos anticonceptivos de barrera pueden incluir preservativos, esponjas anticonceptivas, diafragma con espermicida y capuchón cervical.
 - **Los métodos anticonceptivos que contienen la hormona progesterona, como píldoras, inyecciones, anillos vaginales o implantes anticonceptivos, tal vez no actúen con suficiente eficacia mientras se utiliza ATRIPLA®.**
 - Hable con su médico acerca de los métodos anticonceptivos que sean adecuados para usted durante el tratamiento con ATRIPLA®.
 - **Registro de embarazos:** existe un registro de embarazos para las mujeres que toman ATRIPLA® durante el embarazo. El propósito de este registro es recopilar información sobre su salud y la de su bebé. Hable con su médico acerca de cómo participar en este registro.
- Está amamantando o planea amamantar. ATRIPLA® puede pasar a la leche materna. No amamante, ya que correrá el riesgo de transmitir el VIH-1 a su bebé.


Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que utiliza, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbarios.

Haga una lista de sus medicamentos y muéstrésela a su médico y al farmacéutico cuando reciba un medicamento nuevo.

ATRIPLA y algunos medicamentos pueden interactuar entre sí, ocasionando efectos adversos graves.

Puede solicitar a su médico o farmacéutico una lista de los medicamentos que interactúan con ATRIPLA. No comience a utilizar un medicamento nuevo sin antes informar a su médico, quien podrá indicarle si es seguro tomar ATRIPLA con otros medicamentos.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IE-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT

Néstor Manó
Co-Director Técnico
Mat. N° 14.000
Página 46 de 51
Página 37 de 154

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

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

Medicamentos que no deberá tomar con ATRIPLA®

- ATRIPLA® no se deberá tomar con medicamentos que contienen tenofovir DF, tenofovir alafenamida, emtricitabina, o lamivudina. ATRIPLA® tampoco debe tomarse con efavirenz, a menos que el médico le indique lo contrario.
- Voriconazol no se deberá tomar con ATRIPLA® porque puede perder su efecto o puede aumentar la probabilidad de sufrir efectos adversos a causa de ATRIPLA®.
- ATRIPLA® no se deberá tomar con dipivoxilo de adefovir.

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

- Saquinavir, claritromicina, posaconazol, itraconazol, boceprevir, sofosbuvir/velpatasvir o simeprevir; **estos medicamentos deben ser reemplazados por otro medicamento si se toman con ATRIPLA®.**
- Bloqueantes de los canales del calcio como diltiazem, verapamilo y otros; indinavir; maraviroc; los medicamentos inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus o sirolimus; metadona; rifabutina; rifampicina; medicamentos para reducir el colesterol como atorvastatina, pravastatina sódica y simvastatina, o antidepresivos como bupropión o sertralina; **puede ser necesario cambiar las dosis de estos medicamentos si se toman con ATRIPLA®.**
- Didanosina; tenofovir DF (un componente de ATRIPLA®) puede aumentar la cantidad de didanosina en la sangre, lo que podría incrementar los efectos adversos. **Es posible que necesite un seguimiento más riguroso** si toma ATRIPLA® y didanosina juntos. Además, puede ser necesario cambiar la dosis de didanosina.
- Sulfato de atazanavir, darunavir con ritonavir o lopinavir/ritonavir, o sofosbuvir/velpatasvir o ledipasvir/sofosbuvir; estos medicamentos pueden aumentar la cantidad de tenofovir DF (un componente de ATRIPLA®) en la sangre, lo que podría ocasionar más efectos adversos. No se recomienda la administración de sulfato de atazanavir y sofosbuvir/velpatasvir con ATRIPLA®. **Es posible que necesite un seguimiento más riguroso** si toma ATRIPLA® y darunavir y ritonavir juntos, o si toma ATRIPLA® con lopinavir/ritonavir juntos. Deberá aumentarse la dosis de lopinavir/ritonavir cuando se administre con efavirenz.
- Medicamentos para las convulsiones (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina o fenobarbital); es posible que su médico desee cambiar su tratamiento por otro medicamento o comprobar cada cierto tiempo las concentraciones del fármaco en la sangre.

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

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

¿Cómo debo tomar ATRIPLA®?

- Tome ATRIPLA® exactamente como se lo indique su médico.
- Si toma ATRIPLA® con otros medicamentos empleados para tratar el VIH-1, su médico le indicará qué medicamentos utilizar y cómo utilizarlos.
- Tome ATRIPLA® una vez al día con el estómago vacío. Debe tomar ATRIPLA® a la misma hora todos los días.
- La toma de ATRIPLA® al acostarse puede hacer que algunos de los efectos adversos sean menos molestos.
- **No se olvide de tomar ninguna dosis de ATRIPLA®.** La omisión de una dosis reduce la cantidad de medicamento presente en la sangre. Renueve su receta de ATRIPLA® antes de que se le agote el medicamento.
- No modifique su dosis de ATRIPLA® ni interrumpa el uso de ATRIPLA® sin antes hablar con su médico. Permanezca bajo la supervisión de un médico mientras esté en tratamiento con ATRIPLA®.
- Si toma una cantidad excesiva de ATRIPLA®, llame a su médico o diríjase a la sala de urgencias del hospital más cercano de inmediato.

**“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
Oportunamente otros centros de intoxicaciones”.**

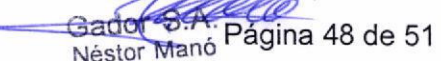
- Infórmele a su médico si empieza a tomar algún medicamento nuevo o si cambia la manera en que toma los medicamentos antiguos. Es posible que necesite un ajuste de la dosis.
- Cuando su provisión de ATRIPLA® esté por terminar, pídale más a su médico o farmacéutico. Esto es muy importante, porque la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

¿Qué debo evitar mientras tomo ATRIPLA®?

- ATRIPLA® puede ocasionar mareos, alteración de la concentración y somnolencia. Si presenta estos síntomas, no conduzca vehículos, no opere maquinaria pesada ni realice ninguna actividad que demande un alto grado de atención.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Página 39 de 154

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de ATRIPLA®?

ATRIPLA® puede causar efectos adversos graves, que incluyen:

- **Erupción cutánea.** La erupción cutánea es un efecto adverso grave, aunque también puede ser frecuente. Generalmente, las erupciones cutáneas desaparecen sin necesidad de modificar su tratamiento. Informe de inmediato a su médico si presenta una erupción cutánea durante el tratamiento con ATRIPLA®.
- **Problemas hepáticos graves.** En raras ocasiones, pueden producirse problemas hepáticos graves capaces de provocar la muerte. **Informe de inmediato a su médico si presenta estos síntomas:** coloración amarilla de la piel o la parte blanca de los ojos, orina oscura “del color del té”, heces de color claro, pérdida del apetito durante varios días o más, náuseas o dolor en la zona del estómago.
- **Problemas mentales.** Se han producido problemas mentales graves, que incluyen depresión grave, pensamientos y acciones suicidas, comportamiento agresivo, delirios, catatonía, y reacciones paranoides y maníacas, en las personas que toman ATRIPLA®. Estos problemas de salud mental pueden producirse con mayor frecuencia en personas que tienen antecedentes de problemas mentales o consumo de drogas, o en personas que utilizan medicamentos para tratar problemas mentales. Informe de inmediato a su médico si presenta problemas mentales graves durante el tratamiento con ATRIPLA®.
- **Problemas del sistema nervioso.** Los problemas del sistema nervioso pueden agravarse si consume bebidas alcohólicas o drogas que alteran el estado de ánimo (estupefacientes) mientras está en tratamiento con ATRIPLA®. Los síntomas de problemas del sistema nervioso pueden incluir:
 - mareos
 - problemas para concentrarse
 - sueños anormales
 - estado de ánimo inusualmente alegre
 - agitación
 - problemas de pensamiento
 - problemas para dormir
 - cansancio
 - ver u oír cosas que no son reales (alucinaciones)
 - confusión
 - problemas de memoria
- **Problemas renales nuevos o empeoramiento de los problemas renales ya existentes, incluso insuficiencia renal.** Su médico deberá realizarle análisis de sangre y orina para verificar el estado de los riñones antes de comenzar el tratamiento con ATRIPLA® y durante su administración. Su médico puede indicarle que deje de tomar ATRIPLA® si surgen problemas renales nuevos o si empeoran los problemas renales ya existentes durante el tratamiento con ATRIPLA®.
- Pueden presentarse **problemas óseos** en algunas personas que toman ATRIPLA®. Los problemas óseos incluyen dolor óseo, o ablandamiento o disminución del grosor de los huesos, lo cual puede provocar fracturas. Es posible que su médico necesite realizarle pruebas para verificar el estado de los huesos.
- **Convulsiones.** Su médico puede realizarle análisis de sangre durante el tratamiento con ATRIPLA® si usted toma determinados medicamentos empleados para prevenir convulsiones.
- **Demasiado ácido láctico en su sangre (acidosis láctica).** Demasiado ácido láctico es una rara pero grave emergencia médica que puede llevar a la muerte. Coméntele a su médico lo antes posible en caso de presentar los siguientes síntomas:
 - debilidad o cansancio mayor al habitual
 - dolores musculares inusuales
 - falta de aire y respiración agitada


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Néstor
Co-Director Técnico
Mat. N° 11.889

- dolor abdominal con náuseas y vómitos
- manos y pies fríos y azulados
- latidos cardíacos rápidos o anormales
- mareos o aturdimiento
- **Cuando una persona infectada por el VIH-1 comienza a tomar medicamentos contra el VIH-1, pueden producirse cambios en el sistema inmunitario (síndrome de reconstitución inmunitaria).** Es posible que el sistema inmunitario se fortalezca y comience a combatir infecciones que han permanecido ocultas en el organismo durante mucho tiempo. Informe de inmediato a su médico si presenta algún síntoma nuevo después de comenzar el tratamiento con ATRIPLA®.
- **Cambios en la grasa corporal.** Se han producido cambios en la distribución o la acumulación de la grasa corporal en algunas personas que toman medicamentos contra el VIH-1, lo que incluye una mayor cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y el cuello ("joroba de búfalo"), en los pechos y alrededor del tronco. También puede producirse pérdida de grasa en las piernas, los brazos y la cara. No se conocen la causa de estos cambios en la grasa corporal ni sus efectos a largo plazo en la salud.

Los efectos adversos más frecuentes de ATRIPLA® incluyen:

- diarrea
- cansancio
- mareos
- problemas para dormir
- erupción cutánea
- náuseas
- dolor de cabeza
- depresión
- sueños anormales

Estos no son todos los posibles efectos adversos de ATRIPLA®. Llame a su médico para obtener asesoramiento profesional sobre los efectos adversos.

Comunicación de efectos adversos

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


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

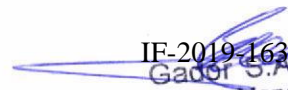
"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234".

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

¿Cómo conservo ATRIPLA®?

- Conserve ATRIPLA® en un lugar fresco y seco, a una temperatura inferior a 30 °C.
- Conserve ATRIPLA® en su envase original y mantenga el envase bien cerrado.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Néstor Manó
Co-Director Técnico
Pag. Nº 11.889
Página 41 de 154

- No conserve medicamentos caducados o que ya no necesita. Si desecha los medicamentos, asegúrese de que los niños no los encuentren.

Mantenga ATRIPLA® y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general acerca del uso seguro y eficaz de ATRIPLA®:

Los medicamentos a veces se recetan para enfermedades distintas de las que se mencionan en los prospectos. No utilice ATRIPLA® para una enfermedad para la cual no fue recetado. No administre ATRIPLA® a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que podría hacerles daño. Puede solicitar a su médico o farmacéutico información acerca de ATRIPLA® dirigida a los profesionales de la salud.

No use ATRIPLA® si falta el sello que cubre la tapa del frasco o si está dañado.

¿Cuáles son los componentes de ATRIPLA®?

Principios activos: efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato.

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

Posología: la que su médico le recomiende.

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

ATRIPLA® es una marca registrada de Gilead Sciences, Inc. o de sus compañías relacionadas.

AR-OCT18-US-JUL18

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Elaborado en: Patheon Inc., 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canadá y/o Takeda GmbH, Lehnitzstrasse 70-98, Oranienburg, Alemania para Gilead Sciences Inc. EE. UU.

Acondicionamiento secundario: Gador S.A., Darwin 429, C.A.B.A., Argentina.


Representado, Comercializado y Distribuido por GADOR S.A.

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


Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.299

Fecha de última revisión: __/__/__


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-16310344-APN-DGA#ANMAT


Gador
Néstor Manó
Página 42 de 54
Mat. N° 11.839



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-53252116 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.15 08:39:08 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.15 08:39:10 -03'00'