FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Teva 600 mg/200 mg/245 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 600 mg de efavirenz, 200 mg de emtricitabina y 245 mg de tenofovir disoproxilo (equivalente a 291,22 mg de tenofovir disoproxilo fosfato o 136 mg de tenofovir).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película de color rosa, ovalado, de aproximadamente 23 mm x 11 mm x 8 mm, marcado con "TEE" en uno de los lados del comprimido y liso en el otro lado del comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Teva es una combinación a dosis fija de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxilo fosfato. Está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) en adultos de 18 años de edad o mayores con supresión virológica a niveles de ARN del VIH-1 de < 50 copias/ml en su terapia antirretroviral combinada actual durante más de tres meses. Los pacientes no deben haber sufrido un fracaso 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 Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Teva antes del inicio de su primer régimen de tratamiento antirretroviral (ver secciones 4.4 y 5.1).

La demostración del beneficio de la combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo se basa principalmente en los datos de 48 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 de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (ver sección 5.1). Actualmente no se dispone de datos de ensayos clínicos con la combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes naïve al tratamiento ni en pacientes altamente pretratados.

No se dispone de datos para apoyar la combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo y otros agentes antirretrovirales.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser inciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

Posología

Adultos

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La dosis recomendada de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Teva es de un comprimido, tomado por vía oral, una vez al día.

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

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

Se recomienda la administración de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo con el estómago vacío, puesto que los alimentos pueden aumentar la exposición a efavirenz, lo que puede producir un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas (ver secciones 4.4 y 4.8). Con el objeto de mejorar la tolerancia a efavirenz con respecto a las reacciones adversas en el sistema nervioso, se recomienda tomar la dosis al acostarse (ver sección 4.8).

Se prevé que la exposición (AUC) a tenofovir será aproximadamente un 30% inferior después de la administración de la combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo con el estómago vacío, en comparación con el componente individual tenofovir disoproxilo si se toma con alimentos (ver sección 5.2). No se dispone de datos sobre la traducción clínica de la disminución de la exposición farmacocinética. En pacientes virológicamente suprimidos, puede esperarse que la relevancia clínica de esta reducción sea limitada (ver sección 5.1).

En caso de que esté indicada la suspensión del tratamiento con uno de los componentes de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Teva, o cuando sea necesario modificar la dosis, están disponibles preparaciones separadas de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxilo. Consultar la Ficha Técnica de estos medicamentos.

Si se suspende el tratamiento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo, debe prestarse atención a la semivida prolongada de efavirenz (ver sección 5.2) y a las semividas intracelulares prolongadas de emtricitabina y tenofovir. A causa de la variabilidad entre los pacientes en estos parámetros y a las inquietudes relativas al desarrollo de resistencia, deben consultarse las guías del tratamiento del VIH, teniendo en cuenta también el motivo de la interrupción del tratamiento.

Ajuste de la dosis: Si se administra efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo concomitantemente con rifampicina a pacientes con un peso igual o superior a 50 kg, se puede considerar la administración adicional de 200 mg/día (800 mg total) de efavirenz (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo debe administrarse con precaución a los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo 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 disoproxilo que no puede conseguirse con el comprimido de combinación (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática
No se ha estudiado la farmacocinética de la combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con enfermedad hepática leve (Child-Pugh- Turcotte (CPT), Clase A) pueden tratarse con la dosis de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo normalmente recomedada (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). Los pacientes se deben monitorizar cuidadosamente por si ocurriesen reacciones adversas, especialmente síntomas del sistema nervioso relacionados con efavirenz (ver secciones 4.3 y 4.4).

Si se interrumpe el tratamiento de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes coinfectados por el VIH y el VHB, estos pacientes se deben monitorizar estrechamente por si aparecen evidencias de exacerbación de la hepatitis (ver sección 4.4).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de la combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo en niños menores de 18 años (ver sección 5.2).

Forma de administración
Los comprimidos de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Teva se deben tragar enteros, con agua, una vez al día.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia hepática grave (CPT, Clase C) (ver sección 5.2).

Administración concomitante con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil o alcaloides del cornezuelo (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina). La competición de efavirenz por el citocromo P450 (CYP) 3A4 puede producir inhibición del metabolismo y crear posibles reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (por ejemplo, arritmias cardiacas, sedación prolongada o depresión respiratoria) (ver sección 4.5).

Administración concomitante con elbasvir/grazoprevir debido a las disminuciones significativas esperadas en las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir. Este efecto se debe a la inducción de CYP3A4 o P-gp por efavirenz y puede dar como resultado la pérdida del efecto terapéutico de elbasvir/grazoprevir (ver sección 4.5).

Administración concomitante con voriconazol. Efavirenz disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol mientras que, a su vez, voriconazol aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz. Dado que efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo es un medicamento de combinación a dosis fija, la dosis de efavirenz no puede alterarse (ver sección 4.5).

Administración concomitante con medicamentos a base de plantas que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) debido al riesgo de que disminuyan las concentraciones plasmáticas y los efectos clínicos de efavirenz (ver secció 4.5).

Administración a pacientes con:

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

- antecedentes familiares de muerte súbita o de prolongación congénita del intervalo QTc en electrocardiogramas, o con cualquier otra afección que se sepa que prolonga el intervalo QTc.
- antecedentes de arritmias cardiacas sintomáticas o con bradicardia clínicamente importante o con insuficiencia cardiaca congestiva acompañada por fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida.
- alteraciones graves del equilibrio hidroelectrolítico, por ejemplo, hipopotasemia o hipomagnesemia.

Administración concomitante con fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QTc (proarritmia). Estos fármacos incluyen:
- antiarrítmicos de las clases IA y III,
- neurolépticos, antidepresivos,
- ciertos antibióticos incluidos algunos de las siguientes clases: macrólidos, fluoroquinolonas, antifúngicos imidazólicos y triazólicos,
- ciertos antihistamínicos no sedantes (terfenadina, astemizol),
- cisaprida,
- flecainida,
- ciertos antimaláricos,
- metadona (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Administración concomitante con otros medicamentos

Como combinación fija, efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se debe administrar concomitantemente con otros medicamentos que contengan los mismos principios activos, emtricitabina o tenofovir disoproxil. Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo no debe administrarse de forma conjunta con medicamentos que contengan efavirenz, a menos que se necesite para el ajuste de la dosis, p. ej. con rifampicina (ver sección 4.2). Debido a similitudes con emtricitabina, efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se debe administrar concomitantemente con otros análogos de citidina como lamivudina (ver sección 4.5). Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se debe administrar concomitantemente con adefovir dipivoxil ni con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida.

No se recomienda la administración concomitante de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo y didanosina (ver sección 4.5).

No se recomienda la administración concomitante de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo y sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, puesto que se prevé que las concentraciones plasmáticas de velpatasvir y voxilaprevir disminuyan tras la administración concomitante con efavirenz, lo cual reduce el efecto terapéutico de sofosbuvir/velpatasvir o de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5).

No se dispone de datos sobre la seguridad y eficacia de la combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo en combinación con otros antirretrovirales.

No se recomienda el uso concomitante de extractos de Ginkgo biloba (ver sección 4.5).

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

Los datos disponibles actualmente muestran una tendencia a que, en los pacientes con régimen antirretroviral que contiene un inhibidor de la proteasa, el cambio a la combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo puede llevar a una reducción de la respuesta al tratamiento (ver sección 5.1). Estos pacientes se deben monitorizar cuidadosamente por si aumenta la carga viral y por

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

si se producen reacciones adversas, ya que el perfil de seguridad de efavirenz difiere del de los inihibidores de la proteasa.

Infecciones oportunistas
Los pacientes que reciban efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo 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 estrecha observación clínica de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

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

Efecto de los alimentos
La administración de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo con alimentos puede incrementar la exposición a efavirenz (ver sección 5.2) y conllevar un incremento de la frecuencia de las reacciones adversas (ver sección 4.8). Se recomienda la administración de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo con el estómago vacío y preferiblemente antes de acostarse.

Enfermedad hepática
La farmacocinética, seguridad y eficacia de la combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo no han sido establecidas en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes (ver sección 5.2). Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3) y no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Puesto que efavirenz se metaboliza principalmente mediante el sistema del CYP, se deben tomar precauciones a la hora de administrar efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo a pacientes con insuficiencia hepática leve. Estos pacientes se deben monitorizar cuidadosamente por si se producen reacciones adversas de efavirenz, especialmente síntomas del sistema nervioso. Se realizarán pruebas de laboratorio para evaluar la enfermedad hepática a intervalos periódicos (ver sección 4.2).

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 (TAR) 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 efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo frente a los riesgos potenciales de toxicidad hepática significativa. En estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento (ver sección 4.8).

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

Acontecimientos hepáticos
También ha habido notificaciones post-comercialización de fallo hepático en pacientes sin enfermedad hepática preexistente ni otros factores de riesgo identificables (ver sección 4.8). Debe considerarse la realización de un control de las enzimas hepáticas en todos los pacientes independientemente de que tengan disfunción hepática preexistente u otros factores de riesgo.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 TAR 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 de estos medicamentos.

No se han estudiado la seguridad y eficacia de la combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo para el tratamiento de la infección crónica por el VHB. Emtricitabina y tenofovir individualmente y en combinación han mostrado actividad frente al VHB en estudios farmacodinámicos (ver sección 5.1). La experiencia clínica limitada sugiere que emtricitabina y tenofovir disoproxilo tienen actividad anti-VHB cuando se utilizan en terapia de combinación antirretroviral para controlar la infección por el VIH. La interrupción del tratamiento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes coinfectados con VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes coinfectados por VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos cuatro meses después de suspender el tratamiento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo. Si es adecuado, deberá garantizarse la reanudación del tratamiento de la hepatitis B. No se recomienda interrumpir el tratamiento en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis ya que la exacerbación post-tratamiento de la hepatitis puede provocar una descompensación hepática.

Prolongación del intervalo QTc
Se ha observado prolongación del intervalo QTc con el uso de efavirenz (ver las secciones 4.5 y 5.1). En los pacientes con un riesgo elevado de Torsade de Pointes o que reciben fármacos con un riesgo conocido de Torsade de Pointes, se deben considerar alternativas a Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Teva.

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. Han existido también notificaciones post-comercialización de depresión grave, muerte por suicidio, delirios, comportamiento de tipo psicótico y catatonía. 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 (ver sección 4.8).

Síntomas del sistema nervioso
Se notificaron frecuentemente reacciones adversas en pacientes que reciben 600 mg diarios de efavirenz durante los ensayos clínicos cuyos síntomas incluyen los siguientes, aunque no están limitados a estos: mareo, insomnio, somnolencia, deterioro de la concentración y sueños anormales. Se observó también mareo en ensayos clínicos con emtricitabina y tenofovir disoproxilo. Se ha notificado cefalea en ensayos clínicos con emtricitabina (ver sección 4.8). Los síntomas del sistema nervioso asociados con efavirenz, normalmente se manifiestan durante el primer o segundo día de tratamiento y generalmente se resuelven

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 del tratamiento y no son predictivos de la posterior aparición de cualquiera de los síntomas psiquiátricos menos frecuentes.

Convulsiones

Se han observado convulsiones en pacientes que reciben efavirenz, generalmente en pacientes con historial médico conocido de convulsiones. Los pacientes que reciben concomitantemente medicamentos anticonvulsivantes que se metabolizan, principalmente, por el hígado, como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, pueden necesitar monitorización periódica de los niveles plasmáticos. En un estudio de interacción de medicamentos, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina disminuyeron cuando la carbamazepina se administraba concomitantemente con efavirenz (ver sección 4.5). Se debe tener precaución en cualquier paciente con un historial de convulsiones.

Insuficiencia renal

Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave requieren un ajuste de dosis de emtricitabina y tenofovir disoproxilo que no puede obtenerse con el comprimido de combinación (ver secciones 4.2 y 5.2). Debe evitarse el uso de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo con el uso concomitante o reciente de un medicamento nefrotóxico. Si el uso concomitante de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo y medicamentos nefrotóxicos (p. ej. aminoglucósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir, interleucina-2) es inevitable, se debe monitorizar semanalmente la función renal (ver sección 4.5).

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

Con el uso de tenofovir disoproxilo en la práctica clínica se han notificado fallo renal, insuficiencia renal, aumento de la creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluyendo síndrome de Fanconi) (ver sección 4.8).

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

La evaluación de la función renal ha de repetirse tras una semana, incluyendo niveles de concentración de glucosa en sangre, potasio en sangre y glucosa en orina (ver sección 4.8, tubulopatía proximal) si el valor del fosfato sérico es < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye a < 50 ml/min en cualquier paciente que reciba efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo. Puesto que efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo es un medicamento de combinación y el intervalo de dosificación de los componentes individuales no puede alterarse, el tratamiento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo se debe interrumpir en pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min confirmado o disminución del fosfato sérico a < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). También se debe considerar la interrupción del tratamiento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo en caso

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Efectos óseos

Las anormalidades óseas como la osteomalacia, la cual se puede manifestar como dolor de huesos persistente o que empeora, que rara vez pueden contribuir a fracturas, pueden estar relacionadas con la tubulopatía renal proximal provocada por tenofovir disoproxilo (ver sección 4.8).

Tenofovir disoproxilo también puede causar una reducción de la densidad mineral ósea (DMO).

En pacientes infectados por VIH, en un ensayo clínico controlado a 144 semanas que comparaba tenofovir disoproxilo con estavudina en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes naïve, se observó una pequeña disminución en la DMO de la cadera y de la columna vertebral en ambos grupos de tratamiento. En el grupo tratado con tenofovir disoproxilo la disminución de la DMO 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 DMO de la cadera fue significativamente mayor en este grupo hasta la semana 96. Sin embargo, no hubo mayor riesgo de fracturas o evidencia de anormalidades óseas clínicamente relevantes después de 144 semanas en este estudio.

En otros ensayos (prospectivos y transversales), las disminuciones más pronunciadas en la DMO se observaron en los pacientes tratados con tenofovir disoproxilo como parte de un régimen que contenía un inhibidor de la proteasa potenciado. En general, en vista de las anormalidades óseas relacionadas con tenofovir disoproxilo y las limitaciones de los datos a largo plazo sobre los efectos de tenofovir disoproxilo en la salud ósea y el riesgo de fracturas, se deben considerar regímenes de tratamiento alternativos en los pacientes con osteoporosis que presenten un alto riesgo de fracturas.

Si hay sospechas de anormalidades óseas o éstas se detectan, se debe realizar la consulta adecuada.

Reacciones cutáneas

Se ha descrito erupción de leve a moderada con los componentes individuales de la combinación a dosis fija de efavirez/emtricitabina/tenofovir disoproxilo. 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 resolucón de la erupción. Se ha descrito erupción grave asociada con ampollas, descamación húmeda o úlceras en menos del 1% de los pacientes tratados con efavirenz (ver sección 4.8). La incidencia de eritema multiforme o síndrome de Stevens-Johnson fue aproximadamente de 0,1%. Se debe suspender la administración de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo a pacientes que hayan desarrollado erupción grave asociada con ampollas, descamación, afectación de las mucosas o fiebre. La experiencia con efavirenz en pacientes en los que se ha suspendido el tratamiento con otros agentes antirretrovirales de la clase de ITINN es limitada. Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se recomienda en pacientes que hayan sufrido una reacción cutánea potencialmente mortal (p. ej. síndrome de Stevens-Johnson) tomando ITINN.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento de peso y en los niveles de lípidos y glucosa en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

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

Síndrome de Reconstitución Inmune
Cuando se instaura una TAR 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 TAR. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

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

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

Pacientes con VIH-1 con mutaciones
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo se debe evitar en pacientes infectados con cepas de VIH-1 portadoras de la mutación K65R, M184V/I o K103N (ver secciones 4.1 y 5.1).

Pacientes de edad avanzada
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se ha estudiado en pacientes mayores de 65 años de edad. En los pacientes de edad avanzada es más probable que tengan la función hepática o renal disminuida, por tanto debe tenerse precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (ver sección 4.2).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Excipientes
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Como combinación fija, efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se debe administrar concomitantemente con otros medicamentos que contengan los componentes, efavirenz, emtricitabina o tenofovir. Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se debe administrar de forma conjunta con medicamentos que contengan efavirenz, a menos que se necesite para el ajuste de la dosis, p. ej. con rifampicina (ver sección 4.2). Debido a similitudes con emtricitabina, efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se debe administrar concomitantemente con otros análogos de citidina, como lamivudina. Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se debe administrar concomitantemente con adefovir dipivoxil ni con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida.

Efavirenz es un inductor *in vivo* de CYP3A4, CYP2B6 y UGT1A1. Las sustancias que son sustratos de estas enzimas pueden presentar concentraciones plasmáticas disminuidas cuando se administran de forma conjunta con efavirenz. Efavirenz puede ser un inductor de CYP2C19 y CYP2C9; no obstante, también se ha observado inhibición *in vitro* y el efecto neto de la administración concomitante con sustratos de estas enzimas no está claro (ver sección 5.2).

La exposición a efavirenz puede aumentar al administrarse con medicamentos (por ejemplo, ritonavir) o alimentos (por ejemplo, zumo de pomelo) que inhiben la actividad de CYP3A4 o CYP2B6. Los compuestos o medicamentos a base de plantas (por ejemplo, los extractos de Ginkgo biloba y la Hierba de San Juan), que inducen estas enzimas pueden provocar una reducción de las concentraciones plasmáticas de efavirenz. El uso concomitante de la Hierba de San Juan está contraindicado (ver sección 4.3). No se recomienda el uso concomitante de extractos de Ginkgo biloba (ver sección 4.4).

La coadministración de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Teva con metamizol, que es un inductor de las enzimas metabolizadoras, incluidas CYP2B6 y CYP3A4, puede provocar una reducción de las concentraciones plasmáticas de efavirenz con una posible disminución de la eficacia clínica. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre metamizol y Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Teva al mismo tiempo; debe controlarse la respuesta clínica y/o los niveles de medicamento según corresponda.

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

Interacción con la prueba de cannabinoides

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Contraindicaciones de uso concomitante

Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se debe administrar concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil o alcaloides del cornezuelo (ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina, por ejemplo) ya que la inhibición de su metabolismo puede llevar a reacciones graves y potencialmente mortales (ver sección 4.3).

Elbasvir/grazoprevir:
La administración concomitante de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Teva con elbasvir/grazoprevir está contraindicada porque puede llevar a la pérdida de respuesta virológica a elbasvir/grazoprevir (ver sección 4.3 y Tabla 1).

Voriconazol:
La administración concomitante de dosis estándar de efavirenz y voriconazol está contraindicada. Dado que efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo es un medicamento de combinación a dosis fijas, la dosis de efavirenz no puede alterarse; por lo tanto, voriconazol y efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo no deben coadministrarse (ver sección 4.3 y Tabla 1).

Hierba de San Juan (Hypericum perforatum):
La administración concomitante de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo y Hierba de San Juan o medicamentos a base de plantas conteniendo Hierba de San Juan está contraindicada. Los niveles plasmáticos de efavirenz pueden reducirse por el uso concomitante de Hierba de San Juan, debido a la inducción, por parte de la Hierba de San Juan, de las enzimas metabolizadoras del medicamento y/o proteínas de transporte. Si un paciente ya está tomando Hierba de San Juan, debe interrumpir la Hierba de San Juan y se deben comprobar los niveles virales y si es posible los niveles de efavirenz. Los niveles de efavirenz pueden incrementarse cuando se deje de tomar la Hierba de San Juan. El efecto inductor de la Hierba de San Juan puede persistir durante al menos dos semanas después de haber dejado el tratamiento (ver sección 4.3).

Fármacos que prolongan el intervalo QT:
Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Teva está contraindicado con el uso concomitante de fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QTc y podrían causar Torsade de Pointes, tales como: antiarrítmicos de las clases IA y III, neurolépticos y antidepresivos, ciertos antibióticos, incluidos algunos de las clases siguientes: macrólidos, fluoroquinolonas, antifúngicos imidazólicos y triazólicos, ciertos antihistamínicos no sedantes (terfenadina, astemizol), cisaprida, flecainida, ciertos antimaláricos y metadona (ver sección 4.3).

Uso concomitante no recomendado
Atazanavir/ritonavir:
Los datos disponibles son insuficientes para hacer una recomendación sobre la dosificación de atazanavir/ritonavir en combinación con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo. Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de atazanavir/ritonavir y efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (ver Tabla 1).

Didanosina:
No se recomienda la administración concomitante de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo y didanosina (ver Tabla 1).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Sofosbuvir/velpatasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir:
No se recomienda la administración concomitante de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo y sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.4 y Tabla 1).

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

Debe evitarse el uso de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo 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 (ver sección 4.4).

No se recomienda el uso concomitante con praziquantel debido a la significativa reducción de las concentraciones plasmáticas de praziquantel, con riesgo de fracaso del tratamiento debido al aumento del metabolismo hepático por parte de efavirenz. En caso de que la combinación sea necesaria, podría considerarse una dosis aumentada de praziquantel.

Otras interacciones
Las interacciones entre la combinación a dosis fijas de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo o su(s) componente(s) individual(es) y otros medicamentos se enumeran a continuación en la Tabla 1 (el aumento está indicado como "↑"; la disminución, como "↓"; la ausencia de cambios, como "↔"; la administración cada 12 horas, como "c/12 h"; la administración una vez al día, como "c/24 h", y una vez cada 8 horas, como "c/8 h"). Si se dispone de los intervalos de confianza del 90%, se muestran entre paréntesis.

Tabla 1: Interacciones entre la combinación a dosis fijas de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo o sus componentes individuales y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, C_{min} con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)**	**Recomendación relativa a la administración concomitante con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo 245 mg)**
ANTIINFECCIOSOS		
Antivirales para el VIH		
Inhibidores de la proteasa		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Atazanavir/ritonavir/Tenofovir disoproxilo (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h/245 mg c/24 h)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 a ↓ 3) C_{max}: ↓ 28% (↓ 50 a ↑ 5) C_{min}: ↓ 26% (↓ 46 a ↑ 10) La administración concomitante de atazanavir/ritonavir con tenofovir resultó en una exposición aumentada a tenofovir. Concentraciones mayores de tenofovir podrían potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo los trastornos renales.	No se recomienda la administración concomitante de atazanavir/ritonavir y efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo.
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg c/24 h/100 mg c/24 h/600 mg c/24 h, todos administrados con alimentos)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9% a ↑ 10%) C_{max}: ↑ 17%* (↑ 8 a ↑ 27) C_{min}: ↓ 42%* (↓ 31 a ↓ 51)	
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg c/24 h/200 mg c/24 h/600 mg c/24 h, todos administrados con alimentos)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10% a ↑ 26%) C_{max}: ↔*/** (↓ 5% a ↑ 26%) C_{min}: ↑ 12%*/** (↓ 16 a ↑ 49) (inducción de CYP3A4). * Cuando se comparó con 300 mg atazanavir/ 100 mg ritonavir c/24 h por la noche sin efavirenz. Esta disminución en la C_{min} de atazanavir podría tener un impacto negativo en la eficacia de atazanavir. atazanavir/ritonavir. ** basado en comparación histórica. No se recomienda la coadministración de efavirenz con atazanavir/ritonavir	
Atazanavir/ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg c/12 h*/100 mg c/12 h/600 mg c/24 h) *menor que las dosis recomendadas; se esperan hallazgos similares con las dosis recomendadas.	Darunavir: AUC: ↓ 13% C_{min}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 15% (inducción de CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C_{min}: ↑ 17% C_{max}: ↑ 15% (inhibición de CYP3A4)	La combinación a dosis fijas de efavirenz/ emtricitabine/tenofovir disoproxilo en combinación con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día puede generar una C_{min} subóptima de darunavir. Si se va a usar efavirenz/ emtricitabina/tenofovir disoproxilo en combinación con darunavir/ritonavir, debe utilizarse el régimen

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Darunavir/ritonavir/Tenofovir disoproxilo (300 mg c/12 h*/100 mg c/12 h/300 mg c/24 h) *menor que la dosis recomendada	Darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%	de darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Debe utilizarse con precaución darunavir/ritonavir en combinación con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo. Ver abajo la fila de ritonavir.
Darunavir/ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada. Teniendo en cuenta las diferentes vías de elimiación, no se esperan interacciones.	Puede indicarse la monitorización de la función renal, particularmente en pacientes con enfermedad sistémica o renal subyacente, o en pacientes que toman agentes nefrotóxicos.
Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg c/12 h/100 mg c/12 h/600 mg c/24 h)	Ninguna interacción farmacocinética clinicamente significativa.	Efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo y fosamprenavir/ritonavir pueden coadministrarse sin ajuste de dosis. Ver abajo la fila de ritonavir.
Fosamprenavir/ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Fosamprenavir/ritonavir/Tenofovir disoproxilo Indinavir/Efavirenz (800 mg c/8 h/200 mg c/24 h)	Interacción no estudiada. Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 a ↓ 47) C_{min}: ↓ 40% Se observó una reducción similar en la exposición a indinavir cuando se administraron 1.000 mg de indinavir c/8 h con 600 mg de efavirenz c/24 h. (inducción de CYP3A4) Para la administración concomitante de efavirenz con una dosis baja de ritonavir en combinación con un inhibidor de la proteasa, ver la sección sobre ritonavir, más abajo.	Los datos disponibles son insuficientes para hacer una recomendación sobre la dosificación de indinavir combinado con la combinación a dosis fijas de efavirenz/ emtricitabina/tenofovir disoproxilo. 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 componenete de efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo e indinavir
Indinavir/Emtricitabina (800 mg c/8 h/200 mg c/24 h)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Indinavir/Tenofovir disoproxilo (800 mg c/8 h/245 mg c/24 h)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Lopinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxilo (400 mg c/12 h/100 mg c/12 h/245 mg c/24 h)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 a ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 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 fijas de efavirenz/ emtricitabina/tenofovir disoproxilo. No se recomienda la administración concomitante de lopinavir/ritonavir y efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo.
Lopinavir/ritonavir cápsulas blandas o solución oral/Efavirenz	Descenso sustancial en la exposición a lopinavir, siendo necesario un ajuste de la dosis de lopinavir/ritonavir. Cuando se utilizaban dos ITIANs en combinación con efavirenz, lopinavir/ritonavir (cápsulas blandas) 533/133 mg, dos veces al día, se producían concentraciones plasmáticas de lopinavir similares en comparación con lopinavir/ritonavir (cápsulas blandas) 400/100 mg dos veces al día sin efavirenz (datos históricos).	
Lopinavir/ritonavir comprimidos/Efavirenz (400/100 mg c/12 h/600 mg c/24 h) (500/125 mg c/12 h/600 mg c/24 h)	Concentraciones de lopinavir: ↓ 30-40% Concentraciones de lopinavir: similares a lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día sin efavirenz. Es necesario el ajuste de dosis de lopinavir/ritonavir cuando se da con efavirenz. Para la administración concomitante de efavirenz con una dosis baja de ritonavir en combinación con un inhibidor de la proteasa, ver la sección sobre ritonavir, más abajo.	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Lopinavir/ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Ritonavir/Efavirenz (500 mg c/12 h/600 mg c/24 h)	Ritonavir: AUC matutina: ↑ 18% (↑ 6 a ↑ 33) AUC nocturna: ↔ C_{max} matutina: ↑ 24% (↑ 12 a ↑ 38) C_{max} nocturna: ↔ C_{min} matutina: ↑ 42% (↑ 9 a ↑ 86) C_{min} nocturna: ↑ 24% (↑ 3 a ↑ 50) Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 a ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 a ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 a ↑ 46) (inhibición del metabolismo oxidativo mediado por CYP) Cuando efavirenz se administró con 500 mg o 600 mg de ritonavir, dos veces al día, la combinación no fue bien tolerada (se producían, por ejemplo, mareo, náusea, parestesia y aumento de las enzimas hepáticas). No se dispone de información suficiente sobre la tolerabilidad de efavirenz administrado solo con dosis bajas de ritonavir (100 mg, una o dos veces al día).	No se recomienda la administración concomitante de ritonavir a dosis de 600 mg y efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo. Cuando se administra la combinación a dosis fijas de efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilo con una dosis baja de ritonavir, se debe considerar la posibilidad de un aumento en la incidencia de reacciones adversas asociadas a efavirenz, debido a una posible interacción farmacodinámica.
Ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Ritonavir/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	Interacción no estudiada.Para la administración concomitante de efavirenz con una dosis baja de ritonavir en combinación con un inhibidor de la proteasa, ver sección sobre ritonavir, más arriba.	Los datos disponibles son insuficientes para hacer una recomendación sobre la dosificación de saquinavir/ritonavir cuando se administra con la combinación a dosis fijas de efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilo. No se recomienda la administración concomitante de saquinavir/ritonavir y efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo. No se recomienda el uso de efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilo en combinación con saquinavir como único inhibidor de la proteasa.
Saquinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxilo	No hubo interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se coadministró tenofovir disoproxilo con saquinavir potenciado con ritonavir.	
Saquinavir/ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Antagonista CCR5		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Maraviroc/Efavirenz (100 mg c/12 h/600 mg c/24 h)	Maraviroc: AUC_{12h}: ↓ 45% (↓ 38 a ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 a ↓ 62) Concentraciones de efavirenz no medidas. No se esperan efectos.	Ver Ficha Técnica de medicamentos que contienen maraviroc.
Maraviroc/Tenofovir disoproxilo (300 mg c/12 h/245 mg c/24 h)	Maraviroc: AUC_{12h}: ↔ C_{max}: ↔ Concentraciones de tenofovir no medidas. No se esperan efectos.	
Maraviroc/Emtricitabina	Interacción no estudiada	
Inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa		
Raltegravir/Efavirenz (dosis única de 400 mg/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C_{12h}: ↓ 21% C_{max}: ↓ 36% (inducción de UGT1A1)	Efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo y raltegravir pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.
Raltegravir/Tenofovir disoproxilo (400 mg c/12 h/-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C_{12h}: ↑ 3% C_{max}: ↑ 64% (mecanismo de interacción desconocido) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C_{12h}: ↓ 13% C_{max}: ↓ 23%	
Raltegravir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
ITIAN y ITINN		
ITIAN/Efavirenz	No se han realizado estudios específicos de interacción entre efavirenz y otros ITIAN aparte de la lamivudina, zidovudina y tenofovir disoproxilo. No se han encontrado y no deberían esperarse interacciones clínicamente significativas, pues los ITIAN se metabolizan a través de una vía diferente a la de efavirenz, y es poco probable que compitan por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación.	Debido a la similitud entre lamivudina y emtricitabina, un componente de efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo, efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo no se debe administrar concomitantemente con lamivudina (ver sección 4.4).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

ITINN/Efavirenz	Interacción no estudiada.	Puesto que el uso de dos ITINN no demostró ser beneficioso en cuanto a eficacia y seguridad, no se recomienda la administración concomitante de efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo y otro ITINN.
Didanosina/Tenofovir disoproxilo	La administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina.	No se recomienda la administración concomitante de efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo y didanosina (ver sección 4.4). El aumento de la exposición sistémica a didanosina puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina en 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 que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). La administración concomitante de una dosis menor de didanosina, 250 mg, con tenofovir disoproxilo se ha asociado con notificaciones de altas tasas de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.
Didanosina/Efavirenz	Interacción no estudiada.	
Didanosina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Antivirales para la hepatitis C		

Elbasvir/Grazoprevir + Efavirenz	Elbasvir: AUC: ↓ 54 % Cmáx: ↓ 45 % (inducción de CYP3A4 o P-gp - efecto en elbasvir) Grazoprevir: AUC: ↓ 83 % Cmáx: ↓ 87 % (inducción de CYP3A4 o P-gp - efecto en grazoprevir) Efavirenz: AUC: ↔ Cmáx: ↔	La administración concomitante de efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo con elbasvir/grazoprevir está contraindicada porque puede llevar a la pérdida de respuesta virológica a elbasvir/grazoprevir. Esta pérdida se debe a disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de elbasvir/grazoprevir causadas por la inducción de CYP3A4 o P-gp. Consulte la Ficha Técnica de elbasvir/grazoprevir para obtener más información.
Glecaprevir/Pibrentasvir/Efavirenz	*Esperado:* Glecaprevir: ↓ Pibrentasvir: ↓	La administración concomitante de glecaprevir/pibrentasvir con efavirenz, un componente de efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo, puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir, lo que da lugar a un efecto terapéutico reducido. No se recomienda la administración concomitante de glecaprevir/pibrentasvir con efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo. Consulte la Ficha Técnica de glecaprevir/pibrentasvir para obtener más información.

Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 a ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 a ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 a ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 a ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 a ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 a ↑ 197)	No se recomienda ningún ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. Se debe monitorizar estrechamente la función renal (ver sección 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 38% (↑ 14 a ↑ 67) GS-3310071: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 a ↓ 43) Cmax: ↓ 47% (↓ 57 a ↓ 36) Cmin: ↓ 57% (↓ 64 a ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 a ↑ 94) Cmax: ↑ 77% (↑ 53 a ↑ 104) Cmin: ↑ 121% (↑ 100 a ↑ 143)	Se prevé que la administración concomitante de Efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo y sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir disminuya las concentraciones plasmáticas de velpatasvir y voxilaprevir. No se recomienda la administración concomitante de Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo y sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (ver sección 4.4).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg c/24 h.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h.)	Interacción solo estudiada con sofosbuvir/velpatasvir. *Esperado*: Voxilaprevir:↓	
Sofosbuvir (400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 a ↑ 10) GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 a ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 a ↑ 45) C_{min}: ↔	Efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo y sofosbuvir pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.
Antibióticos		
Claritromicina/Efavirenz (500 mg c/12 h/400 mg c/24 h)	Claritromicina: AUC: ↓ 39% (↓ 30 a ↓ 46) C_{max}: ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 35) 14-hidroximetabolito de la claritromicina: AUC: ↑ 34% (↑ 18 a ↑ 53) C_{max}: ↑ 49% (↑ 32 a ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 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. Pueden 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 fijas de efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo.
Claritromicina /Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Claritromicina /Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	
Antimicobacterianos		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Rifabutina/Efavirenz (300 mg c/24 h/600 mg c/24 h)	Rifabutina: AUC: ↓ 38% (↓ 28 a ↓ 47) C_{max}: ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46) C_{min}: ↓ 45% (↓ 31 a ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12% (↓ 24 a ↑ 1) (inducción de CYP3A4)	La dosis diaria de rifabutina debe aumentarse un 50% cuando se administre con efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo. Debe plantearse doblar la dosis de rifabutina en regímenes en los que la rifabutina se da 2 o 3 veces por semana en combinación con efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo. El efecto clínico de este ajuste de dosis no ha sido evaluado adecuadamente. Deben considerarse la tolerabilidad individual y la respuesta virológica cuando se realicen ajustes de dosis (ver sección 5.2).
Rifabutina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Rifabutina/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	
Rifampicina/Efavirenz (600 mg c/24 h/600 mg c/24 h)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 36) C_{max}: ↓ 20% (↓ 11 a ↓ 28) C_{min}: ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46) (inducción de CYP3A4 y CYP2B6)	Cuando efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo se administra con rifampicina a pacientes con un peso igual o superior a 50 kg, un aumento en la dosis diaria de efavirenz de 200 mg al día (800 mg en total) puede aportar una exposición similar a una dosis diaria de 600 mg cuando se administra sin rifampicina. El efecto clínico de este ajuste de dosis no ha sido evaluado adecuadamente. Deben considerarse la tolerabilidad individual y la respuesta virológica cuando se realicen ajustes de dosis (ver sección 5.2). No se recomienda ningún ajuste de la dosis de rifampicina cuando se administra con efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo.
Rifampicina/Tenofovir disoproxilo (600 mg c/24 h/245 mg c/24 h)	Rifampicina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Rifampicina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Antimicóticos		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Itraconazol/Efavirenz (200 mg c/12 h/600 mg c/24 h)	Itraconazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 a ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 a ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 a ↓ 58) (disminución de las concentraciones de itraconazol: inducción de CYP3A4) Hidroxitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 a ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 a ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 a ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Ya que no puede hacerse una recomendación de dosis para itraconazol cuando se utiliza con efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo, se debe considerar un tratamiento antimicótico alternativo.
Itraconazol/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Itraconazol/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	
Posaconazol/Efavirenz (-/400 mg c/24 h)	Posaconazol: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 45% (inducción de UDP-G)	Debe evitarse el uso concomitante de posaconazol y efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo salvo que el beneficio a los pacientes supere los riesgos.
Posaconazol/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Posaconazol/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	
Voriconazol/Efavirenz (200 mg c/12 h/400 mg c/24 h)	Voriconazol: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38% (inhibición competitiva del metabolismo oxidativo) La administración concomitante de dosis estándar de efavirenz y voriconazol está contraindicada (ver sección 4.3).	Dado que efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo es un medicamento de combinación a dosis fijas, la dosis de efavirenz no puede alterarse; por lo tanto, voriconazol y efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo no deben administrarse concomitantemente.
Voriconazol/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Voriconazol/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	
Antimaláricos		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Arteméter/Lumefantrina/Efavirenz (comprimido de 20/120 mg tablet, 6 dosis de 4 comprimidos cada una a lo largo de 3 días/600 mg c/24 h)	Arteméter: AUC: ↓ 51% C_{max}: ↓ 21% Dihidroartemisinina (metabolito activo): AUC: ↓ 46% C_{max}: ↓ 38% Lumefantrina: AUC: ↓ 21% C_{max}: ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C_{max}: ↔ (inducción de CYP3A4)	Dado que una reducción de las concentraciones de artémeter, dihidroartemisinina o lumefantrina puede provocar una disminución de la eficacia antimalárica, se recomienda precaución cuando se administren concomitantemente efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo y comprimidos de artémeter/lumefantrina.
Arteméter /Lumefantrina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Arteméter /Lumefantrina/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	
Atovacuona y clorhidrato de proguanil/Efavirenz (dosis única de 250/100 mg/600 mg c/24 h)	Atovacuona: AUC: ↓ 75% (↓ 62 a ↓ 84) C_{max}: ↓ 44% (↓ 20 a ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 a ↓ 65) C_{max}: ↔	Debe evitarse siempre que sea posible la administración concomitante de atovacuona/ proguanil con efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo.
Atovacuona y clorhidrato de proguanil /Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Atovacuona y clorhidrato de proguanil /Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina/Efavirenz (400 mg c/24 h/600 mg c/24 h)	Carbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20 a ↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (↓ 15 a ↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (↓ 24 a ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 a ↓ 40) C_{max}: ↓ 21% (↓ 15 a ↓ 26) C_{min}: ↓ 47% (↓ 41 a ↓ 53) (disminución de las concentraciones de carbamazepina: inducción de CYP3A4; disminución de las concentraciones de efavirenz: inducción de CYP3A4 y CYP2B6) No se ha estudiado la administración concomitante de dosis más elevadas de efavirenz o cambamazepina.	No se puede hacer una recomendación sobre la dosis para la utilización de efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo con carbamazepina. Debería considerarse un anticonvulsivante alternativo. Los niveles plasmáticos de carbamazepina deben ser monitorizados periódicamente.
Carbamazepina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Carbamazepina/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Fenitoína, Fenobarbital, y otros anticonvulsivantes que son sustratos de isoenzimas CYP	Interacción no estudiada con efavirenz, emtricitabina ni tenofovir disoproxil. Existe la posibilidad de una reducción o un aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína, fenobarbital y otros anticonvulsivantes que son sustratos de isoenzimas CYP con efavirenz.	Cuando efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo se administra concomitantemente con un anticonvulsivante que es un sustrato de las isozimas CYP, se debe realizar la monitorización periódica de los niveles de anticonvulsivante.
Ácido valproico/Efavirenz (250 mg c/12 h/600 mg c/24 h)	No hay efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de efavirenz. Los datos limitados que hay sugieren que no hay efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética del ácido valproico.	Pueden coadministrarse efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo y ácido valproico sin ajuste de dosis. Se debe monitorizar a los pacientes para controlar los ataques.
Ácido valproico /Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Ácido valproico /Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	
Vigabatrina/Efavirenz Gabapentina/Efavirenz	Interacción no estudiada. No se esperan interacciones clínicamente significativas, ya que vigabatrina y gabapentina se eliminan sin alterar exclusivamente por la orina y es improbable que compitan por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación usadas por efavirenz.	Efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo y vigabatrina o gabapentina pueden administrarse concomitantemente sin ajustar la dosis.
Vigabatrina/Emtricitabina Gabapentina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Vigabatrina/Tenofovir disoproxilo Gabapentina/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	
ANTICOAGULANTES		
Warfarina/Efavirenz Acenocumarol/Efavirenz	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas y los efectos de warfarina o acenocumarol son potencialmente incrementados o disminuidos por efavirenz.	Puede requerirse el ajuste de dosis de warfarina o acenocumarol cuando se coadministra con efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo.
ANTIDEPRESIVOS		
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs)		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Sertralina/Efavirenz (50 mg c/24 h/600 mg c/24 h)	Sertralina: AUC: ↓ 39% (↓ 27 a ↓ 50) C_{max}: ↓ 29% (↓ 15 a ↓ 40) C_{min}: ↓ 46% (↓ 31 a ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 6 a ↑ 16) C_{min}: ↔ (inducción de CYP3A4)	Cuando se administra concomitantemente con efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo, los aumentos de la dosis de sertralina deberán ajustarse según la respuesta clínica.
Sertralina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Sertralina/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	
Paroxetina/Efavirenz (20 mg c/24 h/600 mg c/24 h)	Paroxetina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo y paroxetina pueden administrarse concomitantemente sin ajustar la dosis.
Paroxetina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Paroxetina/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	
Fluoxetina/Efavirenz	Interacción no estudiada. Considerando que la fluoxetina comparte un perfil metabólico similar con la paroxetina, es decir, un potente efecto inhibidor de CYP2D6, debería esperarse una falta de interacción similar para la fluoxetina.	Efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo y fluoxetina pueden administrarse concomitantemente sin ajustar la dosis.
Fluoxetina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Fluoxetina/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	
Inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina		
Bupropión/Efavirenz [dosis única de 150 mg (liberación sostenida)/600 mg c/24 h]	Bupropión: AUC: ↓ 55% (↓ 48 a ↓ 62) C_{max}: ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 47) Hidroxibupropión: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 50% (↑ 20 a ↑ 80) (inducción de CYP2B6)	Los aumentos de la dosificación de bupropión se deben ajustar según la respuesta clínica, pero no se debe superar la dosis máxima recomendada de bupropión. No es necesario ningún ajuste de la dosis de efavirenz.
Bupropión /Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Bupropión /Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	
AGENTES CARDIOVASCULARES		
Bloqueadores de los canales de calcio		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Diltiazem/Efavirenz (240 mg c/24 h/600 mg c/24 h)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 a ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 a ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 a ↓ 75) Desacetilo diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 a ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 a ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 a ↓ 75) N-monodesmetilo diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 a ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 a ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 a ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 a ↑ 26) (inducción de CYP3A4) El aumento de los parámetros farmacocinéticos de efavirenz no se considera clínicamente significativo.	Cuando se administra concomitantemente con efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo, los ajustes de la dosis de diltiazem deberán realizarse según la respuesta clínica (ver Ficha Técnica de diltiazem).
Diltiazem/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Diltiazem/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	
Verapamilo, Felodipino, Nifedipino y Nicardipino	Interacción no estudiada con efavirenz, emtricitabina ni con tenofovir disoproxilo. Cuando efavirenz se administra con un bloqueador de los canales de calcio, que es un sustrato de la enzima CYP3A4, existe la posibilidad de una reducción de las concentraciones plasmáticas del bloqueador de los canales de calcio.	Cuando se administra concomitantemente con efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo, los ajustes de la dosis de los bloqueadores de los canales de calcio deberán realizarse según la respuesta clínica (ver Ficha Técnica del bloqueador de los canales de calcio).
MEDICAMENTOS HIPOLIPEMIANTES		
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa		
Atorvastatina/Efavirenz (10 mg c/24 h/600 mg c/24 h)	Atorvastatina: AUC: ↓ 43% (↓ 34 a ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 a ↓ 26) 2-hidroxi atorvastatina: AUC: ↓ 35% (↓ 13 a ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 a ↓ 23) 4-hidroxi atorvastatina: AUC: ↓ 4% (↓ 0 a ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 a ↓ 51) Total de inhibidores de la HMG Co-A reductasa activos: AUC: ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 a ↓ 26)	Los niveles de colesterol deben controlarse periódicamente. Puede requerirse un ajuste de la dosis de atorvastatina cuando se coadministra con efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo (ver Ficha Técnica para atorvastatina).
Atorvastatina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Atorvastatina/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Pravastatina/Efavirenz (40 mg c/24 h/600 mg c/24 h)	Pravastatina: AUC: ↓ 40% (↓ 26 a ↓ 57) C_{max}: ↓ 18% (↓ 59 a ↑ 12)	Los niveles de colesterol deben controlarse periódicamente. Puede requerirse un ajuste de la dosis de pravastatina cuando se coadministra con efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo (ver Ficha Técnica para pravastatina).
Pravastatina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Pravastatina/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	
Simvastatina/Efavirenz (40 mg c/24 h/600 mg c/24 h)	Simvastatina: AUC: ↓ 69% (↓ 62 a ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 a ↓ 79) Ácido de simvastatina: AUC: ↓ 58% (↓ 39 a ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 a ↓ 58) Total de inhibidores de la HMG Co-A reductasa activos: AUC: ↓ 60% (↓ 52 a ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 a ↓ 78) (inducción de CYP3A4) La administración concomitante de efavirenz con atorvastatina, pravastatina o simvastatina no afectó a sus valores de AUC o C_{max}.	Los niveles de colesterol deben controlarse periódicamente. Puede requerirse un ajuste de la dosis de simvastatina cuando se coadministra con efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilo (ver Ficha Técnica para simvastatina).
Simvastatina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Simvastatina/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	
Rosuvastatina/Efavirenz	Interacción no estudiada. Rosuvastatina se excreta en gran medida inalterada por las heces, por tanto no se espera interacción con efavirenz.	Efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo y rosuvastatina pueden ser coadministradas sin ajuste de dosis.
Rosuvastatina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Rosuvastatina/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Oral: Etinilestradiol+Norgestimato/Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg c/24 h/600 mg c/24 h)	Etinilestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8% (↑ 14 a ↓ 25) Norelgestromin (metabolito activo): AUC: ↓ 64% (↓ 62 a ↓ 67) C_{max}: ↓ 46% (↓ 39 a ↓ 52) C_{min}: ↓ 82% (↓ 79 a ↓ 85) Levonorgestrel (metabolito activo): AUC: ↓ 83% (↓ 79 a ↓ 87) C_{max}: ↓ 80% (↓ 77 a ↓ 83) C_{min}: ↓ 86% (↓ 80 a ↓ 90) (inducción del metabolismo) Efavirenz: no hay interacción clínicamente significativa. Se desconoce la importancia clínica de estos efectos.	Ha de utilizarse un método anticonceptivo de barrera fiable además de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.6).
Etinilestradiol /Tenofovir disoproxilo (-/245 mg c/24 h)	Etinilestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Norgestimato/ Etinilestradiol / Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Inyectable: Acetato de depomedroxiprogesterona (DMPA)/Efavirenz (dosis úncia de 150 mg IM de DMPA)	En un estudio de 3 meses de interacción de medicamentos, no se encontraron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de MPA entre los sujetos que recibieron terapia antirretroviral conteniendo efavirenz y los sujetos que no recibieron terapia antirretroviral. Resultados similares fueron encontrados por otros investigadores, aunque los niveles plasmáticos de MPA fueron más variables en el segundo estudio. En ambos estudios, los niveles plasmáticos de progesterona para los sujetos que recibieron efavirenz y DMPA permanecieron bajos, consistente con la supresión de la ovulación.	Debido a la limitada información disponible, ha de utilizarse un método fiable anticonceptivo de barrera además de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.6).
DMPA/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	
DMPA/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Implante: Etonogestrel/Efavirenz	Puede esperarse una disminución de exposición de etonogestrel (inducción de CYP3A4). Ha habido informes ocasionales post-comercialización de fallo anticonceptivo con etonogestrel en pacientes expuestos a efavirenz.	Ha de utilizarse un método anticonceptivo de barrera fiable además de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.6).
Etonogestrel/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	
Etonogestrel/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
INMUNOSUPRESORES		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Inmunosupresores metabolizados por CYP3A4 (ej. ciclosporina, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interacción no estudiada. Puede esperarse una ↓ en la exposición al inmunosupresor (inducción de CYP3A4). No se espera que estos inmunosupresores influyan en la exposición a efavirenz.	Puede ser necesario ajustar la dosis del inmunosupresor. Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de las concentraciones del inmunosupresor durante al menos dos semanas (hasta que se alcancen concentraciones estables) cuando se inicie o se interrumpa el tratamiento con efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilo.
Tacrolimus/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (0,1 mg/kg c/24 h/200 mg/245 mg c/24 h)	Tacrolimus: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Tenofovir disoproxilo: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔	
OPIÁCEOS		
Metadona/Efavirenz (35-100 mg c/24 h/600 mg c/24 h)	Metadona: AUC: ↓ 52% (↓ 33 a ↓ 66) C_{max}: ↓ 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 deprivación 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 efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilo concomitantemente deben ser monitorizados respecto de los signos de deprivación y aumentar sus dosis de metadona como se requiera, para aliviar los síntomas del síndrome de abstinencia.
Metadona /Tenofovir disoproxilo (40-110 mg c/24 h/245 mg c/24 h)	Metadona: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	
Metadona /Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Buprenorfina/naloxona/Efavirenz	Buprenorfina: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfina: AUC: ↓ 71% Efavirenz: No hay interacción farmacocinética clínicamente significativa.	A pesar de la disminución en la exposición a buprenorfina, ningún paciente presentó síndrome de abstinencia. Puede no ser necesario ajustar la dosis de buprenorfina cuando se administra con efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilo.
Buprenorfina /naloxona/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Buprenorfina /naloxona/Tenofovir disoproxilo	Interacción no estudiada.	

[1] El metabolito circulante predominante de sofosbuvir.

Estudios realizados con otros medicamentos

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil (ver más abajo y la sección 5.3)

Las mujeres que reciban efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilo deben evitar quedarse embarazadas. Antes de iniciar el tratamiento con efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilo, las mujeres en edad fértil deben someterse a una prueba de embarazo.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se utilizarán siempre anticonceptivos de barrera en combinación con otros métodos anticonceptivos (por ejemplo, anticonceptivos orales u hormonales de otro tipo, ver sección 4.5), mientras se recibe terapia con efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilo. Debido a la semivida prolongada de efavirenz, se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas durante 12 semanas después de suspender la toma de efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilo.

Embarazo

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

Desde Julio de 2013, el Registro de Embarazos con Antirretrovirales (APR) ha recibido notificaciones prospectivas de 904 embarazos expuestos durante el primer trimestre a regímenes que contienen efavirenz, que resultaron en 766 nacidos vivos. Se notificó un caso de defecto del tubo neural, y la frecuencia y el patrón de los otros defectos congénitos fueron similares a los observados en niños expuestos a regímenes que no contenían efavirenz, así como los observados en controles VIH negativos. La incidencia de los defectos del tubo neural en la población general varía entre 0,5-1 caso por 1.000 recién nacidos vivos.

Se han observado malformaciones en fetos de monos tratados con efavirenz (ver sección 5.3).

Emtricitabina y tenofovir disoproxilo:

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Existen gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos) que indican que no se producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal asociadas con emtricitabina y tenofovir disoproxilo. Los estudios realizados en animales con emtricitabina y tenofovir disoproxilo no han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

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

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

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

Fertilidad
No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de la combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de efavirenz, emtricitabina o tenofovir disoproxilo sobre la fertilidad.

4.7. 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 notificado mareos durante el tratamiento con efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxilo. 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.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La combinación de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxilo se ha estudiado en 460 pacientes en forma de comprimido de combinación a dosis fijas (ensayo AI266073) o en forma de los productos componentes (ensayo GS-01-934). Las reacciones adversas fueron en general concordantes con las observadas en los ensayos previos de los componentes individuales. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas, consideradas posible o probablemente relacionadas con la combinación a dosis fijas de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo en los pacientes tratados hasta un máximo de 48 semanas en el ensayo AI266073 fueron los trastornos psiquiátricos (16%), los trastornos del sistema nervioso (13%) y los trastornos gastrointestinales (7%).

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

También se han notificado acontecimientos raros de insuficiencia renal, fallo renal y acontecimientos poco frecuentes de tubulopatía proximal renal (incluyendo Síndrome de Fanconi), que a veces llevan a

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

anormalidades óseas (que contribuyen rara vez a fracturas). Se recomienda controlar la función renal de los pacientes que reciben efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilo (ver sección 4.4).

La interrupción del tratamiento con efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilo en pacientes coinfectados con VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis (ver sección 4.4).

La administración de efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilo con alimentos puede aumentar la exposición a efavirenz y puede producir un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas (ver secciones 4.4 y 5.2).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas a partir de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización con la combinación a dosis fijas de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo y los componentes individuales en terapia antirretroviral de combinación se encuentran listadas en la Tabla 2 más abajo, según la clasificación de sistemas de órganos, frecuencia y el(los) componente(s) de la combinación a dosis fijas al(los) que son atribuibles las reacciones adversas. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) o raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000).

Reacciones adversas asociadas al uso de la combinación a dosis fijas de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo

Las reacciones adversas derivadas del tratamiento, consideradas posible o probablemente relacionadas con la combinación a dosis fijas de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo que se notificaron en el ensayo AI266073 (más de 48 semanas; n = 203), que no se han asociado con ninguno de los componentes individuales de la combinación a dosis fijas de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo, son:

Frecuentes: - anorexia

Poco frecuentes: - sequedad de la boca
- habla incoherente
- aumento del apetito
- disminución de la líbido
- mialgia

Tabla 2: Reacciones adversas asociadas con la combinación a dosis fijas de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo enumeradas según el(los) componente(s) de la combinación a dosis fijas de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo al(los) que son atribuibles las reacciones adversas

	Combinación a dosis fijas de efavirenz/ emtricitabina/tenofovir disoproxilo		
	Efavirenz	**Emtricitabina**	**Tenofovir disoproxilo**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:			
Frecuentes		neutropenia	
Poco frecuentes		anemia[1]	
Trastornos del sistema inmunológico:			

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	Combinación a dosis fijas de efavirenz/ emtricitabina/tenofovir disoproxilo		
	Efavirenz	**Emtricitabina**	**Tenofovir disoproxilo**
Frecuentes		reacción alérgica	
Poco frecuentes	hipersensibilidad		
Trastorno del metabolismo y de la nutrición:			
Muy frecuentes			hipofosfatemia[2]
Frecuentes	hipertrigliceridemia[3]	hiperglucemia, hipertrigliceridemia	
Poco frecuentes	hipercolesterolemia[3]		hipopotasemia[2]
Raros			acidosis láctica
Trastornos psiquiátricos:			
Frecuentes	depresión (grave en el 1,6%)[3], ansiedad[3], sueños anormales[3], insomnio[3]	sueños anormales, insomnio	
Poco frecuentes	intento de suicidio[3], ideas suicidas[3], psicosis[3], manía[3], paranoia[3], alucinaciones[3], euforia[3], inestabilidad emocional[3], estado de confusión[3], agresión[3], catatonía[3]		
Raros	suicidio consumado[3,4], delirios[3,4], neurosis[3,4]		
Trastornos del sistema nervioso:			
Muy frecuentes		cefalea	mareo
Frecuentes	Trastornos cerebelosos del equilibrio y coordinación[3], somnolencia (2,0%)[3], cefalea (5,7%)[3], trastornos de la concentración (3,6%)[3], mareo (8,5%)[3]	mareo	cefalea
Poco frecuentes	convulsiones[3], amnesia[3], pensamientos anormales[3], ataxia[3], coordinación anormal[3], agitación[3], temblor		
Trastornos oculares:			
Poco frecuentes	visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto:			
Poco frecuentes	acúfenos, vértigo		
Trastornos vasculares:			
Poco frecuentes	rubor		
Trastornos gastrointestinales:			
Muy frecuentes		diarrea, náuseas	diarrea, vómitos, náuseas

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	Combinación a dosis fijas de efavirenz/ emtricitabina/tenofovir disoproxilo		
	Efavirenz	**Emtricitabina**	**Tenofovir disoproxilo**
Frecuentes	diarrea, vómitos, dolor abdominal, náuseas	aumento de amilasa incluyendo aumento de la amilasa pancreática, aumento de la lipasa sérica, vómitos, dolor abdominal, dispepsia	dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia
Poco frecuentes	pancreatitis		pancreatitis
Trastornos hepatobiliares:			
Frecuentes	aumento de la aspartato aminotransferasa (AST), aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aumento de la gamma-glutamiltransferasa (GGT)	aumento de la AST sérica y/o aumento de la ALT sérica, hiperbilirrubinemia	aumento de las transaminasas
Poco frecuentes	hepatitis aguda		
Raros	fallo hepático[3,4]		esteatosis hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:			
Muy frecuentes	exantema (moderado-grave, 11,6%, todos los grados, 18%)[3]		exantema
Frecuentes	prurito	erupción vesiculobullosa, erupción pustular, erupción maculopapular, exantema, prurito, urticaria, alteraciones de coloración de la piel (pigmentación aumentada)[1]	
Poco frecuentes	síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme[3], exantema grave (< 1%)	angioedema[4]	
Raros	Dermatitis fotoalérgica		angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:			
Muy frecuentes		aumento de la creatininaquinasa	
Poco frecuentes			rabdomiolisis[2], debilidad muscular[2]

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	Combinación a dosis fijas de efavirenz/ emtricitabina/tenofovir disoproxilo		
	Efavirenz	**Emtricitabina**	**Tenofovir disoproxilo**
Raros			osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a las fracturas)[2,4], miopatía[2]
Trastornos renales y urinarios:			
Poco frecuentes			aumento de creatinina, proteinuria, tubulopatía renal proximal incluyendo síndrome de Fanconi
Raros			fallo renal (agudo y crónico), necrosis tubular aguda, nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda)[4], diabetes insípida nefrogénica
Trastornos del aparato reproductor y de la mama:			
Poco frecuentes	ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:			
Muy frecuentes			astenia
Frecuentes	fatiga	dolor, astenia	

[1] Cuando se administró emtricitabina a pacientes pediátricos, fue frecuente la anemia y fueron muy frecuentes las alteraciones de coloración de la piel (pigmentación aumentada).
[2] Esta reacción adversa puede ocurrir como consecuencia de una tubulopatía renal proximal. En ausencia de ésta no se considera que esté causalmente asociada a tenofovir disoproxilo.
[3] Para más detalles, ver sección 4.8 Descripción de las reacciones adversas seleccionadas.
[4] Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia post-comercialización para efavirenz, emtricitabina o tenofovir disoproxilo. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes tratados con efavirenz en los ensayos clínicos (n = 3.969) o expuestos a emtricitabina en ensayos clínicos aleatorizados controlados (n = 1.563) o expuestos a tenofovir disoproxilo en enayos clínicos aleatorizados controlados y en el programa de acceso expandido (n = 7.319).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Erupción:
En los ensayos clínicos con efavirenz las erupciones consistieron generalmente en erupciones cutáneas maculopapulares leves a moderadas que se produjeron durante las dos primeras semanas siguientes al inicio del tratamiento con efavirenz. En la mayoría de los pacientes la erupción se resolvió al continuar con el tratamiento de efavirenz en el transcurso de un mes. Efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilo 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/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilo.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Trastornos psiquiátricos:
Los pacientes con historial de trastornos psiquiátricos parecen tener un riesgo mayor de reacciones adversas psiquiátricas graves enumeradas en la columna de efavirenz de la Tabla 2.

Síntomas del sistema nervioso:
Los síntomas del sistema nervioso son frecuentes con efavirenz, uno de los componentes de efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilo. En los ensayos clínicos controlados de efavirenz, el 19% (grave 2%) de los pacientes experimentaron síntomas del sistema nervioso de intensidad moderada a grave y el 2% de los pacientes suspendió el tratamiento debido a estos síntomas. Generalmente comienzan durante el primer día o los dos primeros días de tratamiento con efavirenz y generalmente se resuelven después de las primeras dos a cuatro semanas. Cuando efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilo se administra junto con las comidas pueden aparecer más frecuentemente debido posiblemente a un incremento de los niveles plasmáticos de efavirenz (ver sección 5.2). La administración a la hora de acostarse parece mejorar la tolerancia a estos síntomas (ver sección 4.2).

Fallo hepático con efavirenz:
Fallo hepático, incluyendo casos de pacientes sin enfermedad hepática preexistente ni otros factores de riesgo identificables, como los indicados en las notificaciones post-comercialización, se caracterizaron a veces por un curso fulminante, que en algunos casos progresó a trasplante o muerte.

Insuficiencia renal:
Ya que efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilo puede causar daño renal, se recomienda controlar la función renal (ver secciones 4.4 y 4.8 Resumen del perfil de seguridad). La tubulopatía renal proximal generalmente se resolvió o mejoró tras la interrupción de tenofovir disoproxilo. Sin embargo, en algunos pacientes, el descenso del aclaramiento de creatinina no se resolvió completamente a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxilo. Los pacientes en riesgo de insuficiencia renal (como los pacientes con factores de riesgo renal en el momento basal, enfermedad avanzada por VIH o pacientes en tratamiento con medicamentos nefrotóxicos concomitantes) presentan un riesgo aumentado de sufrir una recuperación incompleta de la función renal a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxilo (ver sección 4.4).

Acidosis láctica:
Se han notificado casos de acidosis láctica con tenofovir disoproxilo solo o en combinación con otros antirretrovirales. Los pacientes con factores de predisposición, como pacientes con insuficiencia hepática grave (CPT, Clase C) (ver sección 4.3) o pacientes que reciben medicamentos concomitantes que se conoce que causan acidosis láctica, tienen un mayor riesgo de presentar acidosis láctica grave durante el tratamiento con tenofovir disoproxilo, lo que incluye desenlaces mortales.

Parámetros metabólicos:
El peso y los niveles de lípidos y glucosa en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

Síndrome de Reconstitución Inmune:
Al inicio de la TAR, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Osteonecrosis:
Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Población pediátrica
Para niños menores de 18 años de edad, no hay suficientes datos de seguridad disponibles. Efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilo no está recomendado en esta población (ver sección 4.2).

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:
La combinación a dosis fijas de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se ha estudiado en pacientes mayores de 65 años de edad. Es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan la función hepática o renal disminuida, por tanto debe tenerse precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada con efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilo (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia renal:
Dado que tenofovir disoproxilo puede ocasionar toxicidad renal, se recomienda un control cuidadoso de la función renal en cualquier paciente con insuficiencia renal leve tratado con efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilo (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2).

Pacientes coinfectados con VIH/VHB o con VHC:
En el ensayo GS-01-934 sólo un reducido número de pacientes estaban coinfectados con VHB (n = 13) o VHC (n = 26). El perfil de las reacciones adversas de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxilo en pacientes coinfectados con VIH/VHB o VIH/VHC fue similar al observado en los pacientes infectados por el VIH sin coinfección. No obstante, como cabe esperar en esta población de pacientes, la AST y la ALT se elevaron más frecuentemente que en la población general infectada por VIH.

Exacerbaciones de la hepatitis tras suspender el tratamiento:
En pacientes infectados de VIH coinfectados con VHB, puede aparecer evidencia clínica y de laboratorio de hepatitis tras la suspensión del tratamiento (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. 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 (ver sección 4.8), 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, antivirales para el tratamiento de infecciones de VIH, combinaciones, código ATC: J05AR06

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos
Efavirenz es un ITINN de VIH-1. Efavirenz inhibe no competitivamente la transcriptasa inversa (TI) del VIH-1 y no inhibe de manera significativa la TI del virus de la inmunodeficiencia humana-2 (VIH-2) o las polimerasas de ácido desoxirribonucleico (ADN) celular (α, β, γ y δ). Emtricitabina es un análogo de nucleósido de citidina. Tenofovir disoproxilo se transforma *in vivo* en tenofovir, que es un análogo de 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*.

Electrofisiología cardiaca
El efecto de efavirenz sobre el intervalo QTc fue evaluado en un estudio abierto cruzado de QT, con control positivo y de placebo, de secuencia única fija en 3 periodos y con 3 tratamientos en 58 sujetos sanos enriquecidos para polimorfismos de CYP2B6. La media de Cmáx de efavirenz en los sujetos con el genotipo CYP2B6 *6/*6 tras la administración de una dosis diaria de 600 mg durante 14 días fue de 2,25 veces la media de Cmáx observada en sujetos con el genotipo CYP2B6 *1/*1. Se observó una relación positiva entre la concentración de efavirenz y la prolongación del intervalo QTc. En función de la relación concentración-QTc, la media de prolongación del QTc y su intervalo de confianza del 90% del límite superior son de 8,7 ms y 11,3 ms en los sujetos con el genotipo CYP2B6*6/*6 tras la administración de la dosis diaria de 600 mg durante 14 días (ver sección 4.5).

Actividad antiviral *in vitro*
Efavirenz demostró actividad antiviral contra la mayoría de los aislados subtipos 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 subtipos A, B, C, D, E, F y G. Tenofovir mostró actividad antiviral contra el VIH-1 subtipos 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 *in vitro* de efavirenz y emtricitabina juntos, efavirenz y tenofovir juntos y emtricitabina y tenofovir juntos, se han observado efectos antivirales entre aditivos y sinérgicos.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Resistencia

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

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

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

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

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

- La mutación M184V/I se desarrolló en 2/19 (10,5%) aislados de los pacientes analizados en el grupo de efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxilo y en 10/29 (34,5%) aislados analizados del grupo de efavirenz + lamivudina/zidovudina (valor $p < 0,05$, según la prueba exacta de Fisher cuando se comparó el grupo de emtricitabina + tenofovir disoproxilo con el grupo lamivudina/zidovudina entre todos los sujetos).
- Ningún virus analizado contenía las mutaciones K65R o K70E.
- Se desarrolló resistencia genotípica a efavirenz, predominantemente la mutación K103N, en virus de 13/19 pacientes (68%) en el grupo de efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxilo y en virus de 21/29 pacientes (72%) en el grupo efavirenz + lamivudina/zidovudina. En la Tabla 3 se incluye un resumen del desarrollo de la mutación de resistencia.

Tabla 3: Desarrollo de resistencia en el ensayo GS-01-934 hasta la semana 144

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	Efavirenz+ emtricitabina+ tenofovir disoproxilo (N=244)		Efavirenz+lamivudina/ zidovudina (N=243)	
Análisis de resistencia en la semana 144		19		31
Genotipos en tratamiento	19	(100%)	29	(100%)
Resistencia a efavirenz[1]	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				
M184V/I	2	(10,5%)	10*	(34,5%)
K65R	0		0	
K70E	0		0	
TAMs[2]	0		2	(7%)

* Valor de $p < 0.05$, prueba Exacta de Fisher de comparación entre el grupo de efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxilo y el grupo de efavirenz + lamivudina/zidovudina entre todos los pacientes.

[1] Otras mutaciones de resistencia a efavirenz incluyeron A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1), y M230L (n=1).

[2] Las mutaciones asociadas a análogos de timidina incluyeron D67N (n=1) y K70R (n=1).

En la fase de extensión abierta del ensayo GS-01-934, en la que los pacientes recibieron una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo con el estómago vacío, se observaron 3 casos adicionales de resistencia. Los 3 pacientes habían recibido una combinación de dosis fija de lamivudina y zidovudina y efavirenz durante 144 semanas y a continuación cambiaron a una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo. Dos pacientes con repunte virológico confirmado desarrollaron sustituciones asociadas con resistencia a los ITINNs a efavirenz, incluidas las sustituciones de la transcriptasa inversa K103N, V106V/I/M e Y188Y/C en la semana 240 (96 semanas en tratamiento con una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo) y en la semana 204 (60 semanas en tratamiento con una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo). Un tercer paciente que tenía previamente sustituciones asociadas con resistencia a los ITINNs a efavirenz y la sustitución de la transcriptasa inversa asociada con resistencia M184V a emtricitabina en el momento de su entrada en la fase de ampliación de la combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo presentó una respuesta virológica subóptima y desarrolló las sustituciones asociadas con resistencia a los ITIANs K65K/R, S68N y K70K/E en la semana 180 (36 semanas en tratamiento con una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo).

Consultar la Ficha Técnica de los componentes individuales si se desea información adicional sobre la resistencia in vivo con estos medicamentos.

Eficacia clínica y seguridad

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

El ensayo AI266073 era un ensayo clínico aleatorizado y abierto, en curso, de 48 semanas, en pacientes infectados por el VIH, que comparaba la eficacia de una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo como tratamiento antirretroviral consistente en al menos dos inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa (ITIAN) con un inhibidor de la proteasa o con un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido; sin embargo, no era un régimen que contuviese todos los componentes (efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxilo). Una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo se administró con el estómago vacío (ver sección 4.2). Los pacientes no habían presentado nunca fracaso virológico con una terapia antirretroviral anterior, no presentaban mutaciones conocidas del VIH-1 que confirieran resistencia a alguno de los tres componentes de una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo y habían estado suprimidos virológicamente durante al menos tres meses al inicio. A los pacientes se les cambió el tratamiento a una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (N = 203) o continuaron con el régimen de tratamiento antirretroviral original (N = 97). Los datos a las 48 semanas mostraron que los niveles altos de supresión virológica, comparables al régimen de tratamiento original, se mantuvieron en los pacientes que fueron aleatorizados para cambiar a una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (ver Tabla 4).

Tabla 4: Datos de eficacia a las 48 semanas del ensayo AI266073 en el que se administró una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo a pacientes suprimidos virológicamente en terapia antirretroviral combinada

Variable	Grupo de tratamiento		
	Combinación a dosis fija de efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilo (N=203) n/N (%)	**Permanecieron con el régimen de tratamiento original (N=97) n/N (%)**	**Diferencia entre una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo y el régimen de tratamiento original (IC 95%)**
	Pacientes con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (-7,7% a 25,6%)
A=Excluidos	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% a 6,7%)
A=Fracasos	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0% a 9,3%)
LOCF modificado	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3 (-8,3% a 2,7%)
	Pacientes con ARN del VIH-1 < 200 copias/ml		
RVP (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% a 2,2%)
A=Excluidos	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% a 4,2%)
A=Fracasos	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% a 7,9%)

RVP (KM): Respuesta virológica pura evaluada mediante el método de Kaplan Meier (KM)
A: Ausentes
LOCF modificado: Análisis post-hoc en el que los pacientes que fracasaron virológicamente o discontinuaron debido a acontecimientos adversos se consideraron como fracasos; para otros abandonos, se aplicó el método LOCF (última observación realizada)

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

En un estudio retrospectivo de cohortes se observó una tendencia parecida en un análisis del subgrupo de pacientes con tratamiento previo, con un nivel basal de ARN del VIH-1 < 75 copias/ml (datos recogidos durante 20 meses, ver Tabla 5).

Tabla 5: Mantenimiento de la respuesta virológica pura (% de Kaplan Meier (error estándar) [IC 95%]) en la semana 48 en los pacientes con tratamiento previo con un nivel basal de ARN del VIH-1 < 75 copias/ml que cambiaron el tratamiento a una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, según el tipo de régimen antirretroviral previo (base de datos de los pacientes de Kaiser Permanente)

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

Actualmente no se dispone de datos de ensayos clínicos con una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes *naïve* al tratamiento ni en pacientes altamente

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

pretratados. No hay experiencia clínica con una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo 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 disoproxilo 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_{10}, o una reducción de 4 a 5 log_{10}, respectivamente) (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo en niños menores de 18 años.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Las presentaciones separadas de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxilo se utilizaron para determinar la farmacocinética de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxilo, administrados por separado a pacientes infectados por el VIH. Se estableció la bioequivalencia de un comprimido recubierto con película de una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo con un comprimido recubierto con película de efavirenz 600 mg más una cápsula dura de emtricitabina 200 mg más un comprimido recubierto con película de tenofovir disoproxilo 245 mg 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 disoproxilo (n=45)		
	Prueba	Referencia	GMR (%) (IC 90%)	Prueba	Referencia	GMR (%) (IC 90%)	Prueba	Referencia	GMR (%) (IC 90%)
C_{max} (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)
$AUC_{0\text{-}last}$ (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)
AUC_{inf} (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)
$T_{1/2}$ (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Prueba: comprimido de combinación de dosis única y fija, tomado en ayunas.
Referencia: dosis única de un comprimido de 600 mg de efavirenz, cápsula de 200 mg de emtricitabina y comprimido de 245 mg de tenofovir disoproxilo tomado 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 el estado 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 ± 3,7 µM (29%) [media ± desviación estándar (D.S.) (coeficiente de variación (% CV))], la C_{min} en estado estacionario fue de 5,6 ± 3,2 µM (57%), y el AUC fue de 184 ± 73 µM•h (40%).

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

Después de la administración oral de una dosis única de 245 mg de tenofovir disoproxilo 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 ± D.S.) (%CV) fueron 296 ± 90 ng/ml (30%) y 2.287 ± 685 ng•h/ml (30%), respectivamente. La biodisponibilidad oral de tenofovir a partir de tenofovir disoproxilo en pacientes en ayunas fue aproximadamente del 25%.

Efecto de los alimentos

Una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo 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 disoproxilo y emtricitabina en combinación con una comida muy grasa o ligera incrementó la media de AUC de tenofovir en un 43,6% y 40,5%, y la C_{max} en un 16% y 13,5%, respectivamente, sin afectar a las exposiciones a emtricitabina.

Se recomienda la administración de una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo con el estómago vacío, puesto que los alimentos pueden aumentar la exposición a efavirenz, lo que puede producir un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas (ver secciones 4.4 y 4.8). Se prevé que la exposición (AUC) a tenofovir será aproximadamente un 30% inferior después de la administración de una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo con el estómago vacío, en comparación con el componente individual tenofovir disoproxilo si se toma con alimentos (ver sección 5.1).

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 µg/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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 µg/ml. Después de su administración intravenosa, el volumen de distribución de tenofovir fue aproximadamente 800 ml/kg. Tras la administración oral, tenofovir se distribuye ampliamente por todo el cuerpo.

Biotransformación

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

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

Se ha visto que efavirenz induce CYP3A4 y CYP2B6, cuyo resultado es la inducción de su propio metabolismo, lo que puede ser clínicamente importante en algunos pacientes. En voluntarios no infectados, las dosis múltiples de 200 a 400 mg al día durante 10 días produjeron una acumulación inferior a la prevista (22 a 42% más baja) y una semivida más corta de 40 a 55 horas (semivida de la dosis única 52 a 76 horas). También se ha visto que efavirenz induce UGT1A1. Las exposiciones a raltegravir (un sustrato de UGT1A1) disminuyen en presencia de efavirenz (ver sección 4.5, Tabla 1). Aunque los datos *in vitro* sugieren que efavirenz inhibe CYP2C9 y CYP2C19, han surgido informes contradictorios de exposiciones tanto aumentadas como disminuidas a los sustratos de estas enzimas cuando se administran de forma conjunta con efavirenz *in vivo*. El efecto neto de la administración concomitante no está claro.

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

Eliminación

Efavirenz posee una 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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

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

Sexo
La farmacocinética de emtricitabina y tenofovir es similar en pacientes masculinos y femeninos. Los datos limitados sugieren que las mujeres podrían presentar una mayor exposición a efavirenz, pero no parecen ser menos tolerantes a efavirenz.

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

Población pediátrica
No se han hecho estudios de farmacocinética con una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo en bebés y niños de menos de 18 años (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal
La farmacocinética de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxilo tras la administración concomitante de las preparaciones individuales o como una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo 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 disoproxilo 245 mg a pacientes no infectados por el VIH con varios grados de insuficiencia renal. El grado de insuficiencia renal se definió de acuerdo al aclaramiento de creatinina basal (función renal normal cuando el aclaramiento de creatinina > 80 ml/min; insuficiencia leve con aclaramiento de creatinina = 50 a 79 ml/min; insuficiencia moderada con aclaramiento de creatinina = 30 a 49 ml/min, e insuficiencia grave con aclaramiento de creatinina = 10 a 29 ml/min).

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

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

Una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo no está recomendada 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 disoproxilo que no pueden conseguirse con el comprimido de combinación (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática infectados por el VIH. Una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática leve (ver secciones 4.3 y 4.4).

Una combinación a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo no deberá administrarse a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3) y no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En un ensayo de dosis única con efavirenz, la semivida fue el doble en el único paciente con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh-Turcotte), lo que indica que potencialmente puede acumularse en mayor grado. Un ensayo de dosis múltiples con efavirenz no mostró efectos significativos sobre la farmacocinética de efavirenz en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh-Turcotte) en comparación con los controles. No existían datos suficientes para determinar si la insuficiencia hepática moderada o grave (Clase B o C de Child-Pugh-Turcotte) afecta a la farmacocinética de efavirenz.

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

Una dosis única de 245 mg de tenofovir disoproxilo 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 disoproxilo en estos sujetos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Efavirenz:

Los estudios no clínicos de farmacología de seguridad del efavirenz no muestran riesgos especiales para los seres humanos. En estudios de toxicidad a dosis repetidas, se observó hiperplasia biliar en monos cynomolgus tratados con efavirenz durante ≥ 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 ≥ 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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

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

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

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

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

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

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Manitol (E421)
Hidroxipropilcelulosa
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución
Poloxámero 407
Crospovidona
Hipromelosa
Aceite vegetal hidrogenado
Estearil fumarato sódico

Recubrimiento Opadry II 85F240144 PINK
Alcohol polivinílico- parte hidrolizada
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco
Carmín (E120)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blister: Conservar en el blister original para protegerlo de la humedad. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Frasco: Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister
Blister OPA/Alu/PE+ desecante – Alu/PE
Tamaño de envase: 10, 30, 90 comprimidos recubiertos con película y unidosis de 30x1 comprimidos recubiertos con película.

Frascos HDPE con cierre resistente a niños
Frasco blanco de HDPE con tapón de polipropileno a prueba de niños y desecante en el frasco.
Tamaño de envase: 30 y multienvase con 90 (3 envases de 30) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3 Ulm, 89079
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81931

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS