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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº 5116

BUENOS AIRES, 08 SEP 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011519-10-5 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 para la Especialidad Medicinal ATRIPLA / EFAVIRENZ 600mg – EMTRICITABINA 200mg – FUMARATO DE DISOPROXILO DE TENOFOVIR 300mg, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS; aprobada por Certificado Nº 55.299.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 335 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ATRIPLA / EFAVIRENZ 600mg – EMTRICITABINA 200mg – FUMARATO DE DISOPROXILO DE TENOFOVIR 300mg, aprobada por Certificado Nº 55.299 y Disposición Nº 6339/09, propiedad de la firma GADOR S.A., cuyos textos constan de fojas 124 a 193, 194 a 263 y 264 a 333.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6339/09 los prospectos autorizados por las fojas 124 a 193, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.299 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

DISPOSICIÓN Nº 5116

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-011519-10-5

DISPOSICION Nº

js

5116

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....5116.....a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.299 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GADOR S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ATRIPLA / EFAVIRENZ 600mg – EMTRICITABINA 200mg – FUMARATO DE DISOPROXILO DE TENOFOVIR 300mg, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6339/09.-	Prospectos de fs. 124 a 193, 194 a 263 y 264 a 333, corresponde desglosar de fs. 124 a 193.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GADOR

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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.299 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....08 SEP 2010.....del mes de.....de 2010

Expediente Nº 1-0047-0000-011519-10-5

DISPOSICIÓN Nº 5116

js

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ATRIPLA®

Efavirenz 600 mg- Emtricitabina 200 mg – Fumarato de disoproxilo de tenofovir 300 mg

Industria Canadiense
Industria Alemana
Venta Bajo Receta Archivada — Comprimidos Recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Efavirenz	600 mg
Emtricitabina	200 mg
Fumarato de disoproxilo de tenfovir (equivalente a 245 mg de disoproxilo de tenofovir)	300 mg
Exipientes:	
Croscaramelosa sódica	108 mg
Hidroxipropilcelulosa	38,4 mg
Estearato de magnesio	23.5 mg
Celulosa microcristalina	268.1 mg
Laurilsulfato de sodio	12 mg
Opadry II rosa 85F94172[1]	46.5 mg

[1]*óxido de hierro negro, polietilenglicol, alcohol polivinílico, óxido de hierro rojo, talco y dióxido de titanio.*

ACCIÓN TERAPÉUTICA

ATRIPLA® es una asociación de dosis fijas de los antivíricos efavirenz, emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir.

Mecanismo de acción

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

Emtricitabina: La emtricitabina, un análogo nucleosídico sintético de la citidina, es fosforilada por las enzimas celulares para formar 5'-trifosfato de emtricitabina. El 5'-trifosfato de emtricitabina inhibe la actividad de la retrotranscriptasa del VIH-1, al competir con el sustrato natural 5'-trifosfato de desoxicitidina e incorporarse en el ADN vírico 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.

Fumarato de disoproxilo de tenofovir: El fumarato de disoproxilo de tenofovir es un análogo diéster de fosfonato nucleosídico acíclico del monofosfato de adenosina. El FD tenofovir 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 en el ADN, al finalizar 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 antivírica

Efavirenz, emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir: En estudios de asociaciones en los que se evaluó la actividad antivírica en cultivos de células de la emtricitabina y el efavirenz juntos, el efavirenz y el tenofovir juntos, y la emtricitabina y el tenofovir juntos, se observaron efectos antivíricos entre aditivos y sinérgicos.

Efavirenz: La concentración de efavirenz que inhibe la replicación de las cepas no mutantes adaptadas en el laboratorio y cepas clínicas en cultivos de células entre el 90 y el 95% (CE90-95) varió entre 1.7 y 25 nM en cultivos de líneas celulares linfoblastoides, leucocitos mononucleares en la sangre periférica y macrófagos o monocitos. El efavirenz demostró una actividad antivírica aditiva contra el VIH-1, en cultivos de células, 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 antivírica entre aditiva y antagonista en cultivo de células con el atazanavir. El efavirenz demostró una actividad antivírica contra las cepas aisladas B clade y la mayoría de las cepas aisladas B no clade (subtipos A, AE, AG, C, D, F, G, J y N), pero tuvo una actividad antivírica reducida contra los virus del grupo O. El efavirenz no es activo contra el VIH-2.

Emtricitabina: Se evaluó la actividad antivírica de la emtricitabina en cultivo de células, contra cepas aisladas clínicas y de laboratorio del VIH-1, en líneas celulares linfoblastoides, la línea de células MAGI-CCR5 y leucocitos mononucleares en la sangre periférica. Los valores de la concentración eficaz al 50% (CE50) de la emtricitabina estuvieron entre los límites de 0.0013 y 0.64 μM (0.0003 a 0.158 μg/ml). En estudios de asociaciones de emtricitabina con inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (abacavir, lamivudina, estavudina, zalcitabina y zidovudina), inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (delavirdina, efavirenz y nevirapina) e inhibidores de la proteasa (amprenavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir) se observaron efectos entre aditivos y sinérgicos. La emtricitabina presentó actividad antivírica en cultivo de células contra los clades A, B, C, D, E, F y G del VIH-1 (los valores de CE50 estuvieron entre los límites de 0.007 y 0.075 μM) y mostró una actividad específica de las cepas contra el VIH-2 (los valores de CE50 estuvieron entre los límites de 0.007 y 1.5 μM).

Fumarato de disoproxilo de tenofovir: Se evaluó la actividad antivírica en cultivo de células del tenofovir contra cepas clínicas y de laboratorio del VIH-1 en las líneas celulares linfoblastoides, células primarias de monocitos/macrófagos y linfocitos en la sangre periférica. Los valores de CE50 correspondientes al tenofovir estuvieron dentro de los límites de 0.04 y 8.5 μM. En estudios de asociaciones farmacológicas del tenofovir con inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina y zidovudina), inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (delavirdina, efavirenz y nevirapina) e inhibidores de la proteasa (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir) se observaron efectos entre aditivos y sinérgicos. El tenofovir presentó actividad antivírica en cultivo de células

contra los clades A, B, C, D, E, F, G y O del VIH-1 (los valores de CE50 variaron entre 0.5 y 2.2 μM), y actividad específica de cepas contra el VIH-2 (los valores de CE50 variaron entre 1.6 μM y 5.5 μM).

Resistencia

Efavirenz, emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir: Se han seleccionado en cultivos de células y en estudios clínicos cepas del VIH-1 con una disminución de la sensibilidad a la asociación de emtricitabina y tenofovir. El análisis genotípico de estas cepas aisladas identificó las sustituciones de aminoácidos M184I/V o K65R en la RT vírica.

En un estudio clínico con pacientes sin tratamiento antirretrovírico previo [estudio 934, véase- Estudios clínicos] se realizó un análisis de resistencia en cepas aisladas del VIH-1 de todos los pacientes con fracaso virológico confirmado con > 400 copias/ml de ARN del VIH-1 en la semana 144 o que habían abandonado prematuramente el estudio. La forma más frecuente de resistencia presente que se produjo fue la resistencia genotípica al efavirenz, predominantemente la sustitución K103N. La resistencia al efavirenz se produjo en 13/19 pacientes analizados del grupo tratado con emtricitabina + FD tenofovir, y en 21/29 pacientes analizados del grupo que recibió la asociación de dosis fijas de zidovudina y lamivudina. Se observó la sustitución de aminoácidos M184V, asociada con resistencia a la emtricitabina y la lamivudina, en 2/19 de las cepas aisladas de los pacientes analizados del grupo tratado con emtricitabina + FD tenofovir 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 antirretrovírico previo, las cepas aisladas de 8/47 (17%) pacientes analizados, que recibían FD tenofovir, presentaron la mutación K65R hasta 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 antirretrovírico previo, 14/304 (5%) de los pacientes tratados con FD tenofovir y con fracaso virológico hasta la

semana 96 presentaron una disminución de la sensibilidad > 1.4 veces (mediana, 2.7) al tenofovir. El análisis genotípico de los aislados resistentes mostró una sustitución en el gen de la RT del VIH-1 que produjo la sustitución del aminoácido K65R.

En un estudio clínico en pacientes con tratamiento antirretrovírico previo [estudio 073, véase-_ Estudios clínicos] se dispone de datos limitados (N = 3) de pacientes que estaban estables, con supresión virológica y que no tenían antecedentes de fracaso virológico. Los perfiles de resistencia observados en este estudio fueron similares a los del estudio 934.

Efavirenz: Se han obtenido cepas aisladas clínicas con una disminución de la sensibilidad al efavirenz en cultivo de células. La sustitución de aminoácido observada con mayor frecuencia en los estudios clínicos con efavirenz es K103N (54%). En pacientes que no respondieron al tratamiento con efavirenz asociado a otros antirretrovíricos 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 de células, aparecieron rápidamente cepas aisladas del VIH-1 con una disminución de la sensibilidad al efavirenz (aumento de > 380 veces del valor de CE90). La caracterización genotípica de estos virus identificó sustituciones que produjeron sustituciones de un solo aminoácido L100I o V179D, sustituciones dobles L100I/V108I y sustituciones triples L100I/V179D/Y181C de la retrotranscriptasa.

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

Fumarato de disoproxilo de tenofovir: En un cultivo de células 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 del doble al cuádruple de la sensibilidad al tenofovir.

Resistencia cruzada

Efavirenz, emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir: 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 el cultivo de células por la asociación de emtricitabina y tenofovir también se observan en algunas cepas aisladas del VIH-1 de pacientes que no responden al tratamiento con tenofovir en asociación con lamivudina o emtricitabina, y abacavir o didanosina. Por lo tanto, la resistencia cruzada entre estos fármacos puede presentarse en los pacientes cuyos virus hospedan alguna o ambas de estas sustituciones de aminoácidos.

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

Emtricitabina: Las cepas aisladas resistentes a la emtricitabina (M184V/I) presentaron una resistencia cruzada a la lamivudina y la zalcitabina; sin embargo, en el cultivo de células, conservaron la sensibilidad a la didanosina, la estavudina, el tenofovir, la zidovudina y los INNRT (delavirdina, efavirenz y nevirapina). Las cepas aisladas de VIH-1 que contienen la sustitución K65R, seleccionados in vivo por el abacavir, la didanosina, el tenofovir y la zalcitabina, presentaron una disminución de la sensibilidad a la inhibición por la emtricitabina. Los virus que hospedan sustituciones que confieren una disminución de la sensibilidad a la estavudina y la

zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F y K219Q/E), o a la didanosina (L74V) se mantuvieron sensibles a la emtricitabina.

Fumarato de disoproxilo de tenofovir: La sustitución K65R seleccionada por el tenofovir también se selecciona en algunos individuos infectados por el VIH-1, tratados con abacavir, didanosina o zalcitabina. Las cepas aisladas del VIH-1 con esta sustitución también mostraron una disminución de la sensibilidad a la emtricitabina y la lamivudina. Por lo tanto, puede presentarse la resistencia cruzada en estos fármacos en los pacientes cuyos virus hospedan la mutación K65R. Las cepas aisladas del VIH-1 de 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 de la sensibilidad al tenofovir. El VIH-1 resistente a varios nucleosídicos con una sustitución de doble inserción T69S en la RT presentó una disminución de la sensibilidad al tenofovir. En los pacientes cuyo virus expresó una sustitución L74V sin sustituciones asociadas a la resistencia de la zidovudina (N = 8) se observó una disminución de la respuesta a VIREAD. Se dispone de datos limitados en los pacientes cuyo virus expresó una sustitución Y115F (N = 3), una sustitución Q151M (N = 2) o una inserción T69 (N = 4), en todos los cuales se observó una disminución de la respuesta.

INDICACIONES

ATRIPLA® está indicado para su uso solo, como pauta completa o en asociación con otros antirretrovíricos, para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) en los adultos.

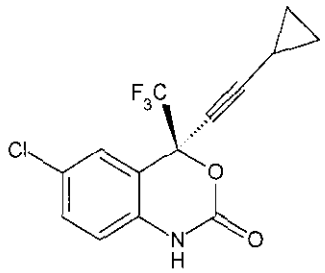
ACCIÓN FARMACOLÓGICA

ATRIPLA es una asociación de dosis fijas, en comprimidos, que contiene efavirenz, emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir (FD tenofovir). STOCRIN es el nombre comercial de efavirenz, un inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa. EMTRIVA es el nombre comercial de emtricitabina, un análogo nucleosídico sintético de la citidina. VIREAD es el nombre comercial del FD tenofovir, que se convierte in vivo en tenofovir, un análogo fosfonato nucleosídico acíclico (nucleotídico) del 5'-monofosfato de adenosina. VIREAD y EMTRIVA son

los componentes de TRUVADA.

Los comprimidos de ATRIPLA (Efavirenz – Emtricitabina – Fumarato de disoproxilo de tenofovir) son para administración oral.

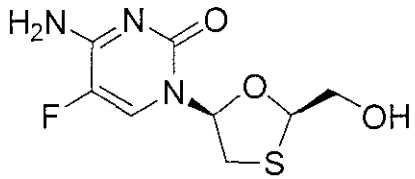
Efavirenz: El nombre químico del efavirenz es (S)-6-cloro-4-(ciclopropiletinil)-1,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona. Su fórmula molecular es C14H9ClF3NO2 y su fórmula estructural es:



El efavirenz es un polvo cristalino, de color entre blanco y ligeramente rosado, con una masa molecular de 315.68. Es prácticamente no hidrosoluble (< 10 μg/ml).

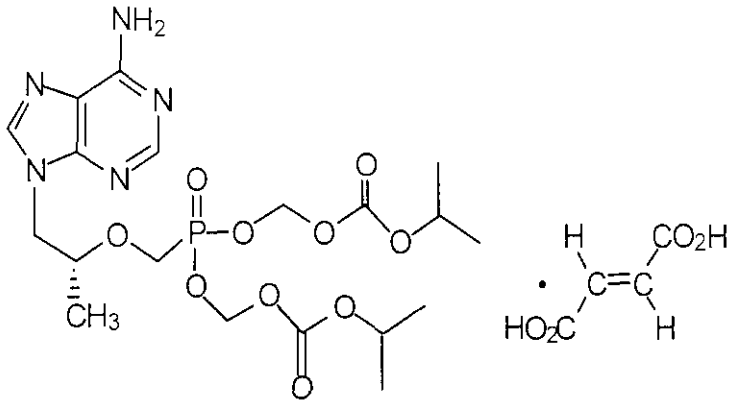
Emtricitabina: El nombre químico de la emtricitabina es 5-fluoro-1-(2R,5S)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]citosina. La emtricitabina es el enantiómero (-) de un análogo tio de la citidina, que difiere de otros análogos de la citidina porque tiene un flúor en la posición 5.

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 entre blanco y blanquecino, con una hidrosolubilidad de aproximadamente 112 mg/ml, a 25 °C.

Fumarato de disoproxilo de tenofovir: El fumarato de disoproxilo de tenofovir es una sal del ácido fumárico del derivado éster bis-isopropoxicarboniloximetil del tenofovir. El nombre químico del fumarato de disoproxilo de tenofovir es fumarato de 9-[(R)-2-[[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:



El fumarato de disoproxilo de tenofovir es un polvo cristalino, de color entre blanco y blanquecino, con una hidrosolubilidad de aproximadamente 13.4 mg/ml a 25 ºC.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

FARMACOCINETICA

ATRIPLA: Un comprimido de ATRIPLA es bioequivalente a un comprimido de STOCRIN (600 mg) más una cápsula de EMTRIVA (200 mg) más un comprimido de VIREAD (300 mg) después de su administración como dosis única a sujetos 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 el estado de equilibrio se alcanzaron después de seis a diez días. En 35 pacientes infectados por el VIH-1 que recibieron 600 mg de efavirenz una vez al día, la Cmáx en el estado de equilibrio fue de 12.9 ± 3.7 μM (media ± d.e.); la Cmín fue de 5.6 ± 3.2 μM, y el AUC, 184 ± 73 μM·h. El efavirenz presenta una elevada fijación a las proteínas del plasma humano (aproximadamente entre el 99.5 y el 99.75%), predominantemente a la albúmina. Después de la administración de efavirenz marcado con C14, se recuperó del 14 al 34% de la dosis en la orina (principalmente como metabolitos), y se recuperó entre el 16 y el 61% en las heces (principalmente como el fármaco original). En los estudios *in vitro* se sugiere que las principales isoenzimas responsables del metabolismo del efavirenz son el CYP3A y el CYP2B6. Se ha demostrado que el efavirenz induce las enzimas delCYP, lo que produce la inducción de su propio metabolismo. El efavirenz tiene una vida media terminal de 52 a 76 horas después de

la administración de dosis únicas, y de 40 a 55 horas después de la administración de varias dosis.

Emtricitabina: La emtricitabina se absorbe de manera rápida después de la administración por vía oral, y se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de una a dos horas después de la dosis. Después de la administración por vía oral de varias dosis de emtricitabina a 20 pacientes infectados por el VIH-1, la concentración máxima ($C_{máx}$) de emtricitabina en el plasma, en el estado de equilibrio, fue de 1.8 ± 0.7 μg/ml (media ± d.e.), y el AUC durante un intervalo de dosificación de 24 horas fue de 10.0 ± 3.1 μg·h/ml. La concentración mínima media en el plasma, en el estado de equilibrio, 24 horas después de administrada la dosis, fue de 0.09 μg/ml. La biodisponibilidad absoluta media de la emtricitabina fue del 93%. La unión *in vitro* de la emtricitabina a las proteínas plasmáticas en los seres humanos es < 4% y no es dependiente de la concentración, entre los límites de 0.02 y 200 μg/ml. Después de la administración de emtricitabina radiomarcada, se recupera aproximadamente el 86% en la orina y el 13% como metabolitos. Los metabolitos de la emtricitabina son 3'-sulfóxido diastereómeros y su conjugado con ácido glucurónico. La emtricitabina se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, con una depuración renal en los adultos con una función renal normal de 213 ± 89 ml/min (media ± d.e.). Después de una dosis única por vía oral, la vida media plasmática de la emtricitabina es de aproximadamente 10 horas.

Fumarato de disoproxilo de tenofovir: Después de la administración por vía oral de una dosis única de 300 mg de FD tenofovir a pacientes infectados por el VIH-1 en ayunas, las concentraciones séricas máximas ($C_{máx}$) se alcanzaron en 1.0 ± 0.4 horas (media ± d.e.). Los valores de la $C_{máx}$ y el AUC fueron de 296 ± 90 ng/ml y 2287 ± 685 ng•h/ml, respectivamente. La biodisponibilidad oral del tenofovir a partir del FD tenofovir en los pacientes en ayunas es de aproximadamente el 25%. La unión *in vitro* del tenofovir a las proteínas plasmáticas en los seres humanos es < 0.7% y 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 por vía 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 ± d.e.). Después de una dosis oral única de tenofovir, la vida media de eliminación terminal 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 efavirenz con una comida rica en grasas aumentó el AUC media del efavirenz en un 28%, y la $C_{máx}$ media, en un 79%, en comparación con su administración en ayunas. En comparación con la administración en ayunas, la administración de una asociación de FD tenofovir y emtricitabina, con una comida rica en grasas o una comida ligera, aumentó el AUC media en un 35%, y la $C_{máx}$, en un 15%, sin ningún efecto sobre la exposición a la emtricitabina [véase POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN.].

Poblaciones especiales

Raza

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

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

Fumarato de disoproxilo de tenofovir: No hubo un número suficiente de sujetos 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 FD tenofovir.

Sexo

Efavirenz, emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir: Las propiedades farmacocinéticas del efavirenz, la emtricitabina y el tenofovir son parecidas en los pacientes de ambos sexos.

Pacientes pediátricos y geriátricos

No se han realizado estudios farmacocinéticos del FD tenofovir en los pacientes pediátricos (< 18 años). No se ha estudiado el efavirenz en los pacientes pediátricos menores de tres años o con un peso inferior a 13 kg. Se ha estudiado la emtricitabina en los pacientes pediátricos de tres meses a 17 años. No se recomienda la administración de ATRIPLA a los pacientes pediátricos. No se han evaluado completamente las características farmacocinéticas del efavirenz, la emtricitabina y el tenofovir en los ancianos (≥ 65 años). [véase USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS].

Pacientes con disfunción renal

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

Emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir: Las propiedades farmacocinéticas de la emtricitabina y del FD tenofovir están alteradas en los pacientes con disfunción renal. En los pacientes con una depuración de creatinina < 50 ml/min, la $C_{máx}$ y el $AUC_{0-\infty}$ de la emtricitabina y el tenofovir aumentaron [véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

Pacientes con disfunción hepática

Efavirenz: No se han estudiado adecuadamente las características farmacocinéticas del efavirenz en los pacientes con disfunción hepática [véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

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

Fumarato de disoproxilo de tenofovir: Se han estudiado las características farmacocinéticas del tenofovir después de una dosis de 300 mg de FD tenofovir en pacientes no infectados por el VIH y con disfunción hepática de moderada a grave. No hubo alteraciones importantes en las

propiedades farmacocinéticas del tenofovir en pacientes con disfunción hepática en comparación con los pacientes con una función hepática normal.

Evaluación de las interacciones farmacológicas

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

Efavirenz: Las características farmacocinéticas del efavirenz y el tenofovir en el estado de equilibrio no se vieron afectadas cuando se administraron efavirenz y fumarato de disoproxilo de tenofovir juntos, en comparación con la administración de cada fármaco por separado. No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con efavirenz e INRT aparte del tenofovir, la lamivudina y la zidovudina. No se espera que se produzcan interacciones clínicamente significativas basadas en 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. En estudios *in vitro* se ha demostrado que el efavirenz inhibió las isoenzimas 2C9, 2C19 y 3A4 delCYP, con valores de Ki (entre 8.5 y 17 μM) dentro de los límites de las concentraciones plasmáticas observadas de efavirenz. En los estudios *in vitro*, el efavirenz no inhibió el CYP2E1, e inhibió el CYP2D6 y el CYP1A2 (valores de Ki entre 82 y 160 μM), sólo a concentraciones muy superiores a las alcanzadas clínicamente. La administración concomitante de efavirenz con fármacos que son metabolizados principalmente por las isoenzimas 2C9, 2C19 y 3A4 puede producir una alteración de las concentraciones plasmáticas del fármaco administrado concomitantemente. Se esperaría que los fármacos que inducen la actividad del CYP3A4 aumenten la depuración del efavirenz, produciéndose una disminución de las concentraciones plasmáticas.

Se realizaron estudios de interacción farmacológica con efavirenz y otros fármacos con probabilidad de ser administrados concomitantemente o con fármacos usados con frecuencia como sondas para la interacción farmacocinética. No se observó ninguna interacción

clínicamente significativa entre el efavirenz y la zidovudina, la lamivudina, la azitromicina, el fluconazol, el lorazepam, la cetirizina ni la paroxetina. Las dosis únicas de famotidina o de un antiácido de aluminio y magnesio con simeticona no tuvieron ningún efecto sobre las exposiciones del efavirenz. Los efectos de la administración concomitante de efavirenz sobre la $C_{máx}$, el AUC y la $C_{mín}$ se resumen en la tabla 1 (efecto de otros fármacos sobre el efavirenz) y en la tabla 2 (efecto del efavirenz sobre otros fármacos). Puede consultarse más información acerca de las recomendaciones clínicas en INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

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

				Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del efavirenz[a] (IC 90%)		
Fármaco administrado concomitantemente	**Dosis del fármaco administrado concomitantemente (mg)**	**Dosis de efavirenz (mg)**	**N**	**$C_{máx}$**	**AUC**	**$C_{mín}$**
Indinavir	800 mg c/8 h × 14 días	200 mg × 14 días	11	↔	↔	↔
Lopinavir / Ritonavir	400/100 mg c/12 h × 9 días	600 mg × 9 días	11, 12[b]	↔	↓ 16 (↓ 38 a ↑ 15)	↓ 16 (↓ 42 a ↑ 20)
Nelfinavir	750 mg c/8 h × 7 días	600 mg × 7 días	10	↓ 12 (↓ 32 a ↑ 13)[c]	↓ 12 (↓ 35 a ↑ 18)[c]	↓ 21 (↓ 53 a ↑ 33)
Ritonavir	500 mg c/12 h × 8 días	600 mg × 10 días	9	↑ 14 (↑ 4 a ↑ 26)	↑ 21 (↑ 10 a ↑ 34)	↑ 25 (↑ 7 a ↑ 46)[c]
Saquinavir SGC[d]	1200 mg c/8 h × 10 días	600 mg × 10 días	13	↓ 13 (↓ 5 a ↓ 20)	↓ 12 (↓ 4 a ↓ 19)	↓ 14 (↓ 2 a ↓ 24)[c]
Claritromicina	500 mg c/12 h × 7 días	400 mg × 7 días	12	↑ 11 (↑ 3 a ↑ 19)	↔	↔
Itraconazol	200 mg c/12 h × 14 días	600 mg × 28 días	16	↔	↔	↔
Rifabutina	300 mg 1 v/día × 14 días	600 mg × 14 días	11	↔	↔	↓ 12 (↓ 24 a ↑ 1)
Rifampicina	600 mg × 7 días	600 mg × 7 días	12	↓ 20 (↓ 11 a ↓ 28)	↓ 26 (↓ 15 a ↓ 36)	↓ 32 (↓ 15 a ↓ 46)
Atorvastatina	10 mg 1 v/día × 4 días	600 mg × 15 días	14	↔	↔	↔
Pravastatina	40 mg 1 v/día × 4 días	600 mg × 15 días	11	↔	↔	↔
Simvastatina	40 mg 1 v/día × 4 días	600 mg × 15 días	14	↓ 12 (↓ 28 a ↑ 8)	↔	↓ 12 (↓ 25 a ↑ 3)

				Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del efavirenz[a] (IC 90%)		
Fármaco administrado concomitantemente	**Dosis del fármaco administrado concomitantemente (mg)**	**Dosis de efavirenz (mg)**	**N**	**$C_{máx}$**	**AUC**	**$C_{mín}$**
Carbamazepina	200 mg 1 v/día × 3 días, 200 mg 2 v/día × 3 días, luego, 400 mg 1 v/día × 15 días	600 mg × 35 días	14	↓ 21 (↓ 15 a ↓ 26)	↓ 36 (↓ 32 a ↓ 40)	↓ 47 (↓ 41 a ↓ 53)
Diltiazem	240 mg × 14 días	600 mg × 28 días	12	↑ 16 (↑ 6 a ↑ 26)	↑ 11 (↑ 5 a ↑ 18)	↑ 13 (↑ 1 a ↑ 26)
Sertralina	50 mg 1 v/día × 14 días	600 mg × 14 días	13	↑ 11 (↑ 6 a ↑ 16)	↔	↔
Voriconazol	400 mg v.o. c/12 h × 1 día; luego, 200 mg v.o. c/12 h × 8 días	400 mg × 9 días	N.D.	↑ 38[e]	↑ 44[e]	N.D.
	300 mg v.o. c/12 h días 2-7	300 mg × 7 días	N.D.	↓ 14[f] (↓ 7 a ↓ 21)	↔[f]	N.D.
	400 mg v.o. c/12 h días 2-7	300 mg × 7 días	N.D.	↔[f]	↑ 17[f] (↑ 6 a ↑ 29)	N.D.

N.D. = no disponible.

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

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

				Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente[a] (IC 90%)		
Fármaco administrado concomitantemente	**Dosis del fármaco administrado concomitantemente (mg)**	**Dosis de efavirenz (mg)**	**N**	**$C_{máx}$**	**AUC**	**C_{min}**
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 a20	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 / ritonavir 100 mg 1 v/día, días 1 a 10 (p.m.); luego, 400 mg 1 v/día / ritonavir 100 mg 1 v/día días 11 a 24 (p.m.) (simultáneo con efavirenz)	600 mg 1 v/día con una comida ligera días 11 a 24 (p.m.)	14	↑ 17 (↑ 8 a ↑ 27)	↔	↓ 42 (↓ 31 a ↓ 51)
Indinavir	1000 mg c/8 h × 10 días	600 mg × 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 × 9 días	600 mg × 9 días	11, 7[d]	↔[e]	↓ 19[e] (↓ 36 a ↑ 3)	↓ 39[e] (↓ 3 a ↓ 62)
Nelfinavir	750 mg c/8 h × 7	600 mg ×	10	↑ 21	↑ 20	↔

				Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente[a] (IC 90%)		
Fármaco administrado concomitantemente	**Dosis del fármaco administrado concomitantemente (mg)**	**Dosis de efavirenz (mg)**	**N**	**$C_{máx}$**	**AUC**	**C_{min}**
Metabolito AG-1402	días	7 días		(↑ 10 a ↑ 33) ↓ 40 (↓ 30 a ↓ 48)	(↑ 8 a ↑ 34) ↓ 37 (↓ 25 a ↓ 48)	↓ 43 (↓ 21 a ↓ 59)
Ritonavir	500 mg c/12 h × 8 días	600 mg × 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 × 10 días	600 mg × 10 días	12	↓ 50 (↓ 28 a ↓ 66)	↓ 62 (↓ 45 a ↓ 74)	↓ 56 (↓ 16 a ↓ 77)[f]

				Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente[a] (IC 90%)		
Fármaco administrado concomitantemente	**Dosis del fármaco administrado concomitantemente (mg)**	**Dosis de efavirenz (mg)**	**N**	**$C_{máx}$**	**AUC**	**$C_{mín}$**
Claritromicina	500 mg c/12 h × 7 días	400 mg × 7 días	11	↓ 26 (↓ 15 a ↓ 35)	↓ 39 (↓ 30 a ↓ 46)	↓ 53 (↓ 42 a ↓ 63)
Metabolito 14-OH				↑ 49 (↑ 32 a ↑ 69)	↑ 34 (↑ 18 a ↑ 53)	↑ 26 (↑ 9 a ↑ 45)
Itraconazol	200 mg c/12 h × 28 días	600 mg ×14 días	18	↓ 37 (↓ 20 a ↓ 51)	↓ 39 (↓ 21 a ↓ 53)	↓ 44 (↓ 27 a ↓ 58)
Hidroxi-itraconazol				↓ 35 (↓ 12 a ↓ 52)	↓ 37 (↓ 14 a ↓ 55)	↓ 43 (↓ 18 a ↓ 60)
Rifabutina	300 mg 1 v/día × 14 días	600 mg × 14 días	9	↓ 32 (↓ 15 a ↓ 46)	↓ 38 (↓ 28 a ↓ 47)	↓ 45 (↓ 31 a ↓ 56)
Atorvastatina	10 mg 1 v/día × 4 días	600 mg × 15 días	14	↓ 14 (↓ 1 a ↓ 26)	↓ 43 (↓ 34 a ↓ 50)	↓ 69 (↓ 49 a ↓ 81)
Total activo (incluidos los metabolitos)				↓ 15 (↓ 2 a ↓ 26)	↓ 32 (↓ 21 a ↓ 41)	↓ 48 (↓ 23 a ↓ 64)
Pravastatina	40 mg 1 v/día × 4 días	600 mg × 15 días	13	↓ 32 (↓ 59 a ↑ 12)	↓ 44 (↓ 26 a ↓ 57)	↓ 19 (↓ 0 a ↓ 35)
Simvastatina	40 mg 1 v/día × 4 días	600 mg × 15 días	14	↓ 72 (↓ 63 a ↓ 79)	↓ 68 (↓ 62 a ↓ 73)	↓ 45 (↓ 20 a ↓ 62)
Total activo (incluidos los metabolitos)				↓ 68 (↓ 55 a ↓ 78)	↓ 60 (↓ 52 a ↓ 68)	N.D.[j]
Carbamazepina	200 mg 1 v/día × 3 días, 200 mg 2 v/día × 3 días;	600 mg × 14 días	12	↓ 20 (↓ 15 a ↓ 24)	↓ 27 (↓ 20 a ↓ 33)	↓ 35 (↓ 24 a ↓ 44)

				Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente[a] (IC 90%)		
Fármaco administrado concomitantemente	**Dosis del fármaco administrado concomitantemente (mg)**	**Dosis de efavirenz (mg)**	**N**	**$C_{máx}$**	**AUC**	**$C_{mín}$**
Metabolito epóxido	luego, 400 mg 1 v/día × 29 días			↔	↔	↓ 13 (↓ 30 a ↑ 7)
Diltiazem	240 mg × 21 días	600 mg × 14 días	13	↓ 60 (↓ 50 a ↓ 68)	↓ 69 (↓ 55 a ↓ 79)	↓ 63 (↓ 44 a ↓ 75)
Desacetil diltiazem				↓ 64 (↓ 57 a ↓ 69)	↓ 75 (↓ 59 a ↓ 84)	↓ 62 (↓ 44 a ↓ 75)
N-monodesmetil diltiazem				↓ 28 (↓ 7 a ↓ 44)	↓ 37 (↓ 17 a ↓ 52)	↓ 37 (↓ 17 a ↓ 52)
Etinilestradiol/ norgestimato	0.035 mg/0.25 mg x 14 días	600 mg × 14 días				
Etinilestradiol			21	↔		↔
Norelgestromina			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 × 14 a 21 días	11	↓ 45 (↓ 25 a ↓ 59)	↓ 52 (↓ 33 a ↓ 66)	N.D.
Sertralina	50 mg 1 v/día × 14 días	600 mg × 14 días	13	↓ 29 (↓ 15 a ↓ 40)	↓ 39 (↓ 27 a ↓ 50)	↓ 46 (↓ 31 a ↓ 58)
Voriconazol	400 mg v.o.	400 mg × 9	N.	↓ 61[h]	↓ 77[h]	N.D.

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

N.D. = no disponible.
a. Aumento = ↑; disminución = ↓; ausencia de efecto = ↔
b. En comparación con 400 mg de atazanavir una vez al día, solo.
c. La dosis de comparación de indinavir fue 800 mg cada 8 horas, durante 10 días.
d. Diseño de grupos paralelos; N correspondiente al efavirenz + lopinavir / ritonavir; N correspondiente a lopinavir / ritonavir solo.
e. Los valores corresponden al lopinavir. Las características farmacocinéticas de 100 mg de ritonavir, cada 12 horas, no se afectan por la administración concomitante de efavirenz.
f. IC 95%.
g. Cápsula de gelatina blanda.
h. No se dispone del IC 90%.
i. 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).
j. No disponible debido a datos insuficientes.

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

En los estudios de interacción farmacológica *in vitro* y en las propiedades farmacocinéticas clínicas se ha demostrado que la posibilidad de interacciones mediadas por el CYP que afectan a la emtricitabina y al tenofovir con otros medicamentos es baja.

La emtricitabina y el tenofovir se excretan principalmente por los riñones, mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. No se observaron interacciones farmacológicas debido a la competencia por la excreción renal. Sin embargo, la administración de emtricitabina y FD tenofovir concomitantemente con medicamentos que se eliminan por secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina, tenofovir o del fármaco administrado concomitantemente.

Los fármacos que disminuyen la función renal también pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina o tenofovir.

No se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre la emtricitabina y el famciclovir, el indinavir, la estavudina, el fumarato de disoproxilo de tenofovir y la zidovudina. De manera parecida, en estudios realizados en voluntarios sanos, no se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre el fumarato de disoproxilo de tenofovir y el abacavir, el efavirenz, la emtricitabina, el entecavir, el indinavir, la lamivudina, la asociación de lopinavir y ritonavir, la metadona, el nelfinavir, los anticonceptivos orales, la ribavirina, la asociación de saquinavir y ritonavir, o el tacrolimus.

Después de administrar varias dosis a pacientes negativos para el VIH que estaban recibiendo tratamiento de mantenimiento crónico con metadona, anticonceptivos orales o dosis únicas de ribavirina, las características farmacocinéticas del tenofovir en el 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 FD tenofovir.

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 FD tenofovir sobre la $C_{máx}$, el AUC y la $C_{mín}$ de los fármacos administrados concomitantemente se muestran en las tablas 4 y 5.

Tabla 3. Interacciones farmacológicas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del tenofovir en presencia del fármaco administrado concomitantemente[a,b]

Fármaco administrado concomitantemente	Dosis del fármaco administrado concomitantemente (mg)	N	Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del tenofovir[c] (IC 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)
Didanosina (recubrimiento entérico)	400 una vez	25	↔	↔	↔
Didanosina (amortiguada)	250 ó 400 una vez al día × 7 días	14	↔	↔	↔
Lopinavir / ritonavir	400/100 dos veces al día × 14 días	24	↔	↑ 32 (↑ 25 a ↑ 38)	↑ 51 (↑ 37 a ↑ 66)

a. Todos los estudios de interacción se realizaron en voluntarios sanos.
b. Los pacientes recibieron 300 mg de FD tenofovir, una vez al día.
c. Aumento = ↑; disminución = ↓; ausencia de efecto = ↔
d. Ficha técnica de Reyataz.

Tabla 4. **Interacciones farmacológicas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente en presencia de fumarato de disoproxilo de tenofovir[a,b]**

Fármaco administrado concomitantemente	Dosis del fármaco administrado concomitantemente (mg)	N	Cambio % medio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente[c] (IC 90%)		
			$C_{máx}$	AUC	C_{min}
Atazanavir[d]	400 una vez al día x 14 días	34	↓ 21 (↓ 27 a ↓ 14)	↓ 25 (↓ 30 a ↓ 19)	↓ 40 (↓ 48 a ↓ 32)
	Atazanavir/ritonavir 300/100 una vez al día × 42 días	10	↓ 28 (↓ 50 a ↑ 5)	↓ 25[e] (↓ 42 a ↓ 3)	↓ 23[e] (↓ 46 a ↑ 10)
Lopinavir	Lopinavir/ritonavir 400/100 dos veces al día × 14 días	24	↔	↔	↔
Ritonavir	Lopinavir/ritonavir 400/100 dos veces al día × 14 días	24	↔	↔	↔

a. Todos los estudios de interacción se realizaron en voluntarios sanos.
b. Los pacientes recibieron 300 mg de FD tenofovir, una vez al día.
c. Aumento = ↑; disminución = ↓; ausencia de efecto = ↔
d. Ficha técnica de Reyataz.
e. En los pacientes infectados por el VIH, la adición de FD tenofovir a 300 mg de atazanavir más 100 mg de ritonavir dio como resultado valores de AUC y C_{min} de atazanavir que fueron 2.3 y 4 veces más altos que los valores correspondientes observados con 400 mg de atazanavir cuando se administró solo.

La administración concomitante de fumarato de disoproxilo de tenofovir con didanosina produce cambios en las características farmacocinéticas de la didanosina que pueden tener importancia clínica. En la tabla 5 se resumen los efectos del fumarato de disoproxilo de tenofovir en las características farmacocinéticas de la didanosina. La administración concomitante de fumarato de disoproxilo de tenofovir con comprimidos amortiguados o con cápsulas con recubrimiento entérico de didanosina aumenta significativamente la $C_{máx}$ y el AUC de la didanosina. Cuando se administraron cápsulas con recubrimiento entérico de 250 mg de didanosina con fumarato de disoproxilo de tenofovir, las exposiciones sistémicas a la didanosina fueron parecidas a las observadas con las cápsulas con recubrimiento entérico de 400 mg solas, administradas en

ayunas. Se desconoce el mecanismo de esta interacción [véanse las recomendaciones de ajuste de la posología de la didanosina en INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS, tabla 7].

Tabla 5. Interacciones farmacológicas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos de la didanosina en presencia de fumarato de disoproxilo de tenofovir[a,b]

Dosis de didanosina (mg)/forma de administración[d]	Forma de administración del FD tenofovir[b,d]	N	Cambio % medio (IC 90%) en comparación con 400 mg de didanosina sola, en ayunas[c]	
			$C_{máx}$	AUC
Comprimidos amortiguados				
400 una vez al día[e] × 7 días	En ayunas, una hora después de la didanosina	14	↑ 28 (↑ 11 a ↑ 48)	↑ 44 (↑ 31 a ↑ 59)
Cápsulas con recubrimiento entérico				
400 una vez, en ayunas	Con alimentos, 2 horas después de la didanosina	26	↑ 48 (↑ 25 a ↑ 76)	↑ 48 (↑ 31 a ↑ 67)
400 una vez, con alimentos	Simultáneamente con didanosina	26	↑ 64 (↑ 41 a ↑ 89)	↑ 60 (↑ 44 a ↑ 79)
250 una vez, en ayunas	Con alimentos, 2 horas después de la didanosina	28	↓ 10 (↓ 22 a ↑ 3)	↔
250 una vez, en ayunas	Simultáneamente con didanosina	28	↔	↑ 14 (0 a ↑ 31)
250 una vez, con alimentos	Simultáneamente con didanosina	28	↓ 29 (↓ 39 a ↓ 18)	↓ 11 (↓ 23 a ↑ 2)

a. Todos los estudios de interacción se realizaron en voluntarios sanos.
b. Los pacientes recibieron 300 mg de FD tenofovir, una vez al día.
c. Aumento = ↑; disminución = ↓; ausencia de efecto = ↔
d. La administración con alimentos se efectuó con una comida ligera (~373 kcal, 20% grasas).
e. Incluye a pacientes con un peso < 60 kg que recibieron ddI en dosis de 250 mg.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos: La dosis de ATRIPLA es de un comprimido, tomado una vez al día por vía oral, con el estómago vacío. La administración al acostarse puede mejorar la tolerabilidad de los síntomas del sistema nervioso.

Uso pediátrico: No se recomienda el uso de ATRIPLA en los pacientes menores de 18 años, porque es un comprimido de asociación de dosis fijas que contiene un componente, el fumarato de disoproxilo de tenofovir, cuya inocuidad y eficacia no se han establecido en este grupo de edad.

Uso geriátrico: En los estudios clínicos de efavirenz, emtricitabina o FD tenofovir no se incluyó un número suficiente de pacientes con una edad a partir de 65 años 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 cardiaca, renal o hepática, y las enfermedades concomitantes u otros tratamientos con fármacos.

Ajuste de la dosis en caso de disfunción renal:

Dado que ATRIPLA es una asociación de dosis fijas, no deberá recetarse a los pacientes que precisan un ajuste de la dosificación, por ejemplo, los que sufren una disfunción renal moderada o grave (depuración de creatinina < 50 ml/min).

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

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

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.

FÁRMACOS CONTRAINDICADOS

En el caso de algunos fármacos, la competencia por el CYP3A por el efavirenz podría causar la inhibición de su metabolismo y crear la posibilidad de reacciones adversas graves o que pueden poner en peligro la vida del paciente (por ejemplo, arritmias cardiacas, sedación prolongada o depresión respiratoria). En la tabla 6 se enumeran los fármacos que están contraindicados con ATRIPLA.

Tabla 6. **Fármacos cuyo uso está contraindicado o no se recomienda con ATRIPLA**

Tipo de fármaco: nombre del fármaco	Comentario clínico
Antimicótico: voriconazol	El efavirenz reduce significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y la administración concomitante puede disminuir la eficacia terapéutica del voriconazol. Asimismo, el voriconazol aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas al efavirenz. Debido a que ATRIPLA es un producto de asociación de dosis fijas, la dosis de efavirenz no puede alterarse. [Véase INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS]
Derivados del cornezuelo de centeno (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina)	Posibilidad de reacciones graves o que pueden poner en peligro la vida del paciente, como toxicidad aguda por el cornezuelo, que se caracteriza por vasoespasmo periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos.
Benzodiacepinas: midazolam, triazolam	Posibilidad de reacciones graves o que pueden poner en peligro la vida del paciente, como aumento o prolongación de la sedación, o depresión respiratoria.
Bloqueantes de los canales del calcio: bepridilo	Posibilidad de reacciones graves o que pueden poner en peligro la vida del paciente, como arritmias cardiacas.
Agente de la motilidad gastrointestinal: cisaprida	Posibilidad de reacciones graves o que pueden poner en peligro la vida del paciente, como arritmias cardiacas.
Antagonistas de los receptores H1: astemizol	Posibilidad de reacciones graves o que pueden poner en peligro la vida del paciente, como arritmias cardiacas.
Neuroléptico: pimozida	Posibilidad de reacciones graves o que pueden poner en peligro la vida del paciente, como arritmias cardiacas.
Hipérico o hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*)	Puede causar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia al efavirenz o a los inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INNRT).

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis

Se ha notificado la aparición de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluso casos mortales, con el uso de los análogos nucleosídicos, incluido el FD tenofovir, un componente de ATRIPLA, en asociación con otros antirretrovíricos. La mayoría de estos casos

se registraron en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a los nucleosídicos pueden ser factores de riesgo. Se debe tener especial precaución cuando se administran nucleosídicos a cualquier paciente con factores de riesgo conocidos para las enfermedades hepáticas. Sin embargo, también se han notificado casos en los pacientes que no tenían factores de riesgo conocidos. El tratamiento con ATRIPLA se deberá interrumpir en cualquier paciente que presente resultados clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (lo cual puede incluir hepatomegalia y esteatosis aun en ausencia de aumentos marcados de la transaminasa).

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

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

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

Interacciones farmacológicas

Las concentraciones plasmáticas de efavirenz pueden resultar alteradas por los sustratos, inhibidores o inductores del CYP3A. Asimismo, el efavirenz puede alterar las concentraciones

plasmáticas de los fármacos metabolizados por el CYP3A (CONTRAINDICACIONES FARMACOS CONTRAINDICADOS).

Administración concomitante de productos relacionados

Entre los fármacos relacionados que no deben administrarse concomitantemente con ATRIPLA se cuentan EMTRIVA (emtricitabina), VIREAD (FD tenofovir), TRUVADA (emtricitabina/FD tenofovir) y STOCRIN (efavirenz), que contienen los mismos principios activos que ATRIPLA. Debido a las semejanzas entre la emtricitabina y la lamivudina, no se debe administrar ATRIPLA concomitantemente con otros fármacos que contengan lamivudina, como Combivir (lamivudina y zidovudina), Epivir o Epivir-VHB (lamivudina), Epzicom (sulfato de abacavir y lamivudina), Trizivir (sulfato de abacavir, lamivudina y zidovudina) o Hepsera (dipivoxilo de adefovir).

Síntomas psiquiátricos

En los pacientes tratados con efavirenz se han notificado experiencias adversas psiquiátricas graves. En ensayos clínicos controlados de 1008 pacientes con pautas que contienen efavirenz durante una media de 2.1 años y de 635 pacientes tratados con pautas testigos durante una media de 1.5 años, las frecuencias (con independencia de la causalidad) de reacciones psiquiátricas graves y específicas en los pacientes que recibieron efavirenz o pautas testigos, respectivamente, fueron: depresión grave (2.4%, 0.9%), ideación suicida (0.7%, 0.3%), intentos de suicidio no mortales (0.5%, 0%), conducta agresiva (0.4%, 0.5%), reacciones paranoides (0.4%, 0.3%) y reacciones maniacas (0.2%, 0.3%). Cuando los síntomas psiquiátricos similares a los que se acaba de mencionar se combinaron y evaluaron como un grupo, en un análisis multifactorial de datos del estudio AI266006 (006), el tratamiento con efavirenz se asoció a un aumento de la aparición de estos síntomas psiquiátricos selectos. Otros factores asociados a un aumento de la presentación de estos síntomas psiquiátricos fueron: antecedentes de consumo de drogas inyectables, antecedentes psiquiátricos y toma de medicamentos psiquiátricos en la entrada en el estudio. Se observaron relaciones parecidas tanto en el grupo de tratamiento con efavirenz como en el testigo. En el estudio 006, la aparición de nuevos síntomas psiquiátricos graves se produjo durante todo el estudio, tanto en los pacientes tratados con efavirenz como en

los que recibieron el tratamiento testigo. El 1% de los pacientes tratados con efavirenz suspendió o interrumpió el tratamiento a causa de uno o más de estos síntomas psiquiátricos selectos. También se han notificado casos ocasionales, después de la comercialización, de suicidio, ideas delirantes y comportamiento de tipo psicótico, aunque a partir de estas notificaciones no puede establecerse una relación de causalidad con el uso de efavirenz. Los pacientes con reacciones adversas psiquiátricas graves deben solicitar inmediatamente una evaluación médica para valorar la posibilidad de que los síntomas estén relacionados con el uso de efavirenz y, de ser así, establecer si los riesgos de la continuación del tratamiento superan a las ventajas [véase REACCIONES ADVERSAS].

Síntomas del sistema nervioso

El 53% (531/1008) de los pacientes que recibieron efavirenz en ensayos clínicos controlados manifestaron síntomas del sistema nervioso central (de cualquier grado, con independencia de la causalidad), en comparación con el 25% (156/635) de los pacientes que recibieron pautas testigos. 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 leves o 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 el segundo día del tratamiento y, por lo general, se resuelven después de las dos a cuatro primeras semanas de tratamiento. Después de cuatro 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 pautas que contenían efavirenz, y del 3 al 5% en los pacientes que recibieron una pauta testigo. Se debe informar a los pacientes de que es probable que estos síntomas frecuentes mejoren con la continuación del tratamiento y no fueron predictivos de la aparición posterior de los síntomas psiquiátricos menos frecuentes. La administración de los fármacos al acostarse puede mejorar la tolerabilidad de

estos síntomas del sistema nervioso [véase POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN].

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

Debe alertarse a los pacientes que reciben ATRIPLA acerca de la posibilidad de efectos aditivos del 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.

Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal

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

Se han notificado casos de trastornos renales, entre ellos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), asociados con el uso del FD tenofovir [véase REACCIONES ADVERSAS].

Se recomienda calcular la depuración de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar la terapia y según se requiera clínicamente durante el tratamiento con ATRIPLA. Debe realizarse la vigilancia sistemática de la depuración de creatinina calculada y del fósforo sérico en todos los pacientes con riesgo de disfunción renal, incluidos los pacientes que han sufrido anteriormente reacciones renales mientras recibían HEPSERA (dipivoxilo de adefovir).

Se debe evitar el uso de ATRIPLA con el uso reciente o concomitante de un fármaco

nefrotóxico.

Embarazo y reproducción

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

No hay estudios adecuados y bien controlados de ATRIPLA en las mujeres embarazadas. ATRIPLA deberá usarse durante el embarazo sólo si las posibles ventajas superan al posible riesgo para el feto, por ejemplo, en el caso de una embarazada sin otras opciones terapéuticas.

Registro de embarazos con antirretrovíricos (Antiretoviral Pregnancy Registry): Se anima a los profesionales a cargo de la atención de los pacientes que registren a las pacientes que se queden embarazadas en el siguiente sitio de Internet: www.kendle.com/registries/.

Efavirenz: A fecha de julio de 2008, el Registro de embarazos con antirretrovíricos ha recibido informes prospectivos de 526 embarazos expuestos a pautas de tratamiento que contienen efavirenz; casi todos ellos se trataron de exposiciones durante el primer trimestre (507 embarazos). Se produjeron defectos congénitos en 13 de 407 nacidos vivos (exposición durante el primer trimestre) y dos de 37 nacidos vivos (exposición durante el segundo o tercer trimestre). Uno de estos defectos notificados prospectivamente con exposición durante el primer trimestre fue un defecto del tubo neural. Se ha notificado también prospectivamente un caso único de anoftalmía con la exposición durante el primer trimestre al efavirenz; sin embargo este caso incluyó hendiduras faciales oblicuas y bandas amnióticas, una asociación conocida con la anoftalmía. Ha habido cinco notificaciones retrospectivas de descubrimientos compatibles con

defectos del tubo neural, incluso meningomielocele. Todas las madres estuvieron expuestas a pautas que contenían efavirenz durante el primer trimestre. Aunque no se ha establecido una relación de causalidad entre estas reacciones y el empleo de efavirenz, se han observado defectos similares en estudios preclínicos de este fármaco.

En un estudio de toxicidad del desarrollo se han observado malformaciones en tres de 20 fetos o lactantes de monos *Cynomolgus* tratados con efavirenz (en comparación con 0 de 20 testigos concomitantes). Las monas preñadas recibieron el fármaco durante toda la preñez (días 20 a 150 después del coito), con 60 mg/kg diarios de efavirenz, una dosis que produjo concentraciones plasmáticas del fármaco parecidas a las de los seres humanos que recibieron 600 mg/día de efavirenz. En un feto se observaron anencefalia y anoftalmía unilateral, con aumento de tamaño secundario de la lengua; en otro feto, microftalmia, y en un tercero, paladar hendido. En los monos *Cynomolgus*, el efavirenz atraviesa la placenta y produce concentraciones en la sangre fetal parecidas a las concentraciones en la sangre materna. Se ha comprobado que el efavirenz atraviesa la placenta en las ratas y los conejos, y produce concentraciones del fármaco en la sangre fetal parecidas a las concentraciones maternas. Se observó un aumento de las resorciones fetales en las ratas, con dosis de efavirenz que produjeron concentraciones máximas en el plasma y valores de AUC en las ratas hembras equivalentes o inferiores a las alcanzadas en seres humanos que recibieron 600 mg de efavirenz, una vez al día. El efavirenz no produjo ninguna toxicidad reproductiva cuando se administró a conejas preñadas, a dosis que produjeron concentraciones plasmáticas máximas parecidas y valores de AUC de aproximadamente la mitad a los alcanzados en seres humanos que recibieron 600 mg de efavirenz, una vez al día.

Erupción cutánea

En ensayos clínicos controlados, el 26% (266/1008) de los pacientes tratados con 600 mg de efavirenz presentaron erupción cutánea de aparición reciente, en comparación con el 17% (111/635) de los pacientes tratados en los grupos testigos. La erupción asociada a flictenas, descamación húmeda o ulceración se presentó en el 0.9% (9/1008) de los pacientes tratados

con efavirenz. La incidencia de erupción de grado 4 (por ejemplo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson) en los pacientes tratados con efavirenz en todos los estudios y con acceso ampliado fue del 0.1%. Las erupciones cutáneas fueron generalmente maculopapulares, de gravedad leve a moderada, que se producen en las dos primeras semanas después del inicio del tratamiento con efavirenz (la mediana del tiempo hasta la aparición de la erupción en los adultos fue de 11 días) y, en la mayoría de los pacientes que continuaron el tratamiento con efavirenz, la erupción cutánea se resuelve al cabo de un mes (mediana de la duración, 16 días). En los ensayos clínicos, la tasa de suspensión a causa de una erupción cutánea fue del 1.7% (17/1008). La administración de ATRIPLA puede reiniciarse en los pacientes que interrumpen el tratamiento a causa de una erupción. ATRIPLA deberá suspenderse en los pacientes que presenten una erupción cutánea grave asociada a flictenas, descamación, afectación de las mucosas o fiebre. La administración de antihistamínicos o corticoesteroides adecuados puede mejorar la tolerabilidad y acelerar la resolución de la erupción.

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

Enzimas hepáticas

Se recomienda la vigilancia de las enzimas hepáticas en los pacientes con antecedentes comprobados o presuntos de infección de hepatitis B o C, y en los pacientes tratados con otros medicamentos asociados a la toxicidad hepática. En los pacientes con aumentos persistentes de las transaminasas séricas superiores al quíntuple del límite superior de la normalidad, debe sopesarse la ventaja de continuar el tratamiento con ATRIPLA frente a los riesgos desconocidos de una toxicidad hepática significativa [véase REACCIONES ADVERSAS].

Disminución de la densidad mineral ósea

5116

Se debe plantear la vigilancia de la densidad mineral ósea (DMO) en los pacientes infectados por el VIH-1 que tienen antecedentes de fracturas óseas patológicas o con riesgo de osteopenia. Si bien no se ha estudiado el efecto de los suplementos de calcio y vitamina D, dichos suplementos pueden ser beneficiosos para todos los pacientes. Se debe obtener asesoramiento adecuado si se sospecha de la presencia de anomalías óseas.

En un estudio de 144 semanas en pacientes tratados con FD tenofovir sin tratamiento antirretrovírico previo, se observaron disminuciones en la densidad mineral ósea en la columna lumbar y la cadera, en ambos grupos de tratamiento del estudio. En la semana 144 hubo una disminución significativamente mayor del porcentaje medio con respecto al valor inicial de la DMO de la columna lumbar en los pacientes tratados con FD tenofovir + lamivudina + efavirenz, en comparación con los pacientes tratados con estavudina + lamivudina + efavirenz. Los cambios de la DMO en la cadera fueron similares entre los dos grupos de tratamiento. En ambos grupos, la mayor parte de la disminución de la DMO se produjo en las primeras 24 a 48 semanas del estudio y se mantuvo durante 144 semanas. El 28% de los pacientes tratados con FD tenofovir, frente al 21% de los pacientes del grupo de comparación, experimentaron una reducción de al menos el 5% en la DMO en la columna o del 7% en la DMO en la cadera. Se notificaron fracturas clínicamente importantes (sin incluir los dedos de los pies y las manos) en cuatro pacientes del grupo tratado con FD tenofovir y en seis pacientes del grupo de comparación. El FD tenofovir se asoció con aumentos significativos de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo (fosfatasa alcalina sérica específica del hueso, osteocalcina sérica, telopéptido C sérico y telopéptido N urinario), lo que sugiere un aumento del recambio de tejido óseo. Las concentraciones séricas de la hormona paratiroidea y de la vitamina D 1,25 también fueron más altas en los pacientes tratados con FD tenofovir. Se desconocen los efectos de los cambios asociados al FD tenofovir en la DMO y en los marcadores bioquímicos sobre la salud ósea a largo plazo y sobre el riesgo futuro de fracturas. Para obtener información adicional, consulte la ficha técnica del FD tenofovir.

GADSON S.A.
OLGA NOEMI OSCO
DIRECTOR TECNICA
MN 9957

Se han notificado casos de osteomalacia (asociada a tubulopatía renal proximal y que puede contribuir a fracturas) en relación con el uso del FD tenofovir [véase REACCIONES ADVERSAS].

Convulsiones

Se han observado convulsiones, en casos muy infrecuentes, en los pacientes tratados con efavirenz, generalmente en presencia de antecedentes comprobados de convulsiones. Debe tenerse precaución en cualquier paciente con antecedentes de convulsiones.

Los pacientes que reciben concomitantemente medicamentos anticonvulsivos metabolizados principalmente por el hígado, como la fenitoína, la carbamacepina y el fenobarbital, pueden precisar la vigilancia periódica de las concentraciones plasmáticas [véase INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS].

Síndrome de reconstitución inmunológica

Se han notificado casos del síndrome de reconstitución inmunológica en los pacientes que recibieron tratamiento antirretrovírico asociado, incluidos los componentes de ATRIPLA. Durante la fase inicial del tratamiento antirretrovírico 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.

Redistribución de las grasas

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

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

En este apartado se explican las interacciones farmacológicas clínicamente importantes observadas con ATRIPLA. Los estudios de interacción farmacológica se describen en otro lugar

GADOR S.A.
CARA NOEMI CRECO
DIRECTORA TECNICA
M.N. 6937

de la ficha técnica [véase Farmacología clínica].

Efavirenz

Se ha comprobado que el efavirenz induce *in vivo* el CYP3A. Otros compuestos que son sustratos del CYP3A pueden presentar una disminución de las concentraciones plasmáticas cuando se administran simultáneamente con efavirenz. En los estudios in vitro se ha demostrado que el efavirenz inhibe las isoenzimas CYP-2C9, 2C19 y 3A4, dentro de los límites de las concentraciones plasmáticas observadas de efavirenz. La administración concomitante de efavirenz con fármacos que son metabolizados principalmente por estas isoenzimas puede producir una alteración de las concentraciones plasmáticas del fármaco administrado concomitantemente. Por lo tanto, puede ser necesario ajustar adecuadamente las dosis de estos fármacos.

Se esperaría que los fármacos que inducen la actividad del CYP3A4 (por ejemplo, fenobarbital, rifampicina, rifabutina) aumenten la depuración del efavirenz, produciéndose una disminución de las concentraciones plasmáticas.

Emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir

Como la emtricitabina y el tenofovir se eliminan principalmente por los riñones, la administración simultánea de ATRIPLA con fármacos que reducen la función renal o que compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de la emtricitabina, el tenofovir o de otros fármacos eliminados por vía renal. Algunos ejemplos son, entre otros, el aciclovir, el dipivoxilo de adefovir, el cidofovir, el ganciclovir, el valaciclovir y el valganciclovir.

La administración concomitante de FD tenofovir y didanosina debe realizarse con precaución, y se debe controlar estrictamente a los pacientes que reciben esta asociación, a fin de detectar reacciones adversas asociadas a la didanosina. La didanosina deberá suspenderse en los pacientes que presenten reacciones adversas relacionadas con este fármaco [véanse en la tabla 7 las recomendaciones de ajuste de la posología de la didanosina]. Se ha observado la supresión de los recuentos de linfocitos CD4+ en los pacientes que recibieron FD tenofovir con 400 mg de didanosina diariamente.

Se ha demostrado que la asociación de lopinavir y ritonavir aumenta las concentraciones de tenofovir. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Se debe vigilar la presencia de reacciones adversas asociadas al tenofovir en los pacientes que reciben la asociación de lopinavir y ritonavir con ATRIPLA. La administración de ATRIPLA deberá suspenderse en los pacientes que presenten reacciones adversas relacionadas con el tenofovir (véase la tabla 7).

No se recomienda la administración concomitante de atazanavir con ATRIPLA, ya que se ha comprobado que la administración concomitante de atazanavir con efavirenz o FD tenofovir disminuye las concentraciones plasmáticas de atazanavir. Asimismo, se ha demostrado que el atazanavir aumenta las concentraciones de tenofovir. No hay información suficiente para respaldar las recomendaciones de posología de atazanavir o de la asociación de atazanavir y ritonavir en asociación con ATRIPLA (véase la tabla 7).

Efavirenz, emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir

En las tablas 6 y 7 se resume otra información importante acerca de las interacciones farmacológicas de ATRIPLA. Las interacciones farmacológicas descritas se basan en estudios realizados con efavirenz, emtricitabina o FD tenofovir como fármacos individuales o son posibles interacciones farmacológicas. No se ha realizado ningún estudio de interacción farmacológica con ATRIPLA (véase la información farmacocinética en Farmacología Clínica, tablas 1 a 5). En las tablas se incluyen las interacciones posiblemente significativas, pero no se incluyen todas.

Tabla 7. Interacciones farmacológicas establecidas y otras posiblemente significativas[a]: Puede recomendarse la modificación de la dosis o de la pauta según los estudios de interacción farmacológica o las interacciones previstas

Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
Antirretrovíricos		
Inhibidor de la proteasa: Atazanavir	↓ concentración de atazanavir ↑concentración de tenofovir	No se recomienda la administración simultánea de atazanavir con ATRIPLA. La administración concomitante de atazanavir con efavirenz o FD tenofovir disminuye las concentraciones plasmáticas de atazanavir. Se desconoce el efecto combinado de efavirenz más FD tenofovir sobre las concentraciones plasmáticas de atazanavir. Asimismo, se ha demostrado que el atazanavir aumenta las concentraciones de tenofovir. No hay información suficiente para respaldar las recomendaciones de posología del atazanavir o de la asociación de atazanavir y ritonavir en asociación con ATRIPLA.-
Inhibidor de la proteasa: Fosamprenavir calcio	↓ concentración de 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	↓ concentración de indinavir	Se desconoce la dosis óptima de indinavir, administrado en asociación con efavirenz. El aumento de la dosis de indinavir a 1000 mg cada ocho horas no compensa el aumento del metabolismo del indinavir debido al efavirenz.
Inhibidor de la proteasa: Lopinavir/ritonavir	↓ concentración de lopinavir ↑ concentración de tenofovir	Puede plantearse un aumento de la dosis de la asociación de lopinavir y ritonavir a 600/150 mg (tres comprimidos), dos veces al día, si se usa en asociación con efavirenz en pacientes con tratamiento antirretrovírico previo, si se sospecha clínicamente una disminución de la sensibilidad al lopinavir (por los antecedentes de tratamiento o las pruebas de laboratorio). **Se debe vigilar la presencia de reacciones adversas asociadas al tenofovir en los pacientes. La administración de ATRIPLA deberá suspenderse en los pacientes que presenten reacciones adversas relacionadas con el tenofovir.**

GABOR S.A.
OLGA NOEMI OTERO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9617

Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
Inhibidor de la proteasa: Ritonavir	↑ concentración de ritonavir ↑ concentración de efavirenz	Al administrar 500 mg de ritonavir cada 12 horas simultáneamente con 600 mg de efavirenz una vez al día, la asociación guardó relación con una frecuencia más alta de reacciones adversas clínicas (p. ej., mareos, náuseas, parestesia) y anomalías de laboratorio (aumento de las enzimas hepáticas). Se recomienda la vigilancia de las enzimas hepáticas si ATRIPLA se usa en asociación con ritonavir.
Inhibidor de la proteasa: Saquinavir	↓ concentración de saquinavir	No deberá emplearse como único inhibidor de la proteasa en asociación con ATRIPLA.
INRT: Didanosina	↑ concentración de didanosina	Las concentraciones más altas de didanosina podrían potenciar las reacciones adversas asociadas a este fármaco, como pancreatitis y neuropatía. **En los adultos con un peso > 60 kg, se deberá reducir la dosis de didanosina a 250 mg si se administra concomitantemente con ATRIPLA. No se dispone de información para recomendar un ajuste de la dosis de didanosina en los pacientes con un peso inferior a 60 kg. La administración concomitante de ATRIPLA y didanosina debe realizarse con precaución, y se debe vigilar estrictamente a los pacientes que reciben esta asociación, a fin de detectar reacciones adversas asociadas a la didanosina. Para obtener información adicional, consulte la ficha técnica de Videx / Videx EC (didanosina).**
Otros fármacos		
Anticoagulante: Warfarina	↑ o ↓ concentración de warfarina	Posible aumento o disminución de las concentraciones plasmáticas y los efectos por el efavirenz.
Anticonvulsivos: Carbamacepina	↓concentración de carbamacepina ↓ concentración de efavirenz	No hay datos suficientes para hacer una recomendación de dosis de ATRIPLA. Deberá emplearse un tratamiento anticonvulsivo diferente.
Fenitoína Fenobarbital	↓ concentración de anticonvulsivo ↓ concentración de efavirenz	Posibilidad de disminución de las concentraciones plasmáticas del anticonvulsivo, de efavirenz o de ambos; debe efectuarse una vigilancia periódica de las concentraciones plasmáticas del anticonvulsivo.

Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
Antidepresivo: Sertralina	↓ concentración de sertralina	Los aumentos de la dosis de sertralina deben guiarse por la respuesta clínica.

Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
Antimicóticos: Itraconazol	↓ concentración de itraconazol ↓ concentración de hidroxi-itraconazol	Como no puede hacerse ninguna recomendación de la dosis de itraconazol, debe plantearse un tratamiento antimicótico diferente.
Ketoconazol	↓ concentración de ketoconazol	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.
Antiinfecciosos: Claritromicina	↓ concentración de claritromicina ↑ concentración del metabolito 14-OH	Se desconoce la significación clínica. En voluntarios no infectados, el 46% presentó erupción cutánea mientras recibían efavirenz y claritromicina. No se recomienda ningún ajuste de la dosis cuando ATRIPLA se administra con claritromicina. Deberá valorarse la administración de fármacos diferentes a la claritromicina, como la azitromicina. No se han estudiado otros macrólidos, como la eritromicina, en asociación con ATRIPLA.
Antimicobacterianos: Rifabutina	↓ concentración de 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.
Antimicobacterianos: Rifampicina	↓ concentración de efavirenz	Se desconoce la importancia clínica de la disminución de la concentración de efavirenz. No se han establecido las recomendaciones de posología para el uso concomitante de ATRIPLA y rifampicina.
Bloqueantes de los canales del calcio: Diltiazem	↓ concentración de diltiazem ↓ concentración de desacetildiltiazem ↓ concentración de N-monodesmetil-diltiazem	Los ajustes de la dosis de diltiazem deben guiarse por la respuesta clínica (consúltese la ficha técnica del diltiazem). No es necesario ningún ajuste de la dosis de ATRIPLA si se administra concomitantemente con diltiazem.

Tipo de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto	Comentario clínico
Otros (p. ej., felodipino, nicardipino, nifedipino, verapamilo)	↓ bloqueante de los canales del calcio	No se dispone de información sobre las posibles interacciones del efavirenz con otros bloqueantes de los canales del calcio que son sustratos de CYP3A4. Existe la posibilidad de disminución de las concentraciones plasmáticas del bloqueante de los canales del calcio. Los ajustes de la dosis deben guiarse por la respuesta clínica (consúltese la ficha técnica del bloqueante de los canales del calcio).
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Atorvastatina Pravastatina Simvastatina	↓ concentración de atorvastatina ↓ concentración de pravastatina ↓ concentración de simvastatina	Disminución de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, pravastatina y simvastatina con efavirenz. Debe consultarse la ficha técnica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa para tener una orientación sobre la individualización de la dosis.
Anticonceptivos hormonales: Por vía oral: Etinilestradiol/ norgestimato	↓ metabolitos activos del norgestimato	Debe usarse un método anticonceptivo de barrera fiable además de los anticonceptivos hormonales. El efavirenz no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones de etinilestradiol; sin embarazo, las concentraciones de progestágenos (norelgestromina y levonorgestrel) estuvieron marcadamente disminuidas. No se observó ningún efecto del etinilestradiol/norgestimato sobre las concentraciones plasmáticas de efavirenz.
Por implante: Etonogestrel	↓ etonogestrel	Debe usarse un método anticonceptivo de barrera fiable además de los anticonceptivos hormonales. No se ha estudiado la interacción entre el etonogestrel y el efavirenz. Puede esperarse una disminución de la exposición al etonogestrel. Ha habido informes posteriores a la comercialización de fracaso anticonceptivo con el etonogestrel en pacientes expuestas al efavirenz.

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 efavirenz. No se prevé que estos inmunosupresores afecten a la exposición al efavirenz. Puede ser necesario ajustar la dosis del inmunosupresor. Se recomienda una vigilancia rigurosa de las concentraciones del inmunosupresor por lo menos durante dos semanas (hasta que se alcancen concentraciones estables) al iniciar o interrumpir el tratamiento con ATRIPLA.
Analgésicos narcóticos: Metadona	↓ concentración de metadona	La administración concomitante de efavirenz en pacientes infectados por el VIH-1 con antecedentes de consumo de drogas inyectables produjo una disminución de las concentraciones plasmáticas de metadona y signos de abstinencia de los opiáceos. La dosis de metadona aumentó una media del 22% para aliviar los síntomas de la 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 la abstinencia.

a. Esta tabla no incluye todos los casos posibles.

INTERFERENCIA DE EFAVIRENZ CON LOS ANÁLISIS

Interacción con los análisis de cannabinoides: El efavirenz no se une a los receptores de los cannabinoides. Se han observado resultados falsamente positivos de las pruebas de cannabinoides en la orina en voluntarios no infectados por el VIH que recibían efavirenz cuando se usó el análisis Cedia DAU Multi-Level THC de Microgenics para detección. Se obtuvieron resultados negativos cuando se realizó un análisis confirmatorio más específico con cromatografía de gases/espectrometría de masas. Para obtener más información, consúltese la ficha técnica de STOCRIN.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Categoría D del embarazo [véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES]

Lactancia

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (de EE.UU.) recomiendan a las madres infectadas por el VIH-1 que no den lactancia materna a sus hijos a fin de evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH-1. En estudios en ratas se ha demostrado que tanto el efavirenz como el tenofovir se secretan por la leche. Se desconoce si el efavirenz, la emtricitabina o el tenofovir se excretan por la leche de los seres humanos. Debido a la posibilidad tanto de transmisión del VIH-1 como de reacciones adversas graves en los lactantes que reciben lactancia materna, se debe indicar a las madres que no den leche materna a los niños si están recibiendo ATRIPLA.

Empleo en pediatría

No se recomienda el uso de ATRIPLA en los pacientes menores de 18 años, porque es un comprimido de asociación de dosis fijas que contiene un componente, el fumarato de disoproxilo de tenofovir, cuya inocuidad y eficacia no se han establecido en este grupo de edad.

Empleo en geriatría

En los estudios clínicos de efavirenz, emtricitabina o FD tenofovir no se incluyó un número suficiente de pacientes con una edad a partir de 65 años 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 cardiaca, renal o hepática, y las enfermedades concomitantes u otros tratamientos con fármacos.

DISFUNCIÓN RENAL

Dado que ATRIPLA es una asociación de dosis fijas, no deberá recetarse a los pacientes que precisan un ajuste de la dosificación, por ejemplo, los que sufren una disfunción renal moderada o grave (depuración de creatinina < 50 ml/min). [Véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES]

DISFUNCIÓN HEPÁTICA

No se han estudiado las características farmacocinéticas del efavirenz en los pacientes con disfunción hepática. Debido al extenso metabolismo del efavirenz mediado por el citocromo P450 y a la limitada experiencia clínica en los pacientes con disfunción hepática, debe tenerse

precaución al administrar ATRIPLA a estos pacientes [véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TRASTORNO DE LA FERTILIDAD

Efavirenz: Se realizaron estudios de carcinogenia a largo plazo con efavirenz en ratones y ratas. Se administraron a los ratones dosis de 0, 25, 75, 150 ó 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 machos no se observó ningún aumento de la incidencia de tumores con respecto a los valores de referencia. En los estudios en los que las ratas recibieron efavirenz, a dosis de 0, 25, 50 ó 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 (basada en las AUC) en los ratones fue de aproximadamente 1.7 veces la de seres humanos que recibieron la dosis de 600 mg/día. La exposición en las ratas fue inferior a la de los seres humanos. Se desconoce el mecanismo del potencial carcinógeno. Sin embargo, en análisis de toxicología genética, el efavirenz no mostró indicios de actividad mutágena ni clastógena 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 en la sangre periférica o en células de ovario de hámster chino, y análisis de micronúcleos en la médula ósea del ratón *in vivo*. Dada la ausencia de actividad genotóxica del efavirenz, se desconoce la pertinencia para los seres humanos de las neoplasias en los ratones tratados con efavirenz.

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

terapéuticas de efavirenz.

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

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

La emtricitabina no afectó a la fertilidad en las ratas machos, con exposiciones (AUC) aproximadamente 140 veces superiores, ni en los ratones machos y hembras, con exposiciones 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, a exposiciones diarias (AUC) aproximadamente 60 veces superiores a las exposiciones en los seres humanos, con la dosis recomendada de 200 mg diarios.

Fumarato de disoproxilo de tenofovir: Se realizaron estudios de carcinogenia oral a largo plazo con FD tenofovir en ratones y ratas, a exposiciones de hasta aproximadamente 16 veces (ratones) y cinco veces (ratas) las observadas en los seres humanos con la dosis terapéutica para la infección por el VIH-1. Con la dosis alta en los ratones hembras, aumentaron los adenomas hepáticos con exposiciones de hasta 16 veces superiores a la de los seres humanos. En las ratas, el estudio arrojó resultados negativos en cuanto a la carcinogenia, con exposiciones de hasta cinco veces las observadas en los seres humanos con la dosis terapéutica.

El fumarato de disoproxilo de tenofovir fue mutágeno en el análisis *in vitro* de linfoma de ratón, y negativo en la prueba de mutagénesis bacteriana in vitro (prueba de Ames). En un análisis de micronúcleos de ratón *in vivo*, el FD tenofovir fue negativo cuando se administró a ratones machos.

No se produjeron efectos sobre la fertilidad, el rendimiento del apareamiento ni el desarrollo embrionario temprano al administrar FD tenofovir a ratas machos, a una dosis equivalente a diez veces la dosis en los seres humanos, a partir de comparaciones de la superficie corporal, durante 28 días antes del apareamiento, y a ratas hembras, durante 15 días antes del apareamiento, hasta el séptimo día de gestación. Sin embargo, en las ratas hembras hubo una alteración del ciclo menstrual.

Toxicología o farmacología en animales

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

Fumarato de disoproxilo de tenofovir: El tenofovir y el fumarato de disoproxilo de tenofovir, administrados a ratas, perros y monos, en estudios toxicológicos con exposiciones (basadas en las AUC) superiores o iguales a 6 veces las observadas en los seres humanos, ocasionaron toxicidad ósea. En los monos, la toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia. La osteomalacia observada en los monos parecía ser reversible al reducir la dosis o suspender el tenofovir. En las ratas y los perros, la toxicidad ósea se manifestó en forma de disminución de la densidad del mineral óseo. Se desconoce el mecanismo o mecanismos subyacentes de la toxicidad ósea.

En cuatro especies de animales a las que se administró tenofovir y FD tenofovir se observaron pruebas de toxicidad renal. En estos animales se observaron aumentos en la creatinina sérica, BUN (nitrógeno ureico en sangre), glucosuria, proteinuria, fosfaturia o calciuria, y disminución del fosfato sérico en diferentes grados. Estas toxicidades se observaron en exposiciones (según las 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.

ESTUDIOS CLÍNICOS

El estudio clínico 934 respalda el uso de los comprimidos de ATRIPLA en los pacientes infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo con antirretrovíricos. Puede encontrarse

información adicional en respaldo del uso de ATRIPLA en los pacientes sin tratamiento previo con antirretrovíricos en la ficha técnica de VIREAD.

El estudio clínico 073 respalda el uso de ATRIPLA en los pacientes con tratamiento previo con antirretrovíricos. En este estudio se presenta la experiencia clínica del uso de ATRIPLA en pacientes estables y virológicamente suprimidos, con tratamiento antirretrovírico asociado, sin antecedentes de fracaso virológico.

En los pacientes con tratamiento previo con antirretrovíricos, el uso de los comprimidos de ATRIPLA también puede plantearse en los pacientes con cepas del VIH-1 que se espera que sean sensibles a los componentes de ATRIPLA, según la evaluación de la historia o mediante pruebas genotípicas o fenotípicas [Véase Farmacología clínica].

Estudio 934: Se informan los datos obtenidos en 144 semanas en el estudio 934, un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y con testigo activo, en que se comparó emtricitabina + FD tenofovir, administrados en asociación con efavirenz, frente a la asociación en dosis fijas de zidovudina y lamivudina, en asociación con efavirenz, en 511 pacientes sin tratamiento previo con antirretrovíricos. Desde la semana 96 a la semana 144 del estudio, los pacientes recibieron una asociación de dosis fijas de emtricitabina y FD tenofovir, con efavirenz, en lugar de emtricitabina + FD tenofovir con efavirenz. Los pacientes tenían una media de edad de 38 años (intervalo de 18 a 60), el 86% eran varones; el 59%, de raza blanca, y el 23% eran negros. El recuento inicial promedio de linfocitos CD4+ fue de 245 linfocitos/mm3 (intervalo 2 a 1191), y la mediana del ARN del VIH-1 plasmático inicial 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 víricas iniciales > 100,000 copias/ml. En la tabla 8 se presentan los resultados del tratamiento después de 48 y de 144 semanas en los pacientes que no presentaban resistencia al efavirenz al inicio (n = 487).

Tabla 8. Resultados del tratamiento asignado aleatoriamente en las semanas 48 y 144 (estudio 934)

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

a. Se excluyó del análisis a los pacientes que respondieron al tratamiento en la semana 48 o en la semana 96 (ARN del VIH-1 < 400 copias/ml) pero que no dieron su consentimiento para continuar el estudio después de la semana 48 o de la semana 96.

b. Los pacientes lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 confirmado < 400 copias/ml hasta las semanas 48 y 144.

c. Incluye: rebrote vírico confirmado y fracaso en lograr < 400 copias/ml confirmadas del ARN del VIH-1 hasta las semanas 48 y 144.

d. Incluye los pacientes perdidos en el seguimiento, la retirada o el abandono del paciente, el incumplimiento del protocolo y otros motivos.

Hasta la semana 48, el 84% de los pacientes del grupo tratado con emtricitabina + FD tenofovir y el 73% de los pacientes tratados con la asociación de zidovudina y lamivudina lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 < 400 copias/ml (hasta la semana 144: 71% y 58%, respectivamente). 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 es principalmente el resultado del mayor número de interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas y a otros motivos en el grupo tratado con la asociación de zidovudina y lamivudina. Además, el 80% de los pacientes del grupo tratado con emtricitabina + FD tenofovir y el 70% de los pacientes tratados con la asociación de zidovudina y lamivudina lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 < 50 copias/ml hasta la semana 48 (hasta la semana 144: 64% y 56%, respectivamente). En la semana 48, el aumento medio con respecto a los

valores iniciales del recuento de linfocitos CD4+ fue de 190 linfocitos/mm3 en el grupo tratado con emtricitabina + FD tenofovir, y de 158 linfocitos/mm3 en el grupo que recibió la asociación de zidovudina y lamivudina (en la semana 144: 312 y 271 linfocitos/mm3, respectivamente).

A las 48 semanas, siete pacientes del grupo tratado con emtricitabina + FD tenofovir y cinco pacientes del grupo tratado con la asociación de zidovudina y lamivudina presentaron una nueva reacción de clase C, según el código de los CDC (diez y seis pacientes, respectivamente, hasta las 144 semanas).

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 antirretrovírico asociado. En el estudio se comparó la eficacia de ATRIPLA con el tratamiento antirretrovírico consistente al menos en dos inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INRT) administrados en asociación con un inhibidor de la proteasa (con o sin ritonavir) o un inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa (INNRT). Al inicio, los pacientes habían estado virológicamente suprimidos (ARN del VIH < 200 copias/ml) con su tratamiento antirretrovírico actual, durante por lo menos 12 semanas antes de la entrada en el estudio, y no presentaban sustituciones conocidas del VIH-1 que confiriesen resistencia a los componentes de ATRIPLA o antecedentes de fracaso virológico.

Se asignó aleatoriamente a los pacientes, en una proporción de 2:1, para cambiar a ATRIPLA (n = 203) o continuar en su pauta original (SBR) (n = 97). Los pacientes tenían una edad promedio de 43 años (límites, 22 y 73 años); el 88% eran varones, el 68% eran de raza blanca, el 29%, negros, y el 3%, de otras razas. Al inicio, la mediana del recuento de linfocitos CD4+ fue de 516 linfocitos/mm3 y todos los pacientes menos 11 (3.7%) tenían ARN del VIH-1 < 50 copias/ml. La mediana del tiempo desde el inicio del tratamiento antirretrovírico fue de tres años. 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 (SBR); 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.

REACCIONES ADVERSAS

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

- Acidosis láctica o hepatomegalia grave con esteatosis [ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].
- Exacerbaciones agudas y graves de la hepatitis B [ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].
- Síntomas psiquiátricos [ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].
- Síntomas del sistema nervioso [ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal [ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].
- Erupción cutánea [ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].
- Disminución de la densidad mineral ósea [ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].
- Síndrome de reconstitución inmunitaria [ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].
- Interacciones farmacológicas [CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS].

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

Reacciones adversas de la experiencia de los ensayos clínicos

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

Estudio 934

El estudio 934 fue un estudio de diseño abierto y controlado con fármaco activo, en el que 511 pacientes sin tratamiento antirretrovírico previo recibieron emtricitabina + FD tenofovir

administrados en asociación con efavirenz (n = 257), o la asociación de zidovudina y lamivudina en asociación con efavirenz (n = 254).

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

Tabla 10. Reacciones adversas seleccionadas que aparecen con el tratamientoa (2° a 4° grado), notificadas en ≥ 5% de cualquier grupo de tratamiento del estudio 934 (0 a 144 semanas)

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

a. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los acontecimientos adversos que aparecen con el tratamiento, con independencia de la relación con el fármaco del estudio.

b. Desde la semana 96 a la semana 144 del estudio, los pacientes recibieron una asociación de dosis fijas de emtricitabina y FD tenofovir, administrada en asociación con efavirenz, en lugar de emtricitabina + FD tenofovir con efavirenz.
c. Las erupciones consisten en erupciones cutáneas, erupciones exfoliativas, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica y erupción vesicular.

Estudio 073

En el estudio 073, se asignó aleatoriamente a los pacientes con supresión virológica estable, en tratamiento antirretrovírico y sin antecedentes de fracaso virológico, para que recibieran ATRIPLA o permanecieran en su pauta de tratamiento inicial. Las reacciones adversas observadas en el estudio 073 fueron, en general, 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 asociado a otros antirretrovíricos.

Efavirenz, emtricitabina o fumarato de disoproxilo de tenofovir

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

Efavirenz: Las reacciones adversas más significativas observadas en los pacientes tratados con efavirenz son los síntomas del sistema nervioso (véase ADVERTENCIAS Y PRECUACIONES), los síntomas psiquiátricos (véase ADVERTENCIAS Y PRECUACIONES) y las erupciones cutáneas (véase ADVERTENCIAS Y PRECUACIONES).

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

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

Emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir: Las reacciones que se produjeron al menos

en el 5% de los pacientes con o sin tratamiento previo con antirretrovíricos, tratados con emtricitabina o FD tenofovir con otros antirretrovíricos en los estudios clínicos, fueron artralgia, aumento de la tos, dispepsia, fiebre, mialgia, dolor, dolor abdominal, dolor lumbar, parestesia, neuropatía periférica (incluidas neuritis periférica y neuropatía), neumonía, rinitis y erupciones cutáneas (incluidas erupción cutánea, prurito, erupción maculopapular, urticaria, erupción vesiculobulosa, erupción pustular y reacción alérgica).

En los pacientes tratados con emtricitabina se ha descrito la decoloración 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.

ANOMALÍAS DE LABORATORIO

Efavirenz, emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir: En general, las anomalías de laboratorio observadas en el estudio 934 (tabla 11) fueron coherentes con las observadas en estudios anteriores.

Tabla 11. 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 ≥ 3er 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 (≥ 3+)	<1%	1%
Neutrófilos (< 750/mm^3)	3%	5%
Triglicéridos en ayunas (> 750 mg/dl)	4%	2%

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

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

Además de las anomalías de laboratorio descritas en el estudio 934 (tabla 11), se produjeron aumentos de grado 3/4 en la bilirrubina (> 2.5 x LSN), la amilasa pancreática (> 2.0 x LSN), la glucosa sérica (< 40 ó > 250 mg/dl) y la lipasa sérica (> 2.0 x LSN) hasta en el 3% de los pacientes tratados con emtricitabina o FD tenofovir con otros antirretrovíricos en ensayos clínicos.

Reacciones adversas hepáticas: En el estudio 934, 19 pacientes tratados con efavirenz, emtricitabina y FD tenofovir, y 20 pacientes tratados con efavirenz y una asociación de dosis fijas de zidovudina y lamivudina fueron positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B o para los anticuerpos de la hepatitis C. De estos pacientes con infección concomitante, un paciente (1/19) del grupo tratado con efavirenz, emtricitabina y FD tenofovir presentó aumentos de las transaminasas de más de cinco veces el valor del LSN (límite superior de la normalidad) 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].

EXPERIENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN

5116

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación del efavirenz, la emtricitabina y el FD tenofovir. 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.

Trastornos endocrinos

Ginecomastia.

Trastornos oculares

Anomalías de la visión.

Trastornos digestivos

Estrñimiento, 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).

Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Artralgia, mialgia, miopatía

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos psiquiátricos

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos vasculares

Rubor (crisis vasomotora).

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

Fumarato de disoproxilo de tenofovir:

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 la AST, la ALT y la γ-GT).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

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

Trastornos renales y urinarios

Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluidos casos agudos), diabetes insípida 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.

SOBREDOSIFICACION

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

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

Emtricitabina: La experiencia clínica disponible con dosis superiores a la dosis terapéutica de emtricitabina es limitada. En un estudio de farmacología clínica se administraron dosis

únicas de emtricitabina de 1200 mg a once pacientes. No se notificaron reacciones adversas graves.

El tratamiento de hemodiálisis elimina aproximadamente el 30% de la dosis de emtricitabina durante un periodo de diálisis de tres horas, que comienza en un plazo de 1.5 horas a partir de la administración de emtricitabina (velocidad de flujo sanguíneo de 400 ml/min y velocidad de flujo del dializado de 600 ml/min). Se desconoce si la emtricitabina se puede eliminar por diálisis peritoneal.

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

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

Ante la posibilidad 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.

PRESENTACIÓN

Frascos conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

ATRIPLA comprimidos son rosados, en forma de cápsula, grabados con "123" en una cara y lisos en la otra.

Manténgase el frasco bien cerrado, a una temperatura no superior a 30 °C, en un lugar seco.

5116

USJAN10AR/UYAPR10

"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 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canadá y/o Nycomed GmbH, Oranienburg, Alemania para Gilead Sciences Inc. EE.UU.

Representante **GADOR S.A.**

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.299

Fecha última revisión:

Información para el paciente

ATRIPLA® comprimidos recubiertos

Nombre genérico: efavirenz, emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir

Lea la información para el paciente que se incluye con ATRIPLA antes de empezar a tomar este medicamento y cada vez que se lo vuelvan a recetar, ya que puede haber información nueva. Esta información no reemplaza al diálogo con su médico sobre su estado de salud o su 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.** Hable con su médico o farmacéutico si tiene alguna pregunta sobre ATRIPLA.

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

- **Algunas personas que han tomado medicamentos como ATRIPLA (nucleosídicos) han presentado una enfermedad grave llamada acidosis láctica** (acumulación de un ácido en la sangre). La acidosis láctica puede ser una urgencia médica y puede ser necesario su tratamiento en el hospital. **Llame inmediatamente a su médico si presenta los siguientes signos o síntomas de acidosis láctica:**
  - Se siente muy débil o cansado.
  - Tiene dolor muscular inusual (no normal).
  - Tiene problemas para respirar.
  - Tiene dolor de estómago con náuseas y vómitos.
  - Siente frío, especialmente en los brazos y las piernas.
  - Se siente mareado o aturdido.
  - Tiene latidos rápidos o irregulares.
- **Algunas personas que toman medicamentos como ATRIPLA han presentado problemas graves del hígado conocidos como hepatotoxicidad**, con aumento del tamaño del hígado (hepatomegalia) y acumulación de grasa en el hígado (esteatosis). **Llame inmediatamente a su médico si presenta los siguientes signos o síntomas de problemas del hígado:**
  - La piel o la parte blanca de sus ojos se pone amarilla (ictericia).
  - Su orina se pone oscura.
  - Sus deposiciones se ponen de color claro.
  - No tiene ganas de comer durante varios días
  - Siente náuseas.
  - Tiene dolor en la parte baja del estómago (dolor abdominal).
- **Es posible que sea más propenso a presentar acidosis láctica o problemas del hígado** si es mujer, si tiene mucho sobrepeso (es obeso) o si toma medicamentos que contienen nucleosídicos, como ATRIPLA, desde hace mucho tiempo.
- **Si también sufre una infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y deja de tomar ATRIPLA, puede presentar una reagudización de la hepatitis. Una reagudización es cuando la enfermedad regresa repentinamente, con un empeoramiento.** Los pacientes con infección por el VHB que dejan de tomar

ATRIPLA precisan una vigilancia médica estrecha durante varios meses, consistente en exámenes médicos y análisis de sangre para comprobar si la hepatitis empeora. ATRIPLA no está aprobado para el tratamiento de la infección por el VHB, por lo que debe hablar con su médico acerca del tratamiento que debe seguir para esta infección.

¿Qué es ATRIPLA?

ATRIPLA contiene tres medicamentos: STOCRIN® (efavirenz), EMTRIVA® (emtricitabina) y VIREAD® (fumarato de disoproxilo de tenofovir o FD tenofovir), asociados en un comprimido. EMTRIVA y VIREAD son inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INRT) del VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana) y STOCRIN es un inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa (INNRT) del VIH-1. VIREAD y EMTRIVA son los componentes de TRUVADA®. ATRIPLA puede emplearse solo como pauta completa de tratamiento, o en asociación con otros medicamentos contra el VIH-1, para tratar a las personas que padecen la infección por el VIH-1. ATRIPLA esta indicado en adultos mayores de 18 años. No se ha estudiado su uso en los niños menores de 18 años ni en los adultos mayores de 65 años.

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

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

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

ATRIPLA no cura la infección por el VIH-1 ni el SIDA. Actualmente se desconocen los efectos a largo plazo de ATRIPLA. Las personas que toman ATRIPLA pueden presentar, no obstante, infecciones oportunistas u otras enfermedades que se presentan con la infección por el VIH-1. Las infecciones oportunistas son infecciones que se producen porque el sistema inmunitario se debilita. Algunas de estas enfermedades son la neumonía, las infecciones por el virus del herpes y las infecciones por el complejo de *Mycobacterium avium* (MAC). **Es muy importante que consulte periódicamente a su médico mientras toma ATRIPLA.**

¿Reduce ATRIPLA el riesgo de transmitir la infección por el VIH-1 a otras personas?

No se ha comprobado que ATRIPLA reduzca la probabilidad de transmitir el VIH-1 a otras personas por el contacto sexual, por compartir agujas o por estar expuesto a su sangre.

- **No comparta agujas ni otros elementos para aplicar inyecciones.**
- **No comparta elementos personales que puedan tener sangre o líquidos corporales, como cepillos de dientes u hojas de afeitar.**
- **No tenga ningún tipo de relación sexual sin usar protección.** Practique siempre sexo seguro, usando un preservativo de látex o poliuretano, u otra barrera, para reducir las probabilidades de contacto sexual con el semen, las secreciones vaginales o la sangre.

¿Quiénes no deben tomar ATRIPLA?

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

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

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

Informe a su médico:

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

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

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

MEDICAMENTOS QUE NO DEBERÁ TOMAR CON ATRIPLA

- Los siguientes medicamentos pueden causar efectos adversos graves y que pueden poner en peligro su vida si los toma con ATRIPLA. No deberá tomar ninguno de estos medicamentos mientras toma ATRIPLA: bepridilo cisapridamidazolampimozidatriazolam, medicamentos del cornezuelo de centeno .
- ATRIPLA no se deberá usar con lamivudina y zidovudina, EMTRIVA, lamivudina, sulfato de abacavir y lamivudina, sulfato de abacavir, lamivudina y zidovudina STOCRIN, TRUVADA o VIREAD.
- -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.
- **No tome hipérico (hierba de San Juan o *Hypericum perforatum*) ni productos que contienen hipérico con ATRIPLA.** El hipérico es un producto herbario que se vende como suplemento dietético. Hable con su médico si toma o piensa tomar hipérico. Si lo toma, la concentración de ATRIPLA en su organismo puede disminuir, y ello puede aumentar la carga viral y la posible resistencia a ATRIPLA o la resistencia cruzada a otros medicamentos contra el VIH-1.
- ATRIPLA no debe usarse con HEPSERA® (dipivoxilo de adefovir).

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

- Saquinavir, claritromicina o itraconazol; **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; los medicamentos inmunosupresores como ciclosporina (Gengraf, Neoral, Sandimmune y otros), Prograf (tacrolimus) o Rapamune (sirolimus); Metadona; rifabutina; rifampicina; medicamentos para reducir el colesterol como atorvastatina, pravastatina sódica y simvastatina, o sertralina; **puede ser necesario cambiar la dosis de estos medicamentos si se toman con ATRIPLA.**
- Videx, Videx EC (didanosina); FD tenofovir (un componente de ATRIPLA) pueden aumentar la cantidad de didanosina en la sangre, lo que podría aumentar 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.
- Reyataz (sulfato de atazanavir) o Kaletra (lopinavir y ritonavir); estos medicamentos pueden aumentar la cantidad de FD tenofovir (un componente de ATRIPLA) en la sangre, lo que podría ocasionar más efectos adversos. No se recomienda la administración de Reyataz con Atripla. **Es posible que necesite un seguimiento más riguroso** si toma ATRIPLA y Kaletra juntos. Además, puede ser necesario cambiar la dosis de Kaletra.
- 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 que los toma. Haga una lista nueva cuando añada o deje de tomar medicamentos o remedios herbarios, o si la dosis cambia. Entregue una copia de esta lista a todos sus médicos y farmacéuticos **cada vez** que los consulte o que le preparen una receta. Esto le dará a su médico una idea completa de los medicamentos que toma, para que pueda tomar la decisión correcta en su caso.

¿Cómo debo tomar ATRIPLA?

- Tome la cantidad exacta de ATRIPLA que su médico le recete. No cambie nunca la dosis por su cuenta. No deje de tomar este medicamento a menos que su médico le diga que deje de tomarlo.
- Debe tomar ATRIPLA con el estómago vacío.
- Trague ATRIPLA con agua.
- La toma de ATRIPLA al acostarse puede hacer que algunos de los efectos adversos sean menos molestos.
- No se olvide de tomar ninguna dosis de ATRIPLA. Si se olvida de tomar ATRIPLA, tome inmediatamente la dosis que se ha olvidado, a menos que sea casi la hora para la siguiente dosis. No tome una dosis doble. Continúe con su horario de dosificación habitual. Si necesita ayuda para planificar las mejores horas para tomar su medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si cree que tomó una dosis superior a la recetada de ATRIPLA, llame inmediatamente al centro de toxicología o de urgencias más cercano.
- Infórmele a su médico si empieza a tomar algún medicamento nuevo o si cambia la manera en que toma los medicamentos antiguos. Es posible que necesite un ajuste de la dosis.
- Cuando su provisión de ATRIPLA esté por terminar, pídale más a su médico o farmacéutico. Esto es muy importante porque la cantidad de virus en la sangre puede aumentar si se interrumpe el medicamento, incluso por poco tiempo. El virus puede presentar resistencia a ATRIPLA y volverse más difícil de tratar.
- Es posible que su médico desee hacerle análisis de sangre para comprobar si presenta ciertos efectos adversos mientras toma ATRIPLA.

¿Qué debo evitar mientras tomo ATRIPLA?

- **Las mujeres no deberán quedar embarazadas mientras toman ATRIPLA y durante 12 semanas después de dejar de tomarlo.** Se han observado defectos graves de nacimiento en las crías de los animales y en los bebés de las mujeres tratadas con efavirenz (un componente de ATRIPLA) durante el embarazo. Se desconoce si el efavirenz causó estos defectos. **Informe inmediatamente a su médico si está embarazada.** Asimismo, infórmele si desea quedar embarazada.
- Las mujeres no deberán confiar en los métodos anticonceptivos hormonales solamente, como las píldoras, inyecciones o implantes, porque ATRIPLA puede hacer que estos anticonceptivos sean ineficaces. Las mujeres deben usar un método

anticonceptivo de barrera fiable, como el preservativo o el diafragma, aunque usen otros métodos anticonceptivos. El efavirenz, un componente de ATRIPLA, puede permanecer en la sangre durante un tiempo después de interrumpir el tratamiento. Por lo tanto, deberá seguir usando métodos anticonceptivos durante 12 semanas después de dejar de tomar ATRIPLA.

- **No amamante si toma ATRIPLA.** Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos recomiendan que las madres infectadas por el VIH no practicar lactancia materna porque pueden pasar el VIH al niño por medio de la leche. Asimismo, ATRIPLA puede pasar por medio de la leche materna y causar un daño grave al niño. Hable con su médico si está amamantando.. En este caso, deberá dejar de amamantar o puede tener que tomar un medicamento diferente.
- La toma de ATRIPLA con alcohol o con otros medicamentos que causan efectos adversos parecidos a los de ATRIPLA, como somnolencia, puede aumentar dichos efectos adversos.
- No tome ningún otro medicamento, incluidos los medicamentos con y sin receta, y los productos herbarios, sin consultar antes a su médico.
- **Evite hacer cosas que puedan propagar la infección por el VIH-1**, ya que ATRIPLA no impide la transmisión de esta infección a otras personas.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de ATRIPLA?

ATRIPLA puede causar los siguientes efectos adversos graves:

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

presenta estos síntomas psiquiátricos, para que él pueda decidir si debería seguir tomando ATRIPLA.

- **Problemas de los riñones** (incluso disminución de la función renal o insuficiencia renal). Si ha tenido alguna vez problemas de los riñones o si toma otros medicamentos que pueden ocasionar problemas renales, su médico debe realizarle periódicamente análisis de sangre para controlar el estado de sus riñones.Los síntomas que pueden estar relacionados con problemas renales incluyen un aumento en el volumen de orina, sed, dolor y debilidad muscular.
- **Cambios en la densidad mineral ósea (disminución del grosor de los huesos).** Los análisis de laboratorio muestran alteraciones en los huesos de los pacientes tratados con FD tenofovir, un componente de ATRIPLA. Algunos pacientes con HIV tratados con FD tenofovir, han desarrollado disminución del grosor de los huesos (ostopenia) que podría producir fracturas. Si ha sufrido alguna vez problemas de los huesos, es posible que su médico deba realizarle pruebas para controlarle la densidad mineral ósea o que le recete medicamentos para aumentarla. Además, a consecuencia de los problemas renales, pueden producirse dolor de huesos y disminución de la resistencia de los huesos (que puede contribuir a fracturas).

Efectos adversos frecuentes:

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

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

La erupción cutánea puede ser frecuente. Las erupciones desaparecen generalmente sin ningún cambio en el tratamiento. En un pequeño número de pacientes, la erupción cutánea puede ser grave. Si usted presenta una erupción cutánea, consulte inmediatamente a su médico.

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

Otros efectos adversos posibles con ATRIPLA:

- Cambios en la grasa corporal. Se producen cambios en la grasa corporal en algunos pacientes que toman medicamentos contra el VIH-1. Estos cambios pueden consistir en una mayor cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y el cuello ("joroba de búfalo"), en los pechos y alrededor del tronco. También puede producirse pérdida de grasa en las piernas, los brazos y la cara. Se desconocen la causa y los efectos sobre la salud a largo plazo de estos cambios en la grasa corporal.
- También puede presentarse decoloración de la piel (pequeñas manchas o pecas) con ATRIPLA.

- En algunos pacientes con infección avanzada por el VIH (SIDA), pueden producirse signos y síntomas de inflamación por infecciones anteriores, poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a una mejoría en la respuesta inmunitaria del organismo, lo que le permite combatir las infecciones que puedan haber estado presentes sin síntomas evidentes. Si observa algún síntoma de infección, infórmelo inmediatamente a su médico.
- Otros efectos adversos son inflamación del páncreas, reacción alérgica, (incluyendo hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta),dificultad para respirar, dolor, dolor de estómago, debilidad e indigestión.

Informe a su médico o farmacéutico si nota cualquier efecto adverso mientras toma ATRIPLA.

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

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

¿Cómo conservo ATRIPLA?

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

Información general acerca de ATRIPLA:

Los medicamentos a veces se recetan para enfermedades que no se mencionan en los prospectos. No utilice ATRIPLA para una enfermedad para la cual no fue recetado. No administre ATRIPLA a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que podría hacerles daño.

Este prospecto resume la información más importante acerca de ATRIPLA. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede solicitar a su médico o farmacéutico información acerca de ATRIPLA dirigida a los profesionales de la salud.

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

¿Cuáles son los componentes de ATRIPLA?

Principios activos: efavirenz, emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir.

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

Posología: la que su médico le recomiende.

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

USJAN10AR/UYAPR10

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"
Fecha de última revisión: