

# Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/ Efavirenz Tabletas Recubiertas

## 300 mg/200 mg/600 mg

### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada tableta recubierta contiene:

Tenofovir Disoproxil Fumarato	300 mg
Emtricitabina	200 mg
Efavirenz USP	600 mg

### Lista de excipientes:

Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa (Klucel - LF), Laurilsulfato de sodio, Estearato magnésico, Lactosa monohidrato, Recubrimiento {Óxido de hierro negro, Óxido de hierro rojo, Dióxido de titanio, Talco, Polietilenglicol & Polivinil alcohol}

### Indicaciones terapéuticas

La combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) en adultos con supresión virológica a niveles de ARN del VIH-1 de < 50 copias/ml en su en terapia antirretroviral combinada actual durante más de tres meses. Los pacientes no deben haber sufrido un fallo virológico en ninguna terapia antirretroviral previa y debe haberse comprobado que no han albergado cepas del virus con mutaciones que confieran una resistencia significativa a ninguno de los tres componentes que contiene la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) antes del inicio de su primer régimen de tratamiento antirretroviral.

La demostración del beneficio de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) se basa principalmente en los datos de 24 semanas de un ensayo clínico en los que los pacientes con supresión virológica estable en terapia antirretroviral combinada cambiaron a la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz). Actualmente no se dispone de datos de ensayos clínicos con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) en pacientes naïve al tratamiento ni en pacientes altamente pretratados.

No se dispone de datos para apoyar la combinación de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) y otros fármacos antirretrovirales.

### Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

#### Posología

*Adultos:* La dosis recomendada de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) es de un tebleta, tomado por vía oral, una vez al día.

#### Forma de administración

Se recomienda tragar la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) entero, con agua.

Se recomienda la administración de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) con el estómago vacío, puesto que los alimentos pueden aumentar la exposición a efavirenz, lo que puede producir un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas. Con el objeto de mejorar la tolerancia a efavirenz con respecto a las reacciones adversas en el sistema nervioso, se recomienda tomar la dosis al acostarse.

Se prevé que la exposición a tenofovir será aproximadamente un 35% inferior después de la administración de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) con el estómago vacío, en comparación con el componente individual tenofovir disoproxil fumarato si se toma con alimentos. En pacientes virológicamente suprimidos, puede esperarse que la relevancia clínica de esta reducción sea limitada. Se esperan datos adicionales sobre la traducción clínica de la disminución de la exposición farmacocinética.

*Niños y adolescentes:* La combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

*Pacientes de edad avanzada:* No se ha evaluado un número suficiente de pacientes de edad avanzada en ensayos clínicos de los componentes de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. Se recomienda precaución en la prescripción de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) a pacientes de edad avanzada, teniendo en cuenta que padecen insuficiencia hepática o renal con mayor frecuencia.

*Ajuste de la dosis:* Si se administra la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) concomitantemente con rifampicina, se recomienda 200 mg/día (800 mg total) adicionales de efavirenz.

*Insuficiencia renal:* La combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) no está recomendado para pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina (CrCl) < 50 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave requieren un ajuste del intervalo de dosis de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato que no puede conseguirse con el tableta de combinación.

*Insuficiencia hepática:* No se ha estudiado la farmacocinética de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con enfermedad hepática de leve a moderada (Child-Pugh-Turcotte (CPT), Grado A o B) pueden tratarse con la dosis de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) normalmente recomendada. Los pacientes se deben monitorizar cuidadosamente por si ocurriesen reacciones adversas, especialmente síntomas del sistema nervioso relacionados con efavirenz.

Si se interrumpe el tratamiento de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) en pacientes coinfectados por el VIH y el VHB, estos pacientes se deben monitorizar estrechamente por si aparecen evidencias de agudización de la hepatitis.

Para evitar que se olvide alguna dosis es importante seguir una pauta regular y adecuada en la toma de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz). Se debe advertir a los pacientes que si olvidan tomar la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz), deben tomar la dosis olvidada de inmediato, a menos que falten menos de 12 horas hasta la dosis del día siguiente. En este caso, debe decirse a los pacientes que no tomen la dosis olvidada y que tomen su siguiente dosis a la hora habitual.

En caso de que esté indicada la suspensión del tratamiento con uno de los componentes de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz), o cuando sea necesario modificar la dosis, están disponibles preparaciones separadas de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. Consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de estos medicamentos.

Si se suspende el tratamiento con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz), debe prestarse atención a la semivida prolongada de efavirenz y a las semividas intracelulares prolongadas de tenofovir y emtricitabina. A causa de la variabilidad entre los pacientes en estos parámetros y a las inquietudes relativas al desarrollo de resistencia, deben consultarse las guías del tratamiento del VIH, teniendo en cuenta también el motivo de la interrupción del tratamiento.

## **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

La combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) no se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática grave (CPT Grado C).

La combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) no se debe administrar concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimizida, bepridil o alcaloides del cornezuelo (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina) porque

la competición de efavirenz por el citocromo P450 (CYP) 3A4 puede producir inhibición del metabolismo y crear posibles efectos adversos graves y/o potencialmente mortales (por ejemplo, arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria).

Las preparaciones vegetales que contengan Hipérico (*Hypericum perforatum*) no deben utilizarse mientras que se toma la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) debido al riesgo de que disminuyan las concentraciones plasmáticas y los efectos clínicos de Efavirenz.

Efavirenz disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol mientras que, a su vez, voriconazol aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz. Dado que la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) es un medicamento de combinación a dosis fijas, la dosis de efavirenz no puede alterarse; por lo tanto, voriconazol y la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) no deben co-administrarse.

### **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

*General:* La combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) no se debe administrar concomitantemente con otros medicamentos que contengan alguno de los mismos principios activos, efavirenz, emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato. Debido a similitudes con emtricitabina, la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) no se debe administrar concomitantemente con otros análogos de citidina como lamivudina.

*Acidosis láctica:* Se ha descrito acidosis láctica, asociada habitualmente a esteatosis hepática, con el uso de análogos de los nucleósidos. Los primeros síntomas (hiperlactacidemia sintomática) consisten en manifestaciones digestivas benignas (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar inespecífico, pérdida del apetito, adelgazamiento, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síntomas neurológicos (incluida debilidad motora). La acidosis láctica tiene una elevada mortalidad y puede asociarse con pancreatitis, fracaso hepático o fracaso renal. En general, la acidosis láctica tiene lugar al cabo de unos meses de tratamiento.

El tratamiento con análogos de nucleósidos debe interrumpirse en caso de hiperlactacidemia sintomática y de acidosis metabólica/ láctica, hepatomegalia progresiva o incremento rápido de los valores de las aminotransferasas.

Se recomienda precaución en la administración de análogos de nucleósidos en pacientes (sobre todo mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos para hepatopatía y esteatosis hepática (incluidos algunos medicamentos y alcohol). La coinfección con el virus de la hepatitis C y el tratamiento con interferón alfa y ribavirina pueden presentar un especial riesgo.

Los pacientes con mayor riesgo deben ser controlados estrechamente.

*Infecciones oportunistas:* Los pacientes que reciban la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) o cualquier otro antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la observación clínica estrecha de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

*Transmisión de VIH:* Se advertirá a los pacientes que no se ha demostrado que las terapias antirretrovirales, incluido la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz), prevengan el riesgo de transmisión de VIH a otros por contacto sexual o contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando las precauciones apropiadas.

*Enfermedad hepática:* La farmacocinética, seguridad y eficacia de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) no han sido establecidas en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes. La combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Puesto que el efavirenz se metaboliza principalmente mediante el sistema del citocromo P450 (CYP450), se deben tomar precauciones a la hora de administrar la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) a pacientes con enfermedad hepática leve a moderada. Estos pacientes se deben monitorizar cuidadosamente por si se producen reacciones adversas de efavirenz, especialmente síntomas del sistema nervioso. Se realizarán pruebas de laboratorio para evaluar la enfermedad hepática a intervalos periódicos.

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, presentan una frecuencia mayor de anomalías de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y se deben monitorizar según la práctica médica habitual. Si hay pruebas de empeoramiento de la enfermedad hepática o elevaciones persistentes de las transaminasas séricas de más de 5 veces el límite superior del intervalo

normal, es necesario sopesar el beneficio de la continuación del tratamiento con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) frente a los riesgos potenciales de toxicidad hepática significativa. En estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

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

*Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC):* Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con terapia antirretroviral combinada tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

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

En caso de terapia antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor consulte las Fichas Técnicas o Resumen de las Características del Producto de estos medicamentos.

La seguridad y eficacia de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) no han sido estudiadas para el tratamiento de la infección crónica por el VHB. Emtricitabina y tenofovir individualmente y en combinación han mostrado actividad frente a VHB en estudios farmacodinámicos. La experiencia clínica limitada sugiere que emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato tienen actividad anti-VHB cuando se utilizan en terapia de combinación antirretroviral para controlar la infección por el VIH. Pueden ocurrir agudizaciones de la hepatitis en pacientes infectados por el VIH, coinfectados por el VHB tras interrumpir el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato. Dichas agudizaciones se han visto tras la interrupción del tratamiento con emtricitabina en pacientes infectados por el VHB sin infección concomitante por el VIH y se han detectado inicialmente por elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) además del rebrote del ADN del VHB. En algunos pacientes, la reactivación del VHB se asoció con agravamiento de la enfermedad hepática, incluyendo descompensación y fallo hepático. En pacientes con infección por el VIH coinfectados por el VHB hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos cuatro meses después de suspender el tratamiento con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz). No hay suficientes evidencias para determinar si el reinicio de tenofovir disoproxil fumarato o emtricitabina altera el curso de las agudizaciones de la hepatitis posttratamiento.

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

*Síntomas del sistema nervioso:* Se notifican frecuentemente reacciones adversas en pacientes que reciben 600 mg diarios de efavirenz durante los ensayos clínicos cuyos síntomas incluyen los siguientes, aunque

PHARMA

no están limitados a estos: mareo, insomnio, somnolencia, deterioro de la concentración, pesadillas. Se observó también mareo en ensayos clínicos con emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. Se ha notificado cefalea en ensayos clínicos con emtricitabina. Los síntomas del sistema nervioso asociados con efavirenz, normalmente se manifiestan durante el primer o segundo día de tratamiento y generalmente se resuelven después de las primeras dos a cuatro semanas. Los pacientes deben ser informados de que si esto sucede, estos síntomas comunes tienden a mejorar con la continuación de la terapia y no son predictivos de la posterior aparición de cualquiera de los síntomas psiquiátricos menos frecuentes.

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

**Insuficiencia renal:** La combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave requieren un ajuste de dosis de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato que no puede obtenerse con el tebleta de combinación. Debe evitarse el uso de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) con el uso concomitante o reciente de un medicamento nefrotóxico. Si el uso concomitante de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) y fármacos neurotóxicos (p. ej., aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir, interleucina-2) es inevitable, se debe monitorizar semanalmente la función renal.

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

Se recomienda que se calcule el aclaramiento de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar la terapia con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) y que también se monitorice la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) cada cuatro semanas durante el primer año y después cada tres meses. En pacientes con una historia clínica de disfunción renal, o en pacientes que están en riesgo de padecer disfunción renal, se debe considerar monitorizar la función renal con mayor frecuencia.

La evaluación de la función renal ha de repetirse tras una semana, incluyendo niveles de concentración de glucosa, potasio en sangre y glucosa en orina si el valor del fosfato sérico es  $< 1,5$  mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye a  $< 50$  ml/min en cualquier paciente que reciba la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz). Puesto que la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) es un medicamento de combinación y el intervalo de dosificación de los componentes individuales no puede alterarse, el tratamiento con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) se debe interrumpir en pacientes con aclaramiento de creatinina  $< 50$  ml/min confirmado o disminución del fosfato sérico a  $< 1,0$  mg/dl (0,32 mmol/l). En caso de que esté indicada la suspensión del tratamiento con uno de los componentes de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz), o donde sea necesaria una modificación de la dosis, están disponibles preparaciones separadas de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato.

**Reacciones cutáneas:** Se ha descrito erupción de leve a moderada con los componentes individuales de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz). La erupción asociada con el componente efavirenz generalmente se resuelve al continuar el tratamiento. Los antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados pueden mejorar la tolerancia y acelerar la resolución de la erupción. Se ha descrito erupción grave asociada con ampollas, descamación húmeda o úlceras en menos del 1% de los pacientes tratados con efavirenz. La incidencia de eritema multiforme o de síndrome de Stevens-Johnson fue aproximadamente de 0,1%. Se debe suspender la administración de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) a pacientes que hayan desarrollado erupción grave asociada con ampollas, descamación, afectación de las mucosas o fiebre. Aquellos pacientes que interrumpieron el tratamiento con otros inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos debido a la erupción cutánea pueden presentar un riesgo mayor de desarrollar dicha erupción durante el tratamiento con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz).

**Lipodistrofia y alteraciones metabólicas:** La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una

redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP) y entre lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTIs). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo, tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de signos físicos de redistribución de grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de glucosa en sangre y de lípidos en suero, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

*Efecto de los alimentos:* La administración de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) con alimentos puede incrementar la exposición a efavirenz y conllevar un incremento de la frecuencia de las reacciones adversas. Por lo tanto se recomienda la administración de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) con el estómago vacío y preferiblemente antes de acostarse.

*Disfunción mitocondrial:* Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleósido y nucleótido causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósido. Los principales acontecimientos adversos notificados son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactacidemia, hiperlipasemia). Estos acontecimientos son a menudo transitorios. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleósido o nucleótido, incluso los niños VIH negativo, deben someterse a un seguimiento clínico y de laboratorio, y en caso de signos o síntomas relevantes debe ser minuciosamente investigada una posible disfunción mitocondrial. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

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

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

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

*Otros antirretrovirales:* No se dispone de datos sobre seguridad y eficacia de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) en combinación con otros antirretrovirales.

*Didanosina:* No se recomienda la administración concomitante de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) y didanosina, puesto que la exposición a didanosina aumenta significativamente tras la administración concomitante con tenofovir disoproxil fumarato.

*Pacientes con VIH-1 portador de mutaciones:* La combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) se debe evitar en pacientes infectados con cepas de VIH-1 portadoras de la mutación K65R, M184V/I o K103N.

## Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción de fármacos utilizando la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz). Como la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) contiene efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, cualquier interacción que se haya identificado con estos fármacos individualmente puede ocurrir con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz). Los estudios de interacciones con estos fármacos se han realizado sólo en adultos.

Como la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan alguno de los componentes, efavirenz, emtricitabina o tenofovir disoproxil en forma de fumarato. Debido a similitudes con emtricitabina, la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) no debe administrarse concomitantemente con otros análogos de citidina como lamivudina.

Efavirenz es un inductor de CYP3A4 y un inhibidor de algunas isoenzimas CYP450, incluida la CYP3A4. Otras sustancias que son sustratos de CYP3A4 pueden presentar concentraciones plasmáticas disminuidas cuando se administran concomitantemente con efavirenz. La exposición a efavirenz podría ser alterada al administrarse con medicamentos o alimentos (por ejemplo, zumo de pomelo) que afectan la actividad de CYP3A4. Los estudios *in vitro* y los ensayos clínicos de interacción farmacocinética han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por CYP450, entre emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato con otros medicamentos, es escaso.

### Contraindicaciones de uso concomitante

La combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) no se debe administrar concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil o alcaloides del cornezuelo (ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina, por ejemplo) ya que la inhibición de su metabolismo puede llevar a reacciones graves y potencialmente mortales.

**Voriconazol:** La administración concomitante de dosis estándar de efavirenz y voriconazol está contraindicada. Dado que la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) es un medicamento de combinación a dosis fijas, la dosis de efavirenz no puede alterarse; por lo tanto, voriconazol y la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) no deben co-administrarse.

**Hipérico (*Hypericum perforatum*):** La administración concomitante de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) e Hipérico o preparaciones vegetales a base de Hipérico está contraindicada.

### Uso concomitante no recomendado

**Atazanavir/ritonavir:** Los datos disponibles son insuficientes para hacer una recomendación sobre la dosificación de atazanavir/ritonavir en combinación con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz). Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de atazanavir/ritonavir y la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz).

**Didanosina:** No se recomienda la administración concomitante de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) y didanosina.

**Medicamentos eliminados por vía renal:** Puesto que emtricitabina y tenofovir son eliminados principalmente por los riñones, la administración concomitante de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) con medicamentos que reducen la función renal o que compiten con la secreción tubular activa (p. ej., cidofovir) puede aumentar las concentraciones en el suero de emtricitabina, tenofovir y/u otros medicamentos administrados concomitantemente.

Debe evitarse el uso de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) con el uso concomitante o reciente de medicamentos nefrotóxicos. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a aminoglicósidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2.

### Otras interacciones

Las interacciones entre los componentes de Atripla e inhibidores de la proteasa, fármacos antirretrovirales distintos a los inhibidores de la proteasa y otros medicamentos no antirretrovirales se enumeran a continuación en la Tabla (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de

cambios, como “↔”; la administración cada 12 horas, como “c/12 h”; la administración una vez al día, como “c/24 h”, y una vez cada 8 horas, como “c/8 h”). Si se dispone de los intervalos de confianza del 90%, se muestran entre paréntesis.

**Interacciones entre los componentes individuales de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) y otros medicamentos**

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) (tenofovir disoproxil fumarato 300 mg, emtricitabina 200 mg, efavirenz 600 mg)
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Antirretrovirales</b>		
<b>Inhibidores de la proteasa</b>		
Amprenavir/Efavirenz (1.200 c/12 h/600 c/24 h)	<p>Amprenavir:                      AUC: ~↓ 40%                      C<sub>max</sub>: ~↓ 40%                      C<sub>min</sub>: ~↓ 40%                      (inducción del CYP3A4, el efecto del efavirenz se ve compensado por el efecto farmacocinético acelerador del ritonavir)</p> <p>Para la administración concomitante de efavirenz con una dosis baja de ritonavir en combinación con un inhibidor de la proteasa, ver sección sobre ritonavir (más adelante).</p>	No se recomienda la administración concomitante de amprenavir/ritonavir y la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato / Emtricitabina / Efavirenz).
Amprenavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Amprenavir/Tenofovir disoproxil fumarato	Interacción no estudiada.	

PHARMA

<p>Amprenavir/Emtricitabina Interacción no estudiada.</p> <p>Amprenavir/Tenofovir disoproxil fumarato Interacción no estudiada.</p>	<p>Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 a ↓ 3) C<sub>max</sub>: ↓ 28% (↓ 50 a ↑ 5) C<sub>min</sub>: ↓ 26% (↓ 46 a ↑ 10)</p> <p>La administración concomitante de atazanavir/ritonavir con tenofovir resultó en una exposición aumentada a tenofovir. Concentraciones mayores de tenofovir podrían potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo los trastornos renales.</p>	<p>No se recomienda la administración concomitante de atazanavir/ritonavir y la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz).</p>
<p>Atazanavir/Ritonavir/ Efavirenz</p>	<p>La administración concomitante de efavirenz con atazanavir en combinación con una dosis baja de ritonavir resultó en un descenso sustancial en la exposición a atazanavir, debido a la inducción de CYP3A4, siendo necesario un ajuste de la dosis de atazanavir (ver Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de medicamentos que contienen atazanavir). La administración concomitante de efavirenz con atazanavir en combinación con ritonavir puede producir un aumento en la exposición a efavirenz que puede empeorar el perfil de tolerabilidad a efavirenz.</p>	
<p>Atazanavir/Ritonavir/ Emtricitabina</p>	<p>Interacción no estudiada.</p>	
<p>Indinavir/Efavirenz (800 c/8 h/200 c/24 h)</p> <p>Indinavir/Efavirenz (1.000 c/8 h/600 c/24 h)</p>	<p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Indinavir: AUC matutina: ↓ 33%* (↓ 26 a ↓ 39) AUC por la tarde: ↓ 37%* (↓ 26 a ↓ 46) AUC nocturna: ↓ 46%* (↓ 37 a ↓ 54) C<sub>max</sub> matutina: ↔* C<sub>max</sub> por la tarde: ↔* C<sub>max</sub> nocturna: ↓ 29%* (↓ 11 a ↓ 43) C<sub>min</sub> matutina: ↓ 39%* (↓ 24 a ↓ 51) C<sub>min</sub> por la tarde: ↓ 52%* (↓ 47 a ↓ 57) C<sub>min</sub> nocturna: ↓ 57%* (↓ 50 a ↓ 63) * en comparación con 800 c/8 h de indinavir Solo (inducción de CYP3A4) Para la administración concomitante de efavirenz con una dosis baja de ritonavir en combinación con un inhibidor de la proteasa, ver la sección sobre ritonavir, más abajo.</p>	<p>Los datos disponibles son insuficientes para hacer una recomendación sobre la dosificación de indinavir combinado con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz). Mientras no se haya establecido el significado clínico de las concentraciones reducidas de indinavir, se debe tener en cuenta la magnitud de la interacción farmacocinética observada, cuando se elige un régimen que contenga ambos, efavirenz (un componente de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) e indinavir.</p>
<p>Indinavir/Emtricitabina (800 c/8 h/200 c/24 h)</p>	<p>Indinavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ Emtricitabina:</p>	

	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Indinavir/Tenofovir disoproxil fumarato (800 c/8 h/300 c/24 h)	Indinavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil fumarato (400 c/12 h/100 c/12 h/300 c/24 h)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 a ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↑ C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37 a ↑ 66) Unas concentraciones más altas de tenofovir podrían potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo trastornos renales.	Los datos disponibles son insuficientes para hacer una recomendación sobre la dosificación de lopinavir/ritonavir combinado con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz). No se recomienda la administración concomitante de lopinavir/ritonavir y la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz).
Lopinavir/Ritonavir/Efavirenz	La administración concomitante de lopinavir/ritonavir con efavirenz resultó en un descenso sustancial en la exposición a lopinavir, siendo necesario un ajuste de la dosis de lopinavir/ritonavir. Cuando se utilizaban dos INTIs en combinación con efavirenz, lopinavir/ritonavir, (cápsulas blandas) 533/133 mg, dos veces al día, se producían concentraciones plasmáticas de lopinavir similares en comparación con lopinavir/ritonavir (cápsulas blandas) 400/100 mg dos veces al día sin efavirenz (datos históricos). Consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de los tebletas de lopinavir/ritonavir para los datos farmacocinéticos cuando se administró esta formulación con efavirenz. Para la administración concomitante de efavirenz con una dosis baja de ritonavir en combinación con un inhibidor de la proteasa, ver la sección sobre ritonavir, más abajo.	
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Ritonavir/Efavirenz (500 c/12 h/600 c/24 h)	Ritonavir: AUC matutina: ↑ 18% (↑ 6 a ↑ 33) AUC nocturna: ↔ C <sub>max</sub> matutina: ↑ 24% (↑ 12 a ↑ 38) C <sub>max</sub> nocturna: ↔ C <sub>min</sub> matutina: ↑ 42% (↑ 9 a ↑ 86) C <sub>min</sub> nocturna: ↑ 24% (↑ 3 a ↑ 50) Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 a ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 14% (↑ 4 a ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 25% (↑ 7 a ↑ 46) (inhibición del metabolismo oxidativo	No se recomienda la administración concomitante de ritonavir a dosis de 600 mg y la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz). Cuando se administra la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) en un régimen que incluye una dosis baja de ritonavir, se debe considerar la posibilidad de un aumento en la incidencia de reacciones adversas asociadas a efavirenz, debido a una posible interacción farmacodinámica.

	mediado por CYP) Cuando efavirenz se administró con 500 mg ó 600 mg de ritonavir, dos veces al día, la combinación no fue bien tolerada (se producían, por ejemplo, mareos, náusea, parestesia y aumento de las enzimas hepáticas). No se dispone de información suficiente sobre la tolerabilidad de efavirenz administrado solo con dosis baja de ritonavir (100 mg, una o dos veces al día).	
Ritonavir/Emtricitabina (600 c/12 h/600 c/24 h)	Interacción no estudiada.	
Ritonavir/Tenofovir disoproxil fumarato (600 c/12 h/600 c/24 h)	Interacción no estudiada.	
Saquinavir/Efavirenz (1.200 formulación de cápsulas blandas c/8 h/600 c/24 h)	Saquinavir: AUC: ↓ 62% (↓ 45 a ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 50% (↓ 28 a ↓ 66) C <sub>min</sub> : ↓ 56% (↓ 16 a ↓ 77) (disminución de las concentraciones de saquinavir: inducción de CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↓ 12% (↓ 4 a ↓ 19) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (↓ 5 a ↓ 20) C <sub>min</sub> : ↓ 14% (↓ 2 a ↓ 24)	No se recomienda el uso de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) en combinación con saquinavir como único inhibidor de la proteasa.
Saquinavir/Tenofovir disoproxil fumarato (1.000 c/24 h/300 c/24 h)	Saquinavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con saquinavir, potenciado con ritonavir, tampoco produjo interacción farmacocinética.	
Saquinavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Saquinavir/Ritonavir/Efavirenz	No existen datos sobre las interacciones potenciales de efavirenz con la combinación de saquinavir y ritonavir. Para la administración concomitante de efavirenz con una dosis baja de ritonavir en combinación con un inhibidor de la proteasa, ver sección sobre ritonavir, más arriba.	Los datos disponibles son insuficientes para hacer una recomendación sobre la dosificación de saquinavir/ritonavir combinado con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz). No se recomienda la Administración concomitante de saquinavir/ritonavir y la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz).
<b>INTI y INNTI</b>		
INTI /Efavirenz	No se han realizado estudios específicos de interacción entre efavirenz y otros INTI aparte de la lamivudina, zidovudina y tenofovir disoproxil fumarato. No se esperan interacciones clínicamente significativas, pues los	

	INTI se metabolizan a través de una vía diferente a la de efavirenz, y es poco probable que compitan por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación.	
INNTI /Efavirenz	Interacción no estudiada. Se desconoce el potencial de interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas.	Puesto que el uso de dos INNTI no demostró ser beneficioso en cuanto a eficacia y seguridad, no se recomienda la administración concomitante de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz). Y otro INNTI.
Didanosina/Tenofovir disoproxil fumarato	La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado casos raros de pancreatitis y acidosis láctica, algunos de ellos mortales. La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina a una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular incrementando la didanosina fosforilada (activa). Una disminución de la dosis a 250 mg de didanosina administrada concomitantemente con el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato se ha asociado con informes de altos porcentajes de fallo virológico en varias combinaciones evaluadas.	No se recomienda la administración concomitante de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) y didanosina.
Didanosina/Efavirenz	Interacción no estudiada.	
Didanosina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	

PHARMA

<b>Antibióticos</b>		
Claritromicina/Efavirenz (500 c/12 h/400 c/24 h)	Claritromicina: AUC: ↓ 39% (↓ 30 a ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 35) 14-hidroximetabolito de la claritromicina: AUC: ↑ 34% (↑ 18 a ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49% (↑ 32 a ↑ 69)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 3 a ↑ 19) (inducción de CYP3A4) Se produjo erupción en un 46% de voluntarios no infectados mientras recibían efavirenz y claritromicina.	Se desconoce la importancia clínica de estos cambios en los niveles plasmáticos de claritromicina. Deberían considerarse alternativas a la claritromicina (p. ej., azitromicina). Otros antibióticos macrólidos, como la eritromicina, no se han estudiado en combinación con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz).
Claritromicina / Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Claritromicina / Tenofovir disoproxil fumarato	Interacción no estudiada.	
<b>Antimicobacterianos</b>		
Rifabutina/Efavirenz (300 c/24 h/600 c/24 h)	Rifabutina: AUC: ↓ 38% (↓ 28 a ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45% (↓ 31 a ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12% (↓ 24 a ↑ 1) (inducción de CYP3A4)	La dosis diaria de rifabutina debe aumentarse un 50% cuando se administre concomitantemente con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz). Debe plantearse doblar la dosis de rifabutina en regímenes en los que la rifabutina se da 2 ó 3 veces por semana en combinación con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz).
Rifabutina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Rifabutina/Tenofovir disoproxil fumarato	Interacción no estudiada.	
Rifampicina/Efavirenz (600 c/24 h/600 c/24 h)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 a ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46) (inducción de CYP3A4 y de CYP2B6)	Se recomienda 200 mg/día (800 mg total) adicionales de efavirenz cuando la rifampicina se administra concomitantemente con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz). No se recomienda ningún ajuste de la dosis de rifampicina cuando se administra con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz).
Rifampicina/Tenofovir disoproxil fumarato (600 c/24 h/300 c/24 h)	Rifampicina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Rifampicina / Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
<b>Antimicóticos</b>		
Itraconazol/Efavirenz (200 c/12 h/600 c/24 h)	Itraconazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 a ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20 a ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27 a ↓ 58)	No pueden hacerse recomendaciones sobre la dosis en cuanto al uso de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/

	(disminución de las concentraciones de itraconazol: inducción de CYP3A4) Hidroxitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 a ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12 a ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18 a ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Efavirenz) en combinación con itraconazol. Deberá plantearse el empleo de otro tratamiento antimicótico.
Itraconazol/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Itraconazol/Tenofovir disoproxil fumarato	Interacción no estudiada.	
Voriconazol/Efavirenz (200 c/12 h/400 c/24 h)	Voriconazol: AUC: ↓ 77% C <sub>max</sub> : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C <sub>max</sub> : ↑ 38% (inhibición competitiva del metabolismo oxidativo) La administración concomitante de dosis estándar de efavirenz y voriconazol está contraindicada.	Dado que la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) es un medicamento de combinación a dosis fijas, la dosis de efavirenz no puede alterarse; por lo tanto, voriconazol y la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) no deben administrarse concomitantemente.
Voriconazol/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Voriconazol/Tenofovir disoproxil fumarato	Interacción no estudiada.	
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>		
Carbamazepina/Efavirenz (400 c/24 h/600 c/24 h)	Carbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20 a ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15 a ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24 a ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 a ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15 a ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41 a ↓ 53) (disminución de las concentraciones de carbamazepina: inducción de CYP3A4; disminución de las concentraciones de efavirenz: inducción de CYP3A4 y de CYP2B6) No se ha estudiado la administración concomitante de dosis más elevadas de efavirenz o carbamazepina.	No se puede hacer una recomendación sobre la dosis para la utilización de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) con carbamazepina. Debería considerarse un anticonvulsivante alternativo. Los niveles plasmáticos de carbamazepina deben ser monitorizados periódicamente.
Carbamazepina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Carbamazepina/Tenofovir disoproxil fumarato	Interacción no estudiada.	
Fenitoína, Fenobarbital, y otros anticonvulsivantes que son sustratos de isoenzimas CYP450	Interacción no estudiada con efavirenz, emtricitabina ni tenofovir disoproxil fumarato. Existe la posibilidad de una reducción o un aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína, fenobarbital y otros anticonvulsivantes que son sustratos de isoenzimas CYP450 con efavirenz.	Cuando la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) se administra concomitantemente con un anticonvulsivante que es un sustrato de las isoenzimas CYP450, se debe realizar la monitorización periódica de los niveles de anticonvulsivante.

Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Interacción no estudiada. No se esperan interacciones clínicamente significativas, ya que vigabatrina y gabapentina se eliminan sin alterar exclusivamente por la orina y es improbable que compitan por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación usadas por efavirenz.	La combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) y vigabatrina o gabapentina pueden administrarse concomitantemente sin ajustar la dosis.
Vigabatrina/Emtricitabina G a b a p e n t i n a / Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Vigabatrina/Tenofovir disoproxil fumarato Gabapentina/Tenofovir disoproxil fumarato	Interacción no estudiada.	

### ANTIDEPRESIVOS

#### Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Sertralina/Efavirenz (50 c/24 h/600 c/24 h)	Sertralina: AUC: ↓ 39% (↓ 27 a ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 a ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 a ↓ 58)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 a ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (inducción de CYP3A4)	Quando se administra concomitantemente con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz), los aumentos de la dosis de sertralina deberán ajustarse según la respuesta clínica.
Sertralina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Sertralina/Tenofovir disoproxil fumarato	Interacción no estudiada.	
Paroxetina/Efavirenz (20 c/24 h/600 c/24 h)	Paroxetina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	La combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) y paroxetina pueden administrarse concomitantemente sin ajustar la dosis.
Paroxetina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Paroxetina/Tenofovir disoproxil fumarato	Interacción no estudiada.	
Fluoxetina/Efavirenz	Interacción no estudiada. Considerando que la fluoxetina comparte un perfil metabólico similar con la paroxetina, es decir, un potente efecto inhibitor de CYP2D6, debería esperarse una falta de interacción similar de la fluoxetina.	La combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) y fluoxetina pueden administrarse concomitantemente sin ajustar la dosis.
Fluoxetina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Fluoxetina/Tenofovir disoproxil fumarato	Interacción no estudiada.	

### AGENTES CARDIOVASCULARES

#### Calcioantagonistas

<p>Diltiazem/Efavirenz (240 c/24 h/600 c/24 h)</p>	<p>Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 a ↓ 79) C<sub>max</sub>: ↓ 60% (↓ 50 a ↓ 68) C<sub>min</sub>: ↓ 63% (↓ 44 a ↓ 75) Desacetilo diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 a ↓ 84) C<sub>max</sub>: ↓ 64% (↓ 57 a ↓ 69) C<sub>min</sub>: ↓ 62% (↓ 44 a ↓ 75) N-monodesmetilo diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52) C<sub>max</sub>: ↓ 28% (↓ 7 a ↓ 44) C<sub>min</sub>: ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 a ↑ 18) C<sub>max</sub>: ↑ 16% (↑ 6 a ↑ 26) C<sub>min</sub>: ↑ 13% (↑ 1 a ↑ 26) (inducción de CYP3A4) El aumento de los parámetros farmacocinéticos de efavirenz no se considera clínicamente significativo.</p>	<p>Cuando se administra concomitantemente con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz), los ajustes de la dosis de diltiazem deberán realizarse según la respuesta clínica (ver Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto para diltiazem).</p>
<p>Diltiazem/Emtricitabina</p>	<p>Interacción no estudiada.</p>	
<p>Diltiazem/Tenofovir disoproxil fumarato</p>	<p>Interacción no estudiada.</p>	
<p>Verapamilo, Felodipino, Nifedipino y Nicardipino</p>	<p>Interacción no estudiada con efavirenz, emtricitabina, ni con tenofovir disoproxil fumarato. Cuando efavirenz se administra con un calcioantagonista que es sustrato de la enzima CYP3A4, existe la posibilidad de una reducción de las concentraciones plasmáticas del calcioantagonista.</p>	<p>Cuando se administra concomitantemente con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz), los ajustes de la dosis de los calcioantagonistas deberán realizarse según la respuesta clínica (ver Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto del calcioantagonista).</p>
<p><b>MEDICAMENTOS REDUCTORES DE LOS LÍPIDOS</b></p>		

PHARMA

<b>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa</b>		
Atorvastatina/Efavirenz (10 c/24 h/600 c/24 h)	Atorvastatina: AUC: ↓ 43% (↓ 34 a ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12% (↓ 1a ↓ 26) 2-hidroxi atorvastatina: AUC: ↓ 35% (↓ 13 a ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (↓ 0 a ↓ 23) 4- hidroxi atorvastatina: AUC: ↓ 4% (↓ 0 a ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 9 a ↓ 51) Total de inhibidores de la HMG-CoA reductasa activos: AUC: ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 2 a ↓ 26)	Quando se administra concomitantemente atorvastatina, pravastatina o simvastatina con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz), los niveles de colesterol se deben controlarse periódicamente. Puede requerirse un ajuste de la dosis de las estatinas (ver Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto para la estatina).
Atorvastatina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Atorvastatina/Tenofovir disoproxil fumarato	Interacción no estudiada.	
Pravastatina/Efavirenz (40 c/24 h/600 c/24 h)	Pravastatina: AUC: ↓ 40% (↓ 26 a ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 a ↑ 12)	
Pravastatina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Pravastatina/Tenofovir disoproxil fumarato	Interacción no estudiada.	
Simvastatina/Efavirenz (40 c/24 h/600 c/24 h)	Simvastatina: AUC: ↓ 69% (↓ 62 a ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63 a ↓ 79) Ácido de simvastatina: AUC: ↓ 58% (↓ 39 a ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32 a ↓ 58) Total de inhibidores de la HMG-CoA reductasa activos: AUC: ↓ 60% (↓ 52 a ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55 a ↓ 78) Total de inhibidores de la HMG-CoA reductasa: AUC: ↓ 60% (↓ 54 a ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 70% (↓ 58 a ↓ 85) (inducción de CYP3A4) La administración concomitante de efavirenz con atorvastatina, pravastatina o simvastatina no afectó a sus valores de AUC y C <sub>max</sub> .	
Simvastatina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Simvastatina/Tenofovir disoproxil fumarato	Interacción no estudiada.	
<b>ANTICONCEPTIVOS HORMONALES</b>		
Etinilestradiol/Efavirenz (dosis única de 50 µg/400 c/24 h)	Etinilestradiol: AUC: ↑ 37% (↑ 25 a ↑ 51) C <sub>max</sub> : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ (mecanismo desconocido) Se desconoce la importancia	Debido a que no se han determinado completamente las características de la posible interacción de efavirenz, un componente de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz), con los anticonceptivos orales, debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera

	clínica del efecto sobre el AUC del etinilestradiol.	fiable además de los anticonceptivos orales.
Etinilestradio/Tenofovir disoproxil fumarato (-/300 c/24 h)	Etinilestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Norgestimato/Etinilestradiol/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
<b>OPIÁCEOS</b>		
Metadona/Efavirenz (35-100 c/24 h/600 c/24 h)	Metadona: AUC: ↓ 52% (↓ 33 a ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25 a ↓ 59) (inducción de CYP3A4) En un estudio de consumidores de drogas por vía intravenosa infectados por el VIH, la administración concomitante de efavirenz con metadona produjo un descenso de los niveles plasmáticos de metadona y signos de privación de opiáceos. La dosis de metadona se aumentó en una media de un 22%, para aliviar los síntomas del síndrome de abstinencia.	Los pacientes que reciben metadona y la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) concomitantemente deben ser monitorizados respecto de los signos de privación y aumentar sus dosis de metadona como se requiera, para aliviar los síntomas del síndrome de abstinencia
Metadona /Tenofovir disoproxil fumarato (40-110 c/24 h/300 c/24 h)	Metadona: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	
Metadona /Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
<b>PRODUCTOS DE PLANTAS MEDICINALES</b>		
Hipérico ( <i>Hypericum perforatum</i> )/Efavirenz	Los niveles plasmáticos de efavirenz pueden ser reducidos por el uso concomitante de hipérico, debido a la inducción por parte del hipérico de las enzimas metabolizadoras del fármaco y/o proteínas de transporte.	La administración concomitante de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) e hipérico está contraindicada. Si un paciente ya está tomando hipérico, debe interrumpir
Hipérico ( <i>Hypericum perforatum</i> )/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	el hipérico y se deben comprobar los niveles virales y los niveles de efavirenz si es posible. Los niveles de efavirenz pueden incrementar cuando se deje de tomar el hipérico. El efecto inductor del hipérico puede persistir durante al menos dos semanas después de haber dejado el tratamiento.
Hipérico ( <i>Hypericum perforatum</i> )/Tenofovir disoproxil fumarato	Interacción no estudiada.	

*Estudios realizados con otros medicamentos:* No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando efavirenz se administró con azitromicina, cetirizina, lorazepam, nelfinavir,

zidovudina, antiácidos de hidróxido de aluminio/magnesio, famotidina o fluconazol. No se han estudiado las posibles interacciones entre efavirenz y otros antimicóticos imidazólicos, como y ketoconazol.

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

### **Embarazo y lactancia**

La combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) no se debe utilizar durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario (que no existan otras opciones de tratamiento apropiadas).

**Mujeres en edad de riesgo de embarazo:** Las mujeres que reciban la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) deben evitar quedar embarazadas. Se utilizarán siempre anticonceptivos de barrera en combinación con otros métodos anticonceptivos (por ejemplo, anticonceptivos orales u hormonales de otro tipo), mientras se recibe terapia con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz). Debido a la semivida prolongada de efavirenz, se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas durante 12 semanas después de suspender la toma de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz). Antes de iniciar el tratamiento con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz), las mujeres en edad de riesgo de embarazo deben someterse a un test de embarazo.

**Embarazo:** No existen datos suficientes o bien controlados con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) o sus componentes en mujeres embarazadas. En la experiencia de post-comercialización más de 200 pacientes embarazadas estuvieron expuestas durante el primer trimestre de embarazo a un tratamiento antirretroviral en régimen de combinación con efavirenz y se registraron sus datos a lo largo de todo el embarazo sin detectarse patrones de malformación específica. Retrospectivamente, en este registro, se notificaron un pequeño número de casos de defectos del tubo neural, incluyendo meningomielocelo, pero la causalidad no ha sido establecida. Los estudios de efavirenz en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluidos efectos teratogénicos importantes.

**Lactancia:** Los estudios en ratas han demostrado que efavirenz y tenofovir se excretan en la leche; las concentraciones de efavirenz fueron muy superiores a las del plasma materno. Se desconoce si efavirenz, emtricitabina o tenofovir se excretan en la leche humana. Debido al potencial tanto para la transmisión del VIH como para graves efectos no deseados en niños lactantes, se debe informar a las madres para que no den el pecho a sus hijos si están recibiendo la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz).

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

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

### **Reacciones adversas**

Se dispone de datos limitados sobre las reacciones adversas en cuanto a la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) en combinación fija. Ya que la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) contiene efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, cabe esperar que con el tableta de combinación ocurran reacciones adversas asociadas a estos fármacos antirretrovirales individuales.

Los siguientes datos se derivan de un ensayo clínico en el que se administraron concomitantemente efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato como formulaciones individuales o como doble combinación fija de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato con efavirenz. Después de 144 semanas de tratamiento, las reacciones adversas que se han descrito más frecuentemente consideradas posible o probablemente relacionadas con los fármacos del estudio (efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato) fueron mareos (25%), náuseas (18%), sueños anormales (17%), exantema (14%), insomnio (8%), fatiga (8%), diarrea (7%), cefalea (7%) y somnolencia (6%) (ver Tabla 1).

Las reacciones adversas más notables asociadas a efavirenz que se han descrito en los ensayos clínicos son erupción y síntomas del sistema nervioso. La administración de efavirenz con alimentos puede incrementar la exposición a efavirenz y llevar a un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas. Ha habido notificaciones post-comercialización en asociación con el tenofovir disoproxil fumarato de trastornos renales y urinarios incluyendo: insuficiencia renal, tubulopatía proximal (incluido el síndrome de Fanconi), necrosis tubular aguda y diabetes insípida de origen renal.

Las reacciones adversas derivadas del tratamiento seleccionado, consideradas posible o probablemente

relacionadas con los fármacos de un ensayo clínico (GS-01-934) de pacientes que recibieron efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato sin guardar relación con los alimentos, se encuentran listadas a continuación según la clasificación de sistemas de órganos y frecuencia absoluta en la Tabla 2. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) o poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) en las Tablas 1, 2 y 3.

**Tabla 1: Reacciones adversas derivadas del tratamiento seleccionado, consideradas posible o probablemente relacionadas con los fármacos del ensayo (efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato) en el ensayo clínico GS-01-934 durante 144 semanas**

<b>Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina + Efavirenz (n = 257)</b>	
<b><i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i></b>	
Poco frecuentes	Neutropenia
<b><i>Trastornos del sistema nervioso:</i></b>	
Muy frecuentes	Mareos
Frecuentes	Somnolencia, estupor, letargo, cefalea, trastornos de la concentración
Poco frecuentes	Amnesia, ataxia, trastorno del equilibrio, disgeusia
<b><i>Trastornos oculares:</i></b>	
Poco frecuentes	Visión borrosa
<b><i>Trastornos del oído y del laberinto:</i></b>	
Frecuentes	Vértigo
<b><i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i></b>	
Poco frecuentes	Disnea
<b><i>Trastornos gastrointestinales:</i></b>	
Muy frecuentes	Náuseas
Frecuentes	Diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia, distensión abdominal, sequedad de la boca
Poco frecuentes	Dispepsia
<b><i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i></b>	
Muy frecuentes	Exantema
Frecuentes	Prurito, hiperpigmentación de la piel, dermatitis
Poco frecuentes	Urticaria, sequedad de la piel, eczema
<b><i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i></b>	
Frecuentes	Disminución del apetito, aumento del apetito
Poco frecuentes	Hipertrigliceridemia, anorexia
<b><i>Trastornos vasculares:</i></b>	

Frecuentes	Sofocos
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</b>	
Frecuentes	Fatiga, fiebre
Poco frecuentes	Astenia, sensación de borrachera
<b>Trastornos psiquiátricos:</b>	
Muy frecuentes	Sueños anormales
Frecuentes	Pesadillas, depresión, insomnio, trastorno del sueño, euforia
Poco frecuentes	Paranoia, agitación psicomotora, delirios, estado de confusión, ansiedad, agresión, nerviosismo, desorientación

**Alteraciones en pruebas de laboratorio:** Enzimas hepáticas: En un ensayo clínico de 144 semanas se notificaron elevaciones de la aspartato aminotransferasa (AST > 5 veces LSN (límite superior del intervalo normal)) y de la alanina aminotransferasa (ALT > 5 veces LSN) en el 3% y en el 2% respectivamente, de los pacientes tratados con efavirenz, emtricitabina, y tenofovir disoproxil fumarato (n = 257), y en el 3% y en el 3% de los pacientes tratados con efavirenz y una dosis fija de zidovudina/lamivudina (n = 254).

A los pacientes que completaron 144 semanas de tratamiento con cualquiera de los grupos de tratamiento en el ensayo clínico GS-01-934 se les dio la opción de pasar a una fase ampliada del ensayo, durante dos años, en el que se recomendó la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) para administrarlo con el estómago vacío y preferiblemente al acostarse. Las reacciones adversas derivadas del tratamiento seleccionado, consideradas posible o probablemente relacionadas con el fármaco del ensayo en los pacientes que recibieron la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) durante 24 semanas se enumeran según la clasificación de sistemas de órganos y frecuencia en la Tabla 2.

**Tabla 2: Reacciones adversas derivadas del tratamiento seleccionado, consideradas posible o probablemente relacionadas con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) en la fase ampliada del ensayo GS-01-934 durante 24 semanas**

<b>Combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) (n=286)</b>	
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>	
Frecuentes	Mareos
Poco frecuentes	Cefalea
<b>Trastornos del oído y del laberinto:</b>	
Poco frecuentes	Vértigo
<b>Trastornos gastrointestinales:</b>	
Frecuentes	Diarrea
Poco frecuentes	Náuseas
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</b>	
Poco frecuentes	Hiperpigmentación de la piel
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</b>	
Poco frecuentes	Hipofosfatemia
<b>Trastornos psiquiátricos:</b>	
Poco frecuentes	Depresión, paranoia, agitación, insomnio, pesadillas

Las reacciones adversas a partir de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización con los componentes individuales de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) en terapia antirretroviral de combinación se encuentran listadas en la Tabla 3 más abajo, según la clasificación de sistemas de órganos y frecuencia absoluta.

**Tabla 3: Reacciones adversas asociadas con los componentes individuales de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) basadas en los ensayos clínicos y la experiencia de seguridad post-comercialización**

	<b>Efavirenz</b>	<b>Emtricitabina</b>	<b>Tenofovir disoproxil fumarato</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</b>			
Frecuentes		Neutropenia	
Poco frecuentes		Anaemia	
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>			
Muy Frecuentes		Cefalea	Mareos
Frecuentes	Somnolencia, cefalea, trastornos de la concentración, mareos	Mareos	
Poco Frecuentes	Convulsiones, amnesia, pensamientos anormales, ataxia, coordinación anormal, agitación		
<b>Trastornos oculares:</b>			
Poco Frecuentes	Visión borrosa		
<b>Trastornos del oído y del laberinto:</b>			
Poco Frecuentes	Vértigo		
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</b>			
Frecuencia no conocida *			Disnea
<b>Trastornos gastrointestinales:</b>			
Muy Frecuentes		Diarrea, náuseas	Diarrea, vómitos, náuseas
Frecuentes	Diarrea, vómitos, dolor abdominal, náuseas	Aumento de amilasa incluyendo aumento de la amilasa pancreática, aumento de la lipasa sérica, vómitos, dolor abdominal, dispepsia	Flatulencia
Poco Frecuentes	Pancreatitis aguda		
Frecuencia no conocida *			Pancreatitis
<b>Trastornos renales y urinarios:</b>			
Frecuencia no conocida *			Fracaso renal (agudo y crónico), necrosis tubular aguda, tubulopatía proximal incluyendo síndrome de Fanconi, nefritis, nefritis intersticial aguda, diabetes insípida de origen renal, aumento de creatinina, proteinuria

<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</b>			
Muy Frecuentes	Exantema (todos los grados, 18%)		
Frecuentes	Prurito	Reacción alérgica, Erupción vesiculobullosa, erupción pustular, erupción maculopapular, exantema, prurito, urticaria, hiperpigmentación de la piel	
Poco Frecuentes	Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, exantema grave (< 1%)		
Frecuencia no conocida *	Dermatitis fotoalérgica		Exantema
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</b>			
Muy Frecuentes		Aumento de la creatininaquinasa	
Frecuencia no conocida *			Miopatía, osteomalacia (ambas asociadas con tubulopatía renal proximal)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</b>			
Muy Frecuentes			Hipofosfatemia
Frecuentes		Hiper glucemia, hipertrigliceridemia	
Frecuencia no conocida *			Acidosis láctica
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</b>			
Frecuentes	Fatiga	Dolor, astenia	
Frecuencia no conocida *			Astenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico:</b>			
Poco Frecuentes	Hipersensibilidad		
<b>Trastornos hepato biliares:</b>			
Frecuentes		Aumento de la aspartato aminotransferasa sérica (AST) y/o aumento de la alanina aminotransferasa sérica (ALT), hiperbilirrubinemia	
Poco Frecuentes	Hepatitis aguda		
Frecuencia no conocida *	Fallo hepático		Hepatitis, aumento de las transaminasas
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama:</b>			
Poco Frecuentes	Ginecomastia		
<b>Trastornos psiquiátricos:</b>			

Frecuentes	Depresión (grave en el 1,6%), ansiedad, pesadillas, insomnio	Pesadillas, insomnio	
Poco Frecuentes	Intento de suicidio, pensamientos de suicidio, manía, paranoia, alucinaciones, euforia, inestabilidad mocional, estado de confusión, agresión		
Frecuencia no conocida *	Muerte por suicidio, psicosis, delirios, neurosis		

\* Estas reacciones adversas han sido identificadas mediante la vigilancia de la seguridad tras la comercialización y la frecuencia no se conoce.

**Erupción con efavirenz:** Las erupciones consisten generalmente en erupciones cutáneas maculopapulares leves a moderadas que se producen durante las dos primeras semanas siguientes al inicio del tratamiento con efavirenz. En la mayoría de los pacientes la erupción se resuelve al continuar con el tratamiento de efavirenz en el transcurso de un mes. En ensayos clínicos, el 1,7% de los pacientes tratados con efavirenz suspendió el tratamiento a causa de la erupción. Efavirenz se puede reiniciar en los pacientes en los que se ha suspendido el tratamiento debido a la erupción. Se recomienda el uso de antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados al reiniciar el tratamiento con efavirenz.

La experiencia con efavirenz en pacientes en los que se ha suspendido el tratamiento con otros fármacos antirretrovirales de la clase de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI) es limitada. Diecinueve pacientes que suspendieron el tratamiento con nevirapina debido a erupción fueron tratados con efavirenz. En nueve de ellos se presentó erupción leve a moderada mientras recibían tratamiento con efavirenz, y dos suspendieron el tratamiento debido a la erupción.

**Síntomas psiquiátricos con efavirenz:** Los pacientes con historial de trastornos psiquiátricos parecen tener un riesgo mayor de reacciones adversas psiquiátricas graves enumeradas en la columna de efavirenz de la Tabla 3, con la frecuencia de los acontecimientos variando del 0,3% en reacciones maníacas al 2,0% tanto en depresión grave como en ideas de suicidio.

**Síntomas del sistema nervioso con efavirenz:** En ensayos clínicos controlados, el 19,4% de los pacientes experimentó síntomas del sistema nervioso de intensidad moderada a grave, comparado con el 9,0% de los pacientes que recibieron tratamiento de control. Estos síntomas fueron graves en un 2,0% de los pacientes que recibieron 600 mg diarios de efavirenz y en un 1,3% de los pacientes que recibieron regímenes de control. En los ensayos clínicos, el 2,1% de los pacientes tratados con 600 mg de efavirenz suspendió el tratamiento debido a los síntomas del sistema nervioso.

Los síntomas del sistema nervioso generalmente comienzan durante el primer día o los dos primeros días de tratamiento y generalmente se resuelven después de las primeras dos a cuatro semanas. Cuando efavirenz se administra junto con las comidas pueden aparecer más frecuentemente síntomas del sistema nervioso debido posiblemente a un incremento de los niveles plasmáticos de efavirenz. La administración a la hora de acostarse parece mejorar la tolerancia a estos síntomas.

El análisis de los datos de un ensayo clínico a largo plazo (con un seguimiento medio de 180 semanas, 102 semanas y 76 semanas para pacientes tratados con efavirenz + zidovudina + lamivudina, efavirenz + indinavir e indinavir + zidovudina + lamivudina, respectivamente), mostraron que más allá de 24 semanas de terapia, la aparición de nuevos síntomas del sistema nervioso entre los pacientes tratados con efavirenz era similar a los detectados en la rama de control.

**Acidosis láctica:** Con el uso de análogos de nucleósidos se ha notificado acidosis láctica, generalmente asociada a esteatosis hepática.

**Pacientes coinfectados por el VIH/VHB o por el VHC:** El perfil de las reacciones adversas de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato en pacientes coinfectados por el VHB es similar al observado en los pacientes infectados por el VIH sin coinfección por el VHB. No obstante, como cabe esperar de esta población, la AST y la ALT se elevaron más frecuentemente que en la población general infectada por el VIH. En un ensayo clínico de 48 semanas, 10 pacientes tratados con efavirenz, emtricitabina, y tenofovir disoproxil fumarato y 16 pacientes tratados con efavirenz y una dosis fija de zidovudina/lamivudina eran

anticuerpo de hepatitis C positivos. Entre estos pacientes coinfectados por el VHC, un paciente (1/10) en el grupo de efavirenz, emtricitabina, y tenofovir disoproxil fumarato tuvo elevaciones de la ALT y la AST hasta > 5 veces LSN durante las 48 semanas. Un paciente (1/16) en el grupo de dosis fija de zidovudina/lamivudina tuvo elevaciones de la ALT hasta > 5 veces LSN durante las 48 semanas. Nueve pacientes tratados con efavirenz, emtricitabina, y tenofovir disoproxil fumarato y 4 pacientes tratados con efavirenz y una dosis fija de zidovudina/lamivudina eran antígenos de superficie de hepatitis B positivos. Ninguno de estos pacientes tuvo elevaciones derivadas del tratamiento en ALT y AST hasta > 5 veces LSN durante las 48 semanas. Ningún paciente coinfectado por el VHB y/o VHC interrumpió el ensayo debido a trastornos hepatobiliares.

**Amilasas:** En ensayos clínicos, se han observado elevaciones asintomáticas de los niveles séricos de amilasa > 1,5 veces superior al LSN, en 10% de los pacientes tratados con efavirenz y 6% de los pacientes tratados con los regímenes de control. Se desconoce la significación clínica del aumento asintomático de los niveles séricos de amilasa.

**Lípidos, lipodistrofia y anormalidades metabólicas:** La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactatemia.

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes infectados con el VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

**Síndrome de Reconstitución Inmune:** Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas.

**Interacción con la prueba de cannabis:** Efavirenz no se fija a los receptores de cannabinoides. Se han descrito resultados falsos positivos de la prueba del cannabis en la orina, en voluntarios no infectados que recibieron efavirenz. Los resultados falsos positivos solo se observaron, cuando se utilizó para el análisis el método de THC (delta-1-tetrahidrocannabinol) de Niveles Múltiples CEDIA DAU, el cual se usó para el examen y no se han observado con otros métodos de análisis cannabinoides incluidos los métodos usados para la confirmación de resultados positivos.

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

### Sobredosis

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

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

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

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

### Propiedades farmacodinámicas

**Grupo farmacoterapéutico:** Antivirales para el tratamiento de infecciones de VIH, combinaciones, código ATC: J05AR06

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

Emtricitabina y tenofovir son fosforilados por enzimas celulares para formar emtricitabina trifosfato y tenofovir difosfato, respectivamente. Estudios *in vitro* han mostrado que tanto emtricitabina como tenofovir pueden ser completamente fosforilados cuando se combinan juntos en las células. Emtricitabina trifosfato y tenofovir difosfato inhiben competitivamente la transcriptasa inversa del VIH-1, produciendo la interrupción de la cadena de ADN.

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

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

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

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

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

Se ha observado resistencia a emtricitabina o tenofovir *in vitro* y en algunos pacientes infectados por el VIH-1, debida al desarrollo de una sustitución en M184V o M184I de la TR con emtricitabina o una sustitución K65R de la TR con tenofovir. No se han identificado otros patrones de resistencia a emtricitabina o tenofovir. Los virus resistentes a emtricitabina con la mutación M184V/I mostraron resistencia cruzada con lamivudina, pero conservaron la sensibilidad a didanosina, estavudina, tenofovir y zidovudina. La mutación K65R también puede ser seleccionada por abacavir o didanosina y provoca una sensibilidad reducida a estos fármacos más lamivudina, emtricitabina y tenofovir. Tenofovir disoproxil fumarato debe evitarse en pacientes con cepas de VIH-1 portadoras de la mutación K65R. Tanto la mutación K65R como la M184V/I permanecen completamente susceptibles a efavirenz.

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

**Resistencia in vivo:** Actualmente no se dispone de datos sobre la resistencia de pacientes tratados con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz).

Sin embargo, en el ensayo GS-01-934, en que se emplearon efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato como formulaciones individuales en pacientes naïve al tratamiento antirretroviral (ver sección sobre *Experiencia clínica*), se realizaron análisis de resistencias en los aislados de VIH-1 del plasma de todos los pacientes con ARN confirmado del VIH > 400 copias/ml en la semana 144 o que suspendieron tempranamente la medicación del ensayo. La resistencia genotípica a efavirenz, predominantemente la mutación K103N, ocurrió con la mayor frecuencia (Tabla 4). La mutación M184V/I se observó en 2/19 (10,5%) de los aislados de los pacientes analizados en el grupo de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato y en 10/29 (34,5%) de los aislados de los pacientes analizados en el grupo que recibió efavirenz y una combinación fija de lamivudina y zidovudina (Combivir) (valor de  $p = 0,021$ ). Ningún paciente de cualquiera de los grupos de tratamiento desarrolló la mutación K65R y ningún paciente en el grupo de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato desarrolló nuevas mutaciones asociadas con resistencia fenotípica ni a emtricitabina ni a tenofovir.

**Tabla 4: Desarrollo de resistencia en el ensayo GS-01-934 hasta la semana 144**

	<b>Efavirenz+Emtricitabina+ Tenofovir disoproxil fumarato (N=244)</b>	<b>Efavirenz+ Combivir (N=243)</b>
Análisis de resistencia en la semana 144	19	31
Genotipos en tratamiento	19(100%)	29 (100%)
Resistencia a efavirenz <sup>1</sup>	13 (68%)	21 (72%)
K103N	8 (42%)	18* (62%)
K101E	3 (16%)	3 (10%)
G190A/S	2 (10,5%)	4 (14%)
Y188C/H	1 (5%)	2 (7%)
V108I	1 (5%)	1 (3%)

P225H	0	2	(7%)
M184V/I	2	10*	(10,5%) (34,5%)
K65R	0	0	
TAMs <sup>2</sup>	0	2	(7%)

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

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

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

Consultar en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de los componentes individuales si se desea información adicional sobre la resistencia *in vivo* con estos medicamentos.

### Experiencia clínica

En un ensayo clínico aleatorizado y abierto, de 144 semanas de duración (GS-01-934), pacientes infectados por el VIH-1, naive al tratamiento antirretroviral, recibieron tratamiento una vez al día de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato o una combinación fija de lamivudina y zidovudina (Combivir) administrada dos veces al día y efavirenz una vez al día (consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de Truvada). A los pacientes que completaron 144 semanas de tratamiento con cualquiera de los grupos de tratamiento en el ensayo GS-01-934 se les dio la opción de continuar en una fase ampliada y abierta del ensayo con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) administrado con el estómago vacío. Se dispone de los datos preliminares a las 24 semanas de un total de 286 pacientes que cambiaron a la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz): 160 habían recibido anteriormente efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, y 126 habían recibido antes Combivir y efavirenz. La mayoría de los pacientes de ambos grupos de tratamiento inicial mantuvo la supresión virológica después de cambiar a la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz). En el 91% de los pacientes, las concentraciones plasmáticas de ARN del VIH-1 permanecieron  $< 50$  copias/ml, y en el 97%,  $< 400$  copias/ml, después de 24 semanas de tratamiento con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) (análisis de intención de tratar (ITT), ausente = fracaso).

El ensayo AI266073 es un ensayo clínico aleatorizado y abierto, en curso, de 48 semanas, en pacientes infectados por el VIH, que compara la eficacia de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) con tratamiento antirretroviral y consiste en dos inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI) con un inhibidor de la proteasa o con un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido. La combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) se administró con el estómago vacío. Los pacientes no habían presentado nunca fallo virológico con un terapia antirretroviral anterior, no presentaban mutaciones conocidas del VIH-1 que confirieran resistencia a alguno de los tres componentes de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) y habían estado suprimidos virológicamente durante al menos tres meses al inicio. A los pacientes se les cambió el tratamiento a Atripla (N = 203) o continuaron con el régimen de tratamiento antirretroviral original (N = 97). Los datos a las 24 semanas mostraron que los niveles altos de supresión virológica, comparables al régimen de tratamiento original, se mantuvieron en los pacientes que fueron aleatorizados para cambiar a la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) (ver Tabla 5).

**Tabla 5: Datos de eficacia a las 24 semanas del ensayo AI266073 en el que se administró la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) a pacientes suprimidos virológicamente en terapia antirretroviral combinada**

Variable	Grupo de tratamiento		
	Combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) (N=203) n/N (%)	Permanecieron con el régimen de tratamiento original (N=97) n/N (%)	Diferencia entre la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) y el régimen de tratamiento original (IC 95%)
<b>Pacientes con ARN del VIH-1 <math>&lt; 50</math> copias/ml</b>			
RVP (KM)	196/203 (96,5%)	94/97 (96,8%)	-0,4% (-4,7% to 4,0%)
A = Excluidos	189/190 (99,5%)	88/92 (95,7%)	3,8% (0,2% to 9,9%)
A = Fracaso	189/203 (93,1%)	88/97 (90,7%)	2,4% (-4,0% to 10,3%)

	Pacientes con ARN del VIH-1 < 200 copias/ml		
RVP (KM)	200/203 (98,4%)	96/97 (98,9%)	-0,5% (-3,2% to 2,2%)
A = Excluidos	189/190 (99,5%)	91/92 (98,9%)	0,6% (-2,3% to 5,2%)
A = Fracaso	189/203 (93,1%)	91/97 (93,8%)	-0,7% (-6,4% to 6,4%)

RVP (KM): Respuesta virológica pura evaluada mediante el método de Kaplan Meier (KM)

A: Ausentes

Actualmente no se dispone de datos de ensayos clínicos con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) en pacientes naïve al tratamiento ni en pacientes altamente pretratados. No hay experiencia clínica con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) en pacientes que sufren fallo virológico con un tratamiento antirretroviral de primera línea o en combinación con otros antirretrovirales.

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

### Propiedades farmacocinéticas

Las presentaciones separadas de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato se utilizaron para determinar la farmacocinética de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, administrados por separado a pacientes infectados por el VIH. Se estableció la bioequivalencia de un tableta recubierta de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) con un tableta recubierta de efavirenz 600 mg más una cápsula dura de emtricitabina 200 mg más un tableta recubierta de tenofovir disoproxil 245 mg, (equivalente a 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato), administrados juntos, tras la administración de una dosis única a sujetos sanos en ayunas en el ensayo GS-US-177-0105 (ver Tabla 6).

**Tabla 6: Resumen de los datos farmacocinéticos del ensayo GS-US-177-0105**

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

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

**Referencia:** Dosis única de un tableta de 600 mg de efavirenz, cápsula de 200 mg de emtricitabina y tableta de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato tomados en ayunas.

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

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

**Absorción:** En pacientes infectados por el VIH, los picos de las concentraciones plasmáticas de efavirenz se lograron a las 5 horas y se alcanzaron concentraciones plasmáticas en equilibrio estacionario a los 6 a 7 días. En los 35 pacientes que recibían 600 mg de efavirenz una vez al día, el pico de la concentración en estado estacionario ( $C_{max}$ ) fue de  $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$  (29%) [media  $\pm$  desviación estándar (D.S.) (coeficiente de variación (% C.V.))], la  $C_{min}$  en estado estacionario fue de  $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$  (57%), y el AUC fue de  $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  (40%).

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

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

**Efecto de los alimentos:** La combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) no ha sido evaluado en presencia de alimentos.

La administración de cápsulas de efavirenz con una comida muy grasa incrementó la media de AUC y la  $C_{max}$  de efavirenz en 28% y 79%, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. En comparación con la administración en ayunas, la dosificación de tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina en combinación con una comida muy grasa o ligera incrementó la media de AUC y la  $C_{max}$  de tenofovir en 35% y 15%, respectivamente, sin afectar a las exposiciones a emtricitabina.

Se recomienda la administración de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) con el estómago vacío, puesto que los alimentos pueden aumentar la exposición a efavirenz, lo que puede producir un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas.

Se prevé que la exposición a tenofovir será aproximadamente un 35% inferior después de la administración de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) con el estómago vacío, en comparación con el componente individual tenofovir disoproxil fumarato si se toma con alimentos. Los datos a las 24 semanas de un ensayo clínico en curso (AI266073) mostraron mantenimiento de la supresión virológica en pacientes que presentaban una supresión virológica estable con la terapia antirretroviral combinada y posteriormente cambiaron a la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) con una recomendación de administración de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) con el estómago vacío. En la actualidad no hay datos de ensayos con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) de más de 24 semanas.

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

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

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

**Metabolismo:** Estudios en humanos y estudios *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos han demostrado que efavirenz se metaboliza principalmente por el sistema de citocromo P450 a metabolitos hidroxilados con posterior glucuronidación de los mismos. Estos metabolitos son esencialmente inactivos frente al VIH-1. Los estudios *in vitro* sugieren que CYP3A4 y CYP2B6 son las principales isoenzimas responsables de metabolizar efavirenz, y que éste inhibe las isoenzimas 2C9, 2C19 y 3A4 de P450. En los estudios *in vitro* efavirenz no inhibió CYP2E1 e inhibió CYP2D6 y CYP1A2 sólo a concentraciones muy superiores a las conseguidas clínicamente.

La exposición plasmática a efavirenz puede verse aumentada en los pacientes con la variante genética

homozigótica de G516T de la isoenzima CYP2B6. Se desconocen las implicaciones clínicas de una asociación de este tipo; sin embargo, no puede excluirse la posibilidad de un aumento de la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas asociadas a efavirenz.

Se ha visto que efavirenz induce enzimas P450, cuyo resultado es la inducción de su propio metabolismo. En voluntarios no infectados, las dosis múltiples de 200 a 400 mg al día durante 10 días produjeron una acumulación inferior a la prevista (22 a 42% más baja) y una semivida más corta de 40 a 55 horas (semivida de la dosis única 52 a 76 horas).

Emtricitabina se metaboliza poco. El metabolismo de emtricitabina comprende la oxidación del radical tiólico, para dar los diastereoisómeros 3'-sulfóxido (aproximadamente el 9% de la dosis), y la conjugación con el ácido glucurónico, para formar el 2'-O-glucurónido (aproximadamente el 4% de la dosis). Estudios *in vitro* han determinado que ni tenofovir disoproxil fumarato ni tenofovir son sustratos para las enzimas CYP450. Ni emtricitabina ni tenofovir inhibieron *in vitro* el metabolismo de medicamentos mediado por cualquiera de las principales isoformas CYP450 humanas implicadas en el metabolismo de medicamentos. Además, emtricitabina tampoco inhibió la uridin-5'-difosoglucuronil transferasa, enzima responsable de la glucuronización.

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

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

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

**Edad, sexo y raza:** La farmacocinética de emtricitabina y tenofovir es similar en pacientes masculinos y femeninos. Aunque los datos limitados sugieren que las mujeres y también los pacientes asiáticos o provenientes de las islas del Pacífico podrían presentar una mayor exposición a efavirenz, no parecen ser menos tolerantes a efavirenz.

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

No se han hecho estudios de farmacocinética con la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) en bebés y niños.

**Insuficiencia renal:** La farmacocinética de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato tras la administración concomitante de las preparaciones individuales o como la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) no se ha estudiado en pacientes infectados por el VIH con insuficiencia renal.

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

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

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

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

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

La combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) no está recomendado para pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave requieren un ajuste del intervalo de dosis de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato que no pueden conseguirse con el tebleta de combinación.

**Insuficiencia hepática:** La farmacocinética de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática infectados por el VIH. La combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) debe administrarse con precaución a pacientes con enfermedad hepática leve a moderada.

La farmacocinética de la combinación a dosis fija (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina/Efavirenz) no deberá administrarse a pacientes con insuficiencia hepática grave.

En el único paciente estudiado que padecía trastornos hepáticos graves (CPT, Grado C), la semivida de efavirenz fue el doble, lo que indica que potencialmente puede acumularse en mayor grado.

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

Una dosis única de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato se administró a pacientes no infectados por el VIH, con distintos grados de insuficiencia hepática, definida según la clasificación CPT. Los parámetros farmacocinéticos de tenofovir no se alteraron sustancialmente en sujetos con insuficiencia hepática, lo cual sugiere que no se requiere ajuste de dosis de tenofovir disoproxil fumarato en estos sujetos.

### Datos preclínicos sobre seguridad

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

Los estudios convencionales de toxicidad reproductiva/desarrollo con emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato no mostraron riesgos especiales para los seres humanos.

Estudios de carcinogénesis utilizando efavirenz mostraron una incidencia aumentada de tumores hepáticos y de pulmón en ratones hembra pero no en machos. Se desconoce el mecanismo de formación del tumor y su potencial importancia en humanos. Los estudios de carcinogénesis utilizando efavirenz en ratones machos, y en ratas machos y hembras fueron negativos. Aunque se desconoce el potencial carcinogénico en humanos, estos datos sugieren que el beneficio clínico de efavirenz supera el potencial riesgo carcinogénico en humanos.

Tenofovir disoproxil fumarato no mostró ningún potencial carcinogénico en un estudio de carcinogenicidad oral a largo plazo en ratas. Un estudio de carcinogenicidad oral a largo plazo en ratones mostró una baja incidencia de tumores duodenales, considerados como relacionados con altas concentraciones locales en el tracto gastrointestinal a dosis de 600 mg/kg/día. Aunque el mecanismo de formación del tumor sea incierto, los hallazgos no parecen ser de relevancia para humanos.

Emtricitabina no mostró ningún potencial carcinogénico en estudios de carcinogenicidad a largo plazo por vía oral realizados en ratas y ratones.

Efavirenz y emtricitabina dieron resultado negativo en ensayos de genotoxicidad convencionales. Tenofovir disoproxil fumarato fue positivo en dos de tres estudios de genotoxicidad *in vitro*, pero fue negativo en el ensayo *in vivo* del micronúcleo. La combinación de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato fue positiva en el ensayo de linfoma de ratón *in vitro*, con resultados comparables a los obtenidos para tenofovir disoproxil fumarato solo. La combinación de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato fue negativa en el ensayo de mutación bacteriana reversa (ensayo Ames).

Se observó hiperplasia biliar en monos *Cynomolgus* tratados con efavirenz durante  $\geq 1$  año a una dosis que produjo valores medios de AUC aproximadamente 2 veces superiores a los de los humanos que recibieron la dosis recomendada. La hiperplasia biliar revirtió al suspender la administración. Se ha observado fibrosis biliar en ratas. Se observaron convulsiones no mantenidas en algunos monos tratados con efavirenz durante  $\geq 1$  año a dosis que producían valores de AUC en plasma de 4 a 13 veces mayores que las obtenidas en humanos a las dosis recomendadas.

Estudios preclínicos de tenofovir disoproxil fumarato realizados en ratas, perros y monos revelaron efectos en hueso y un descenso en la concentración de fosfato sérico. La toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia (monos) y reducción de la densidad mineral ósea (ratas y perros). Los resultados de los estudios en las ratas y monos indicaron que se produjo una disminución en la absorción intestinal de fosfatos atribuible al fármaco, con una posible reducción secundaria de la densidad mineral ósea. Los mecanismos de estas toxicidades no se comprenden completamente.

Un estudio de un mes en perros utilizando la combinación de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, encontró que no se produjo exacerbación de los efectos toxicológicos en comparación con los componentes por separado.

**Período de validez**

36 Meses.

**Precauciones especiales de conservación**

Conservar a una temperatura no mayor a 30°C. Conservar en el embalaje original. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

**Envase**

Frasco de HDPE de 30 unidades.

**Bibliografía**

1. Resumen de las Características del Producto de Atripla Tabletas [EMA] (Bristol-Myers Squibb Gilead Sciences And Merck Sharp & Dohme Limited, Ireland)



Fabricado por:

**Mylan Laboratories Limited**

F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Sinnar,  
Nashik - 422 113, Maharashtra, INDIA

Comercializado por:

**Matrix**

(Una división de Mylan Laboratories Limited)

Importado y Distribuido por:

F.J.P. Fajapro Comercio y  
Representaciones Cia. Ltda.  
Quito-Ecuador

Abril de 2014

PHARMA

75053768