ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan 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 (como maleato).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 7,5 mg de metabisulfito de sodio y 105,5 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto, de color rosa, en forma de cápsula, biconvexo, con borde biselado, de aproximadamente 21 × 11 mm marcado con una “M” en una cara y “TME” en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan es una combinación a dosis fija de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxilo. 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 <50 copias/ml en su terapia antirretrovírica combinada actual durante más de tres meses. Los pacientes no deben haber sufrido una insuficiencia virológica en ninguna terapia antirretrovírica 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 Mylan antes del inicio de su primer régimen de tratamiento antirretrovírico (ver secciones 4.4 y 5.1).

La demostración del beneficio 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 antirretrovírica combinada cambiaron a efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (ver sección 5.1). Actualmente no se dispone de datos de ensayos clínicos con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes que no habían recibido tratamiento previo ni en pacientes altamente pretratados.

No se dispone de datos para respaldar la combinación de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo y otros fármacos antirretrovíricos.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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

Si un paciente omite una dosis de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan en el plazo de 12 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan lo antes posible y continuar la pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan más de 12 horas y es prácticamente 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 Mylan, debe tomar otro comprimido. Si vomita más de 1 hora después de tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan, no es necesario que tome otra dosis.

Se recomienda la administración de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan 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 Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan 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 con supresión vírica, 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 Mylan, o cuando sea necesaria una modificación de la dosis, están disponibles preparaciones separadas de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxilo. Consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de estos medicamentos.

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

Ajuste de la dosis
Si se administra Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan concomitantemente con rifampicina a pacientes con un peso igual o superior a 50 kg, se puede plantear la posibilidad de administrar de forma adicional 200 mg/día (800 mg total) de efavirenz (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

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

Insuficiencia renal
Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan 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 pueden conseguirse con el comprimido de combinación (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática
No se ha estudiado la farmacocinética de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan 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 Mylan recomendada en condiciones normales (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). Los pacientes se deben monitorizar cuidadosamente por si se produjesen 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 Mylan en pacientes coinfectados por el VIH y el VHB, estos pacientes se deben monitorizar estrechamente por si aparecen signos de agudización de la hepatitis (ver sección 4.4).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia 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 Mylan deben tragarse 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 o potencialmente mortales (por ejemplo, arritmias cardiacas, sedación prolongada o depresión respiratoria), (ver sección 4.5).

La administración concomitante de elbasvir y grazoprevir debido a las importantes reducciones previstas de las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir. Este efecto se produce como consecuencia de la inducción de CYP3A4 o P-gp por parte de efavirenz y puede dar lugar a una pérdida del efecto terapéutico de elbasvir con 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 Mylan es un medicamento de combinación a dosis fijas, 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 sección 4.5).

Administración a pacientes con:
- 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 medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc (proarritmia).
Estos medicamentos 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 disoproxilo. 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 de forma concomitante 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 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5).

No se dispone de datos sobre seguridad y eficacia de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo en combinación con otros antirretrovíricos.

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

Cambio desde un régimen antirretrovírico que contiene un inhibidor de la proteasa (IP)

Los datos disponibles actualmente muestran una tendencia a que, en los pacientes con régimen antirretrovírico que contiene un inhibidor de la proteasa, el cambio a efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo puede dar lugar a una reducción de la respuesta al tratamiento (ver sección 5.1). Estos pacientes se deben monitorizar cuidadosamente por si aumenta la carga vírica y por si se producen reacciones adversas, ya que el perfil de seguridad de efavirenz difiere del de los inhibidores de la proteasa.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo o cualquier otro antirretrovírico pueden continuar padeciendo infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la observación clínica estrecha de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

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 efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se han establecido 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 el 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, incluida la hepatitis crónica activa, presentan una frecuencia mayor de anomalías de la función hepática durante la terapia antirretrovírica combinada (TARC) y se deben monitorizar según la práctica médica habitual. Si existen signos de empeoramiento de la enfermedad hepática o elevaciones persistentes de las transaminasas séricas que superen 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 posibles riesgos de toxicidad hepática importante. En estos pacientes, se debe plantear la posibilidad de interrumpir o suspender el 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 poscomercialización de insuficiencia hepática en pacientes sin enfermedad hepática preexistente ni otros factores de riesgo identificables (ver sección 4.8). Debe plantearse la posibilidad de realizar un control de las enzimas hepáticas en todos los pacientes, con independencia de que tengan disfunción hepática preexistente u otros factores de riesgo.

Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC)
Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con TARC tienen un mayor riesgo 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 antivírica concomitante para hepatitis B o C, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de estos medicamentos.

No se han estudiado la seguridad y eficacia 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 a 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 antirretrovírica para controlar la infección por el VIH. La interrupción del tratamiento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes coinfectados por el VIH y el 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, debe efectuarse 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 postratamiento 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 medicamentos con un riesgo conocido de Torsade de Pointes, se deben considerar alternativas a efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo.

Síntomas psiquiátricos

Se han descrito reacciones adversas psiquiátricas en pacientes tratados con efavirenz. Los pacientes con un historial previo de trastornos psiquiátricos parecen tener mayor riesgo de padecer estas reacciones adversas psiquiátricas graves. En particular, la depresión grave fue más frecuente en aquellos con historial de depresión. Ha habido también notificaciones poscomercialización 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 notifican frecuentemente reacciones adversas en pacientes que reciben 600 mg diarios de efavirenz durante los ensayos clínicos cuyos síntomas incluyen los siguientes, entre otros: 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 suelen manifestarse durante el primer o segundo día de tratamiento y generalmente se resuelven después de las primeras dos a cuatro semanas. Debe informarse a los pacientes de que, si esto sucede, estos síntomas comunes tienden a mejorar con la continuación de la terapia y no son predictivos de la posterior aparición de cualquiera de los síntomas psiquiátricos menos frecuentes.

Convulsiones

Se han observado convulsiones en pacientes que reciben efavirenz, generalmente en pacientes con historial médico conocido de convulsiones. Los pacientes que reciben concomitantemente medicamentos anticonvulsivos 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 con 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 medicamentos nefrotóxicos. Si el uso concomitante de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo y fármacos nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir, interleucina-2) es inevitable, se debe monitorizar semanalmente la función renal (ver sección 4.5).

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda tras el inicio de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en dosis altas o en administración múltiple en pacientes tratados con tenofovir disoproxilo 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 insuficiencia renal, disfunción renal, aumento de la creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluido el 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, incluidos los niveles de concentración de glucosa, 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 <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 debe considerarse la interrupción del tratamiento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa. En caso de que esté indicada la suspensión del tratamiento con uno de los componentes de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo, o cuando 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).

Se han observado reducciones de la densidad mineral ósea (DMO) con tenofovir disoproxilo en estudios clínicos aleatorizados controlados de hasta 144 semanas de duración en pacientes infectados por el VIH o el VHB. En general, estas reducciones de la DMO mejoraron tras la interrupción del tratamiento.

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 o antecedentes de fracturas óseas.

Si existen sospechas de anomalías óseas o estas se detectan, se debe realizar la consulta adecuada.

Reacciones cutáneas

Se ha descrito erupción de leve a moderada con los componentes individuales de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo. La erupción asociada con el componente efavirenz generalmente se resuelve al continuar el tratamiento. Los antihistamínicos o los corticoesteroides apropiados pueden mejorar la tolerancia y acelerar la resolución de la erupción. Se ha descrito erupción grave asociada con ampollas, descamación húmeda o úlceras en menos del 1% de los pacientes tratados con efavirenz (ver sección 4.8). La incidencia de eritema multiforme o de 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 fármacos antirretrovíricos de la clase de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (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 antirretrovírico se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* o posparto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma poco frecuente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente se desconoce si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* 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 antirretrovírico en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de reconstitución inmune

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

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves-Basedow 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 o exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluido el uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Pacientes con VIH-1 portador de mutaciones

Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo se debe evitar en pacientes infectados por 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. Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una disminución de la función hepática o la renal, por lo que debe tenerse precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (ver sección 4.2).

Excipientes

Este medicamento contiene 7,5 mg de metabisulfito de sodio por dosis, que con muy poca frecuencia puede causar reacciones de hipersensibilidad graves y broncoespasmo.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene 105,5 mg de lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Como Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan contiene efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxilo, cualquier interacción que se haya identificado con estos fármacos individualmente puede ocurrir con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan. Los estudios de interacciones con estos fármacos se han realizado solo en adultos.

Como combinación fija, efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se debe administrar concomitantemente con otros medicamentos que contengan los principios activos emtricitabina o tenofovir disoproxilo. 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. Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se debe administrar de forma concomitante 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 administración conjunta de metamizol, que es un inductor de enzimas metabolizantes, como CYP2B6 y CYP3A4, con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo puede disminuir los niveles en sangre de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo con una posible disminución de la eficacia clínica. Por lo tanto, se requiere precaución si se administran metamizol y efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo de forma concomitante; la respuesta clínica o los niveles de los medicamentos deberán controlarse según corresponda.

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 hierba de san Juan) que inducen estas enzimas pueden provocar una reducción de las concentraciones plasmáticas de efavirenz. El uso concomitante de 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).

En estudios *in vitro* y ensayos clínicos de interacción farmacocinética se ha observado 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.

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 (p. ej., ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina), ya que la inhibición de su metabolismo puede causar reacciones graves y potencialmente mortales (ver sección 4.3).

Elbasvir/grazoprevir: está contraindicada la administración concomitante de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo con elbasvir/grazoprevir dado que puede causar una pérdida de respuesta virológica ante la combinación 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 que contengan hierba de san Juan está contraindicada. El uso concomitante de hierba de san Juan puede reducir los niveles plasmáticos de efavirenz, ya que la hierba de san Juan induce las enzimas metabolizadoras del medicamento o las proteínas de transporte. Si un paciente ya está tomando hierba de san Juan, debe interrumpirse la toma y se deben comprobar los niveles víricos y, si es posible, los de efavirenz. Los niveles de efavirenz pueden aumentar cuando se deje de tomar hierba de san Juan. El efecto inductor de la hierba de san Juan puede persistir durante al menos dos semanas después de haber suspendido el tratamiento (ver sección 4.3).

Medicamentos que prolongan el intervalo QT: efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo está contraindicado con el uso concomitante de medicamentos 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 Mylan. Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de atazanavir/ritonavir y efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (ver la Tabla 1).

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

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).

Prazicuantel: no se recomienda el uso concomitante de efavirenz con prazicuantel debido a la disminución significativa de la concentración plasmática de prazicuantel, con riesgo de fracaso del tratamiento debido al aumento del metabolismo hepático por parte de efavirenz. En caso de que la combinación sea necesaria, se podría considerar aumentar la dosis de prazicuantel.

*Medicamentos eliminados por vía renal: p*uesto 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 (p. ej., cidofovir) puede aumentar las concentraciones en el suero de emtricitabina, tenofovir 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 son aminoglicósidos, **amfotericina** B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2 (ver sección 4.4).

Otras interacciones

Las interacciones entre efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo o sus componentes individuales 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 "cada 12 h"; la administración una vez al día, como "cada 24 h" y, una vez cada 8 horas, como "cada 8 h"). Si se dispone de intervalos de confianza del 90%, se muestran entre paréntesis.

Tabla 1: Interacciones entre efavirenz/emtricitabina/tenofovir o sus componentes individuales y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento** **Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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)**
ANTINFECCIOSOS		
Antivíricos para el VIH		
Inhibidores de la proteasa		
Atazanavir/ritonavir/tenofovir disoproxilo (300 mg cada 24 h/ 100 mg cada 24 h/ 245 mg cada 24 h)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (de ↓ 42 a ↓ 3) $C_{máx}$: ↓ 28% (de ↓ 50 a ↑ 5) $C_{mín}$: ↓ 26% (de ↓ 46 a ↑ 10) La administración concomitante de atazanavir/ ritonavir con tenofovir produjo un aumento de la exposición a tenofovir. Concentraciones más elevadas de tenofovir podrían potenciar los acontecimientos adversos asociados al tenofovir, incluidos los trastornos renales.	No se recomienda la administración concomitante de atazanavir/ ritonavir y efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg cada 24 h/ 100 mg cada 24 h/ 600 mg cada 24 h, todas las dosis administradas con alimentos)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (de ↓ 9% a ↑ 10%) $C_{máx}$: ↑ 17% (de ↑ 8 a ↑ 27) $C_{mín}$: ↓ 42%* (de ↓ 31 a ↓ 51)	

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento** **Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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)**
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg cada 24 h/ 200 mg cada 24 h/ 600 mg cada 24 h, todas las dosis administradas con alimentos)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (de ↓ 10% a ↑ 26%) $C_{máx}$: ↔*/ ** (de ↓ 5% a ↑ 26%) $C_{mín}$: ↑ 12%* (de ↓ 16 a ↑ 49) (Inducción de CYP3A4). * En comparación con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg cada 24 h por la noche sin efavirenz. Esta reducción de $C_{mín}$ de atazanavir puede afectar de manera negativa a la eficacia de atazanavir. ** con base en una comparación histórica. No se recomienda la administración concomitante de efavirenz con atazanavir/ ritonavir.	
Atazanavir/ritonavir/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg cada 12 h*/ 100 mg cada 12 h/ 600 mg cada 24 h) * inferior a las dosis recomendadas; se esperan resultados similares con las dosis recomendadas.	Darunavir: AUC: ↓ 13% $C_{mín}$: ↓ 31% $C_{máx}$: ↓ 15% (Inducción de CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑ 21% $C_{mín}$: ↑ 17% $C_{máx}$: ↑ 15% (Inhibición de CYP3A4)	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo junto con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día puede producir una $C_{mín}$ de darunavir subóptima. Si se usa efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo junto con darunavir/ritonavir, debe emplearse la pauta terapéutica de darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Darunavir/ ritonavir debe usarse con precaución al combinarse con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo. Ver la fila
Darunavir/ritonavir/tenofovir disoproxilo (300 mg cada 12 h*/ 100 mg cada 12 h/ 245 mg cada 24 h) * inferior a la dosis recomendada	Darunavir: AUC: ↔ $C_{mín}$: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% $C_{mín}$: ↑ 37%	

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento** **Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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)**
Darunavir/ritonavir/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción. Con base en distintas rutas de eliminación, no se espera ninguna interacción.	correspondiente a ritonavir más abajo. Puede ser necesario supervisar la función renal, especialmente en el caso de pacientes con enfermedad renal o sistémica subyacente o en pacientes que toman fármacos nefrotóxicos.
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg cada 12 h/ 100 mg cada 12 h/ 600 mg cada 24 h)	No se ha observado ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo con fosamprenavir/ritonavir pueden administrarse de forma concomitante sin ajuste de dosis. Ver la fila correspondiente a ritonavir más abajo.
Fosamprenavir/ritonavir/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Fosamprenavir/ritonavir/tenofovir disoproxilo	No se ha estudiado su interacción.	
Indinavir/efavirenz (800 mg cada 8 h/200 mg cada 24 h)	Efavirenz: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31% (de ↓ 8 a ↓ 47) $C_{mín}$: ↓ 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 efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo. Si bien no ha establecido la importancia clínica de la reducción de las concentraciones de indinavir, se debe tener en cuenta la magnitud de la interacción farmacocinética observada al elegir una pauta que contenga ambos, efavirenz (un componente de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo) e indinavir.
Indinavir/emtricitabina (800 mg cada 8 h/200 mg cada 24 h)	Indinavir: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔	

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento** **Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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)**
Indinavir/tenofovir disoproxilo (800 mg cada 8 h/245 mg cada 24 h)	Indinavir: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔	
Lopinavir/ritonavir/tenofovir disoproxilo (400 mg cada 12 h/ 100 mg cada 12 h/ 245 mg cada 24 h)	Lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (de ↑ 25 a ↑ 38) $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↑ 51% (de ↑ 37 a ↑ 66) Concentraciones más elevadas de tenofovir podrían potenciar los acontecimientos adversos asociados al tenofovir, incluidos los trastornos renales.	Los datos disponibles son insuficientes para hacer una recomendación sobre la dosificación de lopinavir/ritonavir en combinación con 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, o efavirenz	Descenso sustancial en la exposición a lopinavir, lo cual requiere un ajuste de la dosis de lopinavir/ritonavir. Cuando se utilizaban dos ITIAN 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 y efavirenz (400 o 100 mg cada 12 h/ 600 mg cada 24 h)	Concentraciones de lopinavir: ↓ 30-40%	

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento** **Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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)**
(500 o 125 mg cada 12 h/ 600 mg cada 24 h)	Concentraciones de lopinavir: similares a lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día sin efavirenz. Es necesario ajustar la dosis de lopinavir/ritonavir al administrarse con efavirenz. Para la administración concomitante de efavirenz con una dosis baja de ritonavir en combinación con un inhibidor de la proteasa, ver la sección sobre ritonavir, más abajo.	
Lopinavir/ritonavir y efavirenz	No se ha estudiado su interacción.	

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento** **Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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)**
Ritonavir/efavirenz (500 mg cada 12 h/ 600 mg cada 24 h)	Ritonavir: AUC matutina: ↑ 18% (de ↑ 6 a ↑ 33) AUC nocturna: ↔ $C_{máx}$matutina: ↑ 24% (de ↑ 12 a ↑ 38) $C_{máx}$ nocturna: ↔ $C_{mín}$ matutina: ↑ 42% (de ↑ 9 a ↑ 86) $C_{mín}$ nocturna: ↑ 24% (de ↑ 3 a ↑ 50) Efavirenz: AUC: ↑ 21% (de ↑ 10 a ↑ 34) $C_{máx}$: ↑ 14% (de ↑ 4 a ↑ 26) $C_{mín}$: ↑ 25% (de ↑ 7 a ↑ 46) (Inhibición del metabolismo oxidativo mediado por CYP) Cuando efavirenz se administró con 500 mg o 600 mg de ritonavir dos veces al día, la combinación no fue bien tolerada (se producían, por ejemplo, mareo, náusea, parestesia y aumento de las enzimas hepáticas). No se dispone de información suficiente sobre la tolerabilidad de efavirenz administrado solo con dosis baja de ritonavir (100 mg, una o dos veces al día).	No se recomienda la administración concomitante de ritonavir a dosis de 600 mg y efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo. Cuando se administra efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo con una dosis baja de ritonavir, se debe tener en cuenta la posibilidad de que aumente la incidencia de reacciones adversas asociadas a efavirenz debido a una posible interacción farmacodinámica.
Ritonavir/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Ritonavir/tenofovir disoproxilo	No se ha estudiado su interacción.	
Saquinavir/ritonavir y efavirenz	No se ha estudiado su interacción. Para la administración concomitante de efavirenz con dosis bajas de ritonavir en combinación con un inhibidor de la proteasa, ver la sección sobre ritonavir arriba.	Los datos disponibles son insuficientes para hacer una recomendación sobre la dosificación de saquinavir/ritonavir en combinación con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo. No se recomienda la

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento** **Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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)**
Saquinavir/ritonavir y tenofovir disoproxilo	No hubo interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se coadministró tenofovir disoproxilo con saquinavir potenciado con ritonavir.	administración concomitante de saquinavir/ritonavir y efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo. No se recomienda el uso de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo junto con saquinavir como el único inhibidor de la proteasa.
Saquinavir/ritonavir con emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Antagonista CCR5		
Maraviroc/efavirenz (100 mg cada 12 h/ 600 mg cada 24 h)	Maraviroc: $AUC_{12\,h}$: ↓ 45% (de ↓ 38 a ↓ 51) $C_{máx}$: ↓ 51% (de ↓ 37 a ↓ 62) Concentraciones de efavirenz no medidas; no se esperan efectos.	Ver la ficha técnica o resumen de las características del producto de medicamentos que contienen maraviroc.
Maraviroc/tenofovir disoproxilo (300 mg cada 12 h/ 245 mg cada 24 h)	Maraviroc: $AUC_{12\,h}$: ↔ $C_{máx}$: ↔ Concentraciones de tenofovir no medidas; no se esperan efectos.	
Maraviroc/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa		
Raltegravir/efavirenz (dosis única de 400 mg/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% $C_{12\,h}$: ↓ 21% $C_{máx}$: ↓ 36% (Inducción de UGT1A1)	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo con raltegravir pueden administrarse de forma concomitante sin ajustar la dosis.
Raltegravir/tenofovir disoproxilo (400 mg cada 12 h/-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% $C_{12\,h}$: ↑ 3% $C_{máx}$: ↑ 64% (Mecanismo de interacción desconocida) Tenofovir: AUC: ↓ 10% $C_{12\,h}$: ↓ 13% $C_{máx}$: ↓ 23%	
Raltegravir/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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)
ITIAN e 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 debe administrarse de forma concomitante con lamivudina (ver sección 4.4).
ITINN/efavirenz	No se ha estudiado su interacción.	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% de la exposición sistémica a didanosina.	No se recomienda la administración concomitante de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo y didanosina. El aumento de la exposición sistémica a didanosina puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se
Didanosina/efavirenz	No se ha estudiado su interacción.	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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)
Didanosina/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	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.
Antivíricos 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: ↔	Está contraindicada la administración concomitante de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo con elbasvir/grazoprevir dado que puede causar una pérdida de respuesta virológica ante la combinación elbasvir/grazoprevir. Esta pérdida se debe a reducciones importantes de las concentraciones plasmáticas de elbasvir/grazoprevir provocadas por la inducción de CYP3A4 o P gp. Consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto de elbasvir/grazoprevir para obtener información adicional.

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento** **Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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)**
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 el Resumen de las características del producto de glecaprevir/pibrentasvir para obtener más información.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg cada 24 h) + efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg cada 24 h)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (de ↓ 41 a ↓ 25) $C_{máx}$: ↓ 34% (de ↓ 41 a ↑ 25) $C_{mín}$: ↓ 34% (de ↓ 43 a ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ GS-331007[1]: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (de ↑ 77 a ↑ 123) $C_{máx}$: ↑ 79% (de ↑ 56 a ↑ 104) $C_{mín}$: ↑ 163% (de ↑ 137 a ↑ 197)	No se recomienda realizar ningún ajuste de la 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).

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento** **Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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)**
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg cada 24 h) + efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg cada 24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↑ 38% (de ↑ 14 a ↑ 67) GS-331007[1]: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (de ↓ 61 a ↓ 43) $C_{máx}$: ↓ 47% (de ↓ 57 a ↓ 36) $C_{mín}$: ↓ 57% (de ↓ 64 a ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (de ↑ 68 a ↑ 94) $C_{máx}$: ↑ 77% (de ↑ 53 a ↑ 104) $C_{mín}$: ↑ 121% (de ↑ 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).
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg cada 24 h) + efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg cada 24 h)	Interacción estudiada solamente con sofosbuvir/velpatasvir. Previsión: Voxilaprevir: ↓	

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento** **Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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)**
Sofosbuvir (400 mg cada 24 h) + efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg cada 24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↓ 19% (de ↓ 40 a ↑ 10) GS-331007[1]: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↓ 23% (de ↓ 30 a ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↑ 25% (de ↑ 8 a ↑ 45) $C_{mín}$: ↔	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo con sofosbuvir pueden administrarse de forma concomitante sin ajustar la dosis.
Antibióticos		
Claritromicina/efavirenz (500 mg cada 12 h/ 400 mg cada 24 h)	Claritromicina: AUC: ↓ 39% (de ↓ 30 a ↓ 46) $C_{máx}$: ↓ 26% (de ↓ 15 a ↓ 35) 14-hidroximetabolito de claritromicina: AUC: ↑ 34% (de ↑ 18 a ↑ 53) $C_{máx}$: ↑ 49% (de ↑ 32 a ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↑ 11% (de ↑ 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 plantearse alternativas a la claritromicina (p. ej., azitromicina). Otros antibióticos macrólidos, como la eritromicina, no se han estudiado en combinación con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo.
Claritromicina/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Claritromicina/tenofovir disoproxilo	No se ha estudiado su interacción.	

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento** **Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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)**
Antimicobacterianos		
Rifabutina/efavirenz (300 mg cada 24 h/ 600 mg cada 24 h)	Rifabutina: AUC: ↓ 38% (de ↓ 28 a ↓ 47) $C_{máx}$: ↓ 32% (de ↓ 15 a ↓ 46) $C_{mín}$: ↓ 45% (de ↓ 31 a ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↓ 12% (de ↓ 24 a ↑ 1) (Inducción de CYP3A4)	La dosis diaria de rifabutina debe aumentarse un 50% cuando se administre de forma concomitante con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo. Debe plantearse doblar la dosis de rifabutina en tratamientos 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 se ha evaluado lo suficiente. Al ajustar la dosis, deben tenerse en cuenta la tolerancia y la respuesta virológica individuales (ver sección 5.2).
Rifabutina/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Rifabutina/tenofovir disoproxilo	No se ha estudiado su interacción.	
Rifampicina/efavirenz (600 mg cada 24 h/ 600 mg cada 24 h)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (de ↓ 15 a ↓ 36) $C_{máx}$: ↓ 20% (de ↓ 11 a ↓ 28) $C_{mín}$: ↓ 32% (de ↓ 15 a ↓ 46) (Inducción de CYP3A4 y CYP2B6)	Si se administra efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo de forma concomitante con rifampicina a pacientes con un peso igual o superior a 50 kg, la administración adicional de 200 mg/día (800 mg total) de efavirenz puede proporcionar una exposición similar a una dosis diaria de efavirenz de 600 mg al administrarse sin rifampicina. El efecto clínico de este ajuste de dosis no se ha evaluado lo suficiente. Al ajustar la dosis, deben tenerse en cuenta la tolerancia y la respuesta virológica individuales (ver sección 5.2). No se recomienda realizar ningún ajuste de la dosis de rifampicina al administrarse de forma concomitante con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo.
Rifampicina/tenofovir disoproxilo (600 mg cada 24 h/ 245 mg cada 24 h)	Rifampicina: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔	
Rifampicina/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento** **Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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)**
Antimicóticos		
Itraconazol/efavirenz (200 mg cada 12 h/ 600 mg cada 24 h)	Itraconazol: AUC: ↓ 39% (de ↓ 21 a ↓ 53) $C_{máx}$: ↓ 37% (de ↓ 20 a ↓ 51) $C_{mín}$: ↓ 44% (de ↓ 27 a ↓ 58) (reducción de las concentraciones de itraconazol: inducción de CYP3A4) Hidroxitraconazol: AUC: ↓ 37% (de ↓ 14 a ↓ 55) $C_{máx}$: ↓ 35% (de ↓ 12 a ↓ 52) $C_{mín}$: ↓ 43% (de ↓ 18 a ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↔	Ya que no puede recomendarse una dosis para itraconazol cuando se utiliza con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo, debe plantearse el empleo de otro tratamiento antimicótico.
Itraconazol/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Itraconazol/tenofovir disoproxilo	No se ha estudiado su interacción.	
Posaconazol/efavirenz (-/400 mg cada 24 h)	Posaconazol: AUC: ↓ 50% $C_{máx}$: ↓ 45% (Inducción de UDP-G)	Debe evitarse el uso concomitante de posaconazol y efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo, salvo que el beneficio para los pacientes supere los riesgos.
Posaconazol/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Posaconazol/tenofovir disoproxilo	No se ha estudiado su interacción.	
Voriconazol/efavirenz (200 mg cada 12 h/ 400 mg cada 24 h)	Voriconazol: AUC: ↓ 77% $C_{máx}$: ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% $C_{máx}$: ↑ 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 coadministrarse.

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento** **Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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)**
Voriconazol/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Voriconazol/tenofovir disoproxilo	No se ha estudiado su interacción.	
Antipalúdicos		
Arteméter/lumefantrina/efavirenz (comprimido de 20 mg o 120 mg, 6 dosis de 4 comprimidos cada una durante 3 días/600 mg cada 24 h)	Arteméter: AUC: ↓ 51% $C_{máx}$: ↓ 21% Dihidroartemisinina (metabolito activo): AUC: ↓ 46% $C_{máx}$: ↓ 38% Lumefantrina: AUC: ↓ 21% $C_{máx}$: ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% $C_{máx}$: ↔ (Inducción de CYP3A4)	Dado que una reducción de las concentraciones de arteméter, dihidroartemisinina o lumefantrina puede provocar una disminución de la eficacia del antipalúdico, se recomienda precaución cuando se administren efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo y comprimidos de arteméter/lumefantrina de forma concomitante.
Arteméter/lumefantrina/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Arteméter/lumefantrina/tenofovir disoproxilo	No se ha estudiado su interacción.	
Atovacuona e hidrocloruro de proguanil/efavirenz (250 mg o 100 mg en dosis única/600 mg cada 24 h)	Atovacuona: AUC: ↓ 75% (de ↓ 62 a ↓ 84) $C_{máx}$: ↓ 44% (de ↓ 20 a ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (de ↓ 7 a ↓ 65) $C_{máx}$: ↔	Debe evitarse la administración concomitante de atovacuona/proguanil con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo.
Atovacuona e hidrocloruro de proguanil/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Atovacuona e hidrocloruro de proguanil/tenofovir disoproxilo	No se ha estudiado su interacción.	

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento** **Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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)**
ANTICONVULSIVOS		
Carbamazepina/efavirenz (400 mg cada 24 h/ 600 mg cada 24 h)	Carbamazepina: AUC: ↓ 27% (de ↓ 20 a ↓ 33) $C_{máx}$: ↓ 20% (de ↓ 15 a ↓ 24) $C_{mín}$: ↓ 35% (de ↓ 24 a ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (de ↓ 32 a ↓ 40) $C_{máx}$: ↓ 21% (de ↓ 15 a ↓ 26) $C_{mín}$: ↓ 47% (de ↓ 41 a ↓ 53) (reducción 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 carbamazepina.	No puede realizarse una recomendación de dosis para utilizar efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo con carbamazepina. Debe plantearse el uso de un anticonvulsivo alternativo. Los niveles de carbamazepina en plasma deben monitorizarse de forma periódica.
Carbamazepina/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Carbamazepina/tenofovir disoproxilo	No se ha estudiado su interacción.	
Fenitoína, fenobarbital y otros anticonvulsivos que son sustratos de isoenzimas CYP	No se ha estudiado su interacción con efavirenz, emtricitabina ni tenofovir disoproxilo. Existe la posibilidad de que se produzca una reducción o un aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína, fenobarbital y otros anticonvulsivos que son sustratos de isoenzimas CYP con efavirenz.	Cuando efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo se administra de forma concomitante con un anticonvulsivo que es un sustrato de las isoenzimas CYP, se debe realizar una monitorización periódica de los niveles de anticonvulsivo.

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento** **Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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)**
Ácido valproico/efavirenz (250 mg cada 12 h/ 600 mg cada 24 h)	No se ha determinado un efecto significativo desde el punto de vista clínico en la farmacocinética de efavirenz. Los datos limitados que hay sugieren que no existen efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética del ácido valproico.	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo con ácido valproico pueden administrarse de forma concomitante sin ajuste de dosis. Deben monitorizarse los pacientes para controlar las convulsiones.
Ácido valproico/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Ácido valproico/tenofovir disoproxilo	No se ha estudiado su interacción.	
Vigabatrina/efavirenz Gabapentina/efavirenz	No se ha estudiado su interacción. No se esperan interacciones clínicamente significativas, ya que vigabatrina y gabapentina se eliminan sin alterar exclusivamente por la orina y es poco probable que compitan por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación usadas por efavirenz.	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo con vigabatrina o gabapentina pueden administrarse de forma concomitante sin ajuste de dosis.
Vigabatrina/emtricitabina Gabapentina/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Vigabatrina/tenofovir disoproxilo Gabapentina/tenofovir disoproxilo	No se ha estudiado su interacción.	
ANTICOAGULANTES		
Warfarina/efavirenz Acenocumarol/efavirenz	No se ha estudiado su interacción. Efavirenz posee el potencial de incrementar o disminuir las concentraciones plasmáticas y los efectos de warfarina o acenocumarol.	Puede ser necesario ajustar la dosis de warfarina y acenocumarol al administrarse de forma concomitante con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo.

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento** **Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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)**
ANTIDEPRESIVOS		
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)		
Sertralina/efavirenz (50 mg cada 24 h/ 600 mg cada 24 h)	Sertralina: AUC: ↓ 39% (de ↓ 27 a ↓ 50) $C_{máx}$: ↓ 29% (de ↓ 15 a ↓ 40) $C_{mín}$: ↓ 46% (de ↓ 31 a ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↑ 11% (de ↑ 6 a ↑ 16) $C_{mín}$: ↔ (Inducción de CYP3A4)	Cuando se administra de forma concomitante con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo, los aumentos de la dosis de sertralina deberán ajustarse según la respuesta clínica.
Sertralina/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Sertralina/tenofovir disoproxilo	No se ha estudiado su interacción.	
Paroxetina/efavirenz (20 mg cada 24 h/ 600 mg cada 24 h)	Paroxetina: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↔	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo y paroxetina pueden administrarse de forma concomitante sin ajustar la dosis.
Paroxetina/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Paroxetina/tenofovir disoproxilo	No se ha estudiado su interacción.	
Fluoxetina/efavirenz	No se ha estudiado su interacción. Dado 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 con fluoxetina pueden administrarse de forma concomitante sin ajuste de dosis.
Fluoxetina/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Fluoxetina/tenofovir disoproxilo	No se ha estudiado su interacción.	

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento** **Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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)**
Inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina		
Bupropión/efavirenz (dosis única de 150 mg [liberación prolongada]/600 mg cada 24 h)	Bupropión: AUC: ↓ 55% (de ↓ 48 a ↓ 62) $C_{máx}$: ↓ 34% (de ↓ 21 a ↓ 47) Hidroxibupropión: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↑ 50% (de ↑ 20 a ↑ 80) (Inducción de CYP2B6)	Los aumentos de la dosis 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 para efavirenz.
Bupropión/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Bupropión/tenofovir disoproxilo	No se ha estudiado su interacción.	
FÁRMACOS CARDIOVASCULARES		
Bloqueadores de los canales de calcio		
Diltiazem/efavirenz (240 mg cada 24 h/ 600 mg cada 24 h)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (de ↓ 55 a ↓ 79) $C_{máx}$: ↓ 60% (de ↓ 50 a ↓ 68) $C_{mín}$: ↓ 63% (de ↓ 44 a ↓ 75) Desacetilo diltiazem: AUC: ↓ 75% (de ↓ 59 a ↓ 84) $C_{máx}$: ↓ 64% (de ↓ 57 a ↓ 69) $C_{mín}$: ↓ 62% (de ↓ 44 a ↓ 75) Diltiazem N-monodesmetil: AUC: ↓ 37% (de ↓ 17 a ↓ 52) $C_{máx}$: ↓ 28% (de ↓ 7 a ↓ 44) $C_{mín}$: ↓ 37% (de ↓ 17 a ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (de ↑ 5 a ↑ 18) $C_{máx}$: ↑ 16% (de ↑ 6 a ↑ 26) $C_{mín}$: ↑ 13% (de ↑ 1 a ↑ 26) (Inducción de CYP3A4) El aumento de los parámetros farmacocinéticos de efavirenz no se considera clínicamente significativo.	El ajuste de la dosis de diltiazem al administrarse de forma concomitante con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo debe realizarse según la respuesta clínica (consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de diltiazem).
Diltiazem/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Diltiazem/tenofovir disoproxilo	No se ha estudiado su interacción.	

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento** **Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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)**
Verapamilo, felodipina, nifedipina y nicardipina	No se ha estudiado su interacción con efavirenz, emtricitabina ni tenofovir disoproxilo. Cuando efavirenz se administra de forma concomitante con un antagonista del calcio que es sustrato de la enzima CYP3A4, existe la posibilidad de una reducción de las concentraciones plasmáticas del antagonista del calcio.	El ajuste de la dosis de los antagonistas del calcio al administrarse de forma concomitante con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo debe realizarse según la respuesta clínica (consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de los antagonistas del calcio).
MEDICAMENTOS HIPOLIPEMIANTES		
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa		
Atorvastatina/efavirenz (10 mg cada 24 h/ 600 mg cada 24 h)	Atorvastatina: AUC: ↓ 43% (de ↓ 34 a ↓ 50) $C_{máx}$: ↓ 12% (de ↓ 1 a ↓ 26) 2-hidroxi atorvastatina: AUC: ↓ 35% (de ↓ 13 a ↓ 40) $C_{máx}$: ↓ 13% (de ↓ 0 a ↓ 23) 4-hidroxi atorvastatina: AUC: ↓ 4% (de ↓ 0 a ↓ 31) $C_{máx}$: ↓ 47% (de ↓ 9 a ↓ 51) Total de inhibidores activos de la HMG-CoA reductasa: AUC: ↓ 34% (de ↓ 21 a ↓ 41) $C_{máx}$: ↓ 20% (de ↓ 2 a ↓ 26)	Deben controlarse los niveles de colesterol de forma periódica. Puede ser necesario ajustar la dosis de atorvastatina al administrarse de forma concomitante con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de atorvastatina).
Atorvastatina/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Atorvastatina/tenofovir disoproxilo	No se ha estudiado su interacción.	
Pravastatina/efavirenz (40 mg cada 24 h/ 600 mg cada 24 h)	Pravastatina: AUC: ↓ 40% (de ↓ 26 a ↓ 57) $C_{máx}$: ↓ 18% (de ↓ 59 a ↑ 12)	Deben controlarse los niveles de colesterol de forma periódica. Puede ser necesario ajustar la dosis de pravastatina al administrarse de forma concomitante con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de pravastatina).
Pravastatina/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Pravastatina/tenofovir disoproxilo	No se ha estudiado su interacción.	

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento** **Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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)**
Simvastatina/efavirenz (40 mg cada 24 h/ 600 mg cada 24 h)	Simvastatina: AUC: ↓ 69% (de ↓ 62 a ↓ 73) $C_{máx}$: ↓ 76% (de ↓ 63 a ↓ 79) Ácido de simvastatina: AUC: ↓ 58% (de ↓ 39 a ↓ 68) $C_{máx}$: ↓ 51% (de ↓ 32 a ↓ 58) Total de inhibidores activos de la HMG-CoA reductasa: AUC: ↓ 60% (de ↓ 52 a ↓ 68) $C_{máx}$: ↓ 62% (de ↓ 55 a ↓ 78) (Inducción de CYP3A4) La administración concomitante de efavirenz con atorvastatina, pravastatina o simvastatina no afectó a sus valores de AUC o $C_{máx}$.	Deben controlarse los niveles de colesterol de forma periódica. Puede ser necesario ajustar la dosis de simvastatina al administrarse de forma concomitante con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de simvastatina).
Simvastatina/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Simvastatina/tenofovir disoproxilo	No se ha estudiado su interacción.	
Rosuvastatina/efavirenz	No se ha estudiado su interacción. 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 administrarse de forma concomitante sin ajuste de dosis.
Rosuvastatina/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Rosuvastatina/tenofovir disoproxilo	No se ha estudiado su interacción.	

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento** **Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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)**
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		
Oral: Etinilestradiol+norgestimato/efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg cada 24 h/ 600 mg cada 24 h)	Etinilestradiol: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↓ 8% (de ↑ 14 a ↓ 25) Norelgestromina (metabolito activo): AUC: ↓ 64% (de ↓ 62 a ↓ 67) $C_{máx}$: ↓ 46% (de ↓ 39 a ↓ 52) $C_{mín}$: ↓ 82% (de ↓ 79 a ↓ 85) Levonorgestrel (metabolito activo): AUC: ↓ 83% (de ↓ 79 a ↓ 87) $C_{máx}$: ↓ 80% (de ↓ 77 a ↓ 83) $C_{mín}$: ↓ 86% (de ↓ 80 a ↓ 90) (Inhibición del metabolismo) Efavirenz: no hay interacción clínicamente significativa. Se desconoce la importancia clínica de estos efectos.	Además de anticonceptivos hormonales, debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera fiable (ver sección 4.6).
Etinilestradiol/tenofovir disoproxilo (-/245 mg cada 24 h)	Etinilestradiol: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔	
Norgestimate/etinilestradiol/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento** **Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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)**
Inyección: Acetato de depomedroxiprogesterona (DMPA)/efavirenz (dosis única de 150 mg i.m. 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 antirretrovírica con efavirenz y los sujetos que no recibieron terapia antirretrovírica. Otros investigadores obtuvieron resultados similares, 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.	Dado que se dispone de poca información al respecto, además de anticonceptivos hormonales, debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera fiable (ver sección 4.6).
DMPA/tenofovir disoproxilo	No se ha estudiado su interacción.	
DMPA/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Implante: Etonogestrel/efavirenz	Puede esperarse una disminución de exposición de etonogestrel (inducción de CYP3A4). Ha habido informes ocasionales poscomercialización de fallo anticonceptivo con etonogestrel en pacientes expuestos a efavirenz.	Además de anticonceptivos hormonales, debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera fiable (ver sección 4.6).
Etonogestrel/tenofovir disoproxilo	No se ha estudiado su interacción.	
Etonogestrel/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento** **Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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)**
INMUNODEPRESORES		
Inmunodepresores metabolizados por CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, tacrólimus, sirólimus)/efavirenz	No se ha estudiado su interacción. ↓ puede esperarse una exposición al inmunodepresor (inducción de CYP3A4). No se espera que estos inmunodepresores influyan en la exposición a efavirenz.	Puede ser necesario ajustar la dosis del inmunodepresor. Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de las concentraciones del inmunodepresor durante al menos dos semanas (hasta que se alcancen concentraciones estables) cuando se inicie o se interrumpa el tratamiento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo.
Tacrólimus/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (0,1 mg/kg cada 24 h/ 200 mg/245 mg cada 24 h)	Tacrólimus: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{24\,h}$: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{24\,h}$: ↔ Tenofovir disoproxilo: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{24\,h}$: ↔	
OPIOIDES		
Metadona/efavirenz (35 mg-100 mg cada 24 h/ 600 mg cada 24 h)	Metadona: AUC: ↓ 52% (de ↓ 33 a ↓ 66) $C_{máx}$: ↓ 45% (de ↓ 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.	Se debe evitar la administración concomitante con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc (ver sección 4.3).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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)
Metadona/tenofovir disoproxilo (40 mg-110 mg cada 24 h/ 245 mg cada 24 h)	Metadona: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↔	
Metadona/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Buprenorfina/naloxona/efavirenz	Buprenorfina: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfina: AUC: ↓ 71% Efavirenz: No se ha observado ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.	A pesar de la disminución en la exposición a buprenorfina, ningún paciente presentó síndrome de abstinencia. Puede que no sea necesario ajustar la dosis de buprenorfina al administrarse de forma concomitante con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo.
Buprenorfina/naloxona/emtricitabina	No se ha estudiado su interacción.	
Buprenorfina/naloxona/tenofovir disoproxilo	No se ha estudiado su interacción.	

[1] El metabolito circulante predominante de sofosbuvir.

Estudios realizados con otros medicamentos

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando efavirenz se administró con azitromicina, cetirizina, fosamprenavir/ritonavir, lorazepam, 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 de forma concomitante 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 quedar embarazadas. Antes de iniciar el tratamiento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo, las mujeres en edad fértil deben someterse a un test de embarazo.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se utilizarán siempre anticonceptivos de barrera en combinación con otros métodos anticonceptivos (por ejemplo, anticonceptivos orales u hormonales de otro tipo, ver 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 anomalías congénitas del tubo neural, incluido el mielomeningocele, todos en madres expuestas a regímenes que contienen efavirenz (queda excluido 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), incluidos acontecimientos relacionados con anomalías congénitas 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 las anomalías congénitas 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 antirretrovíricos (APR, Antiretroviral Pregnancy Registry) ha recibido notificaciones prospectivas de 904 embarazos expuestos durante el primer trimestre a regímenes que contienen efavirenz, de los cuales 766 fueron nacidos vivos. Se notificó un caso de anomalía congénita 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 las anomalías congénitas del tubo neural en la población general varía entre 0,5-1 caso por 1.000 recién nacidos vivos.

Se ha observado malformación en fetos de monos tratados con efavirenz (ver sección 5.3).

Emtricitabina y tenofovir disoproxilo: Existen un elevado número 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 debe utilizarse 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.

Se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de efavirenz, emtricitabina o tenofovir disoproxilo en términos de 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 descrito mareo 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 efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (ensayo AI266073) o en forma 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 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%).

Se han notificado reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme; reacciones adversas neuropsiquiátricas (lo cual incluye depresión grave, muerte por suicidio, comportamiento similar a una psicosis, convulsiones); acontecimientos hepáticos graves; pancreatitis y acidosis láctica (en ocasiones mortal).

También se han notificado acontecimientos poco frecuentes de disfunción renal, insuficiencia renal y acontecimientos poco frecuentes de tubulopatía proximal renal (incluido el síndrome de Fanconi) que a veces dan lugar a anomalías óseas (que con poca frecuencia contribuyen a las 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 por el VIH y el 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, lo que puede producir un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas (ver secciones 4.4 y 5.2).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas a partir de los ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo y los componentes individuales de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo en terapia antirretrovírica de combinación se encuentran listadas en la Tabla 2 más abajo, según la clasificación de sistemas de órganos, frecuencia absoluta y los componentes de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo a 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 muy poco frecuentes (≥1/10.000 a <1/1.000).

Reacciones adversas asociadas al uso de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo:
Las reacciones adversas derivadas del tratamiento seleccionado, consideradas posible o probablemente relacionadas con 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 efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo, son:

Frecuentes: - anorexia

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

Tabla 2: Reacciones adversas asociadas con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo enumeradas según los componentes de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo a los que son atribuibles las reacciones adversas

	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:			
Frecuentes		reacción alérgica	
Poco frecuentes	hipersensibilidad		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:			
Muy frecuentes			hipofosfatemia[2]
Frecuentes	hipertrigliceridemia[3]	hiperglucemia, hipertrigliceridemia	
Poco frecuentes	hipercolesterolemia[3]		hipopotasiemia[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 de suicidio[3], psicosis[3], manía[3], paranoia[3], alucinaciones[3], euforia[3], labilidad afectiva[3], confusión[3], agresión[3], catatonía[3]		
Raros	suicidio consumado[3,4], ideas delirantes[3,4], neurosis[3,4]		

	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo		
	Efavirenz	**Emtricitabina**	**Tenofovir disoproxilo**
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], pensamiento anómalo[3], ataxia[3], coordinación anómala[3], inquietud[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, náuseas, vómitos
Frecuentes	diarrea, vómitos, dolor abdominal, náuseas	aumento de amilasa, incluido el aumento de la amilasa pancreática, el aumento de la lipasa sérica, vómitos, dolor abdominal, dispepsia	dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencias
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 o aumento de la ALT sérica, hiperbilirrubinemia	aumento de las transaminasas
Poco frecuentes	hepatitis aguda		
Raros	insuficiencia hepática[3,4]		esteatosis hepática, hepatitis

	Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo		
	Efavirenz	**Emtricitabina**	**Tenofovir disoproxilo**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:			
Muy frecuentes	exantema (moderado-grave, 11,6%, todos los grados, 18%)[3]		erupción
Frecuentes	prurito	erupción vesiculoampollosa, erupción pustulosa, exantema maculopapuloso, exantema, prurito, urticaria, alteraciones de coloración de la piel (aumento de la pigmentación)[1]	
Poco frecuentes	síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme[3], exantema cutáneo grave (<1%)	angioedema[4]	
Raros	dermatitis fotoalérgica		angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:			
Muy frecuentes		aumento de la creatina-cinasa	
Frecuentes			densidad mineral ósea disminuida
Poco frecuentes			rabdomiólisis[2], debilidad muscular[2]
Raros			osteomalacia (se manifiesta como dolor de huesos y es poco frecuente que contribuyan a las fracturas)[2,4], miopatía[2]
Trastornos renales y urinarios:			
Poco frecuentes		aumento de creatinina, proteinuria, tubulopatía renal proximal, incluido el síndrome de Fanconi	
Raros			insuficiencia renal (aguda y crónica), necrosis tubular aguda, nefritis (incluida la nefritis intersticial agua)[4], diabetes insípida nefrógena
Trastornos del aparato reproductor y de la mama:			
Poco frecuentes	ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:			
Muy frecuentes			astenia
Frecuentes	cansancio	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. Si no existe esta afección, no se considera que esté causalmente asociada a tenofovir disoproxilo.

[3] Para más detalles, ver sección 4.8 Descripción de determinadas reacciones adversas.
[4] Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización 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 estudios clínicos (n = 3.969) o expuestos a emtricitabina en estudios clínicos aleatorizados controlados (n = 1.563) o expuestos a tenofovir disoproxilo en estudios clínicos aleatorizados controlados y en el programa de acceso expandido (n = 7.319).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Erupción: en los estudios 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. Puede reiniciarse la toma de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes en los que se ha suspendido el tratamiento debido a la erupción. Se recomienda el uso de antihistamínicos o corticoesteroides apropiados al reiniciar el tratamiento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo.

Síntomas psiquiátricos: Los pacientes con historial de trastornos psiquiátricos parecen tener un mayor riesgo 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 Mylan. 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 con mayor frecuencia 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).

Insuficiencia hepática con efavirenz: insuficiencia hepática, incluidos casos de pacientes sin enfermedad hepática preexistente ni otros factores de riesgo identificables, como los indicados en las notificaciones poscomercialización, 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 con riesgo de padecer insuficiencia renal (como los pacientes con factores de riesgo renal en el momento inicial, enfermedad avanzada por VIH o en tratamiento con medicamentos nefrotóxicos concomitantes) presentan un aumento del riesgo 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 glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretrovírico (ver sección 4.4).

Síndrome de Reconstitución Inmune: al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves-Basedow y la hepatitis autoinmune); no obstante, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden surgir muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

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

No existen suficientes datos de seguridad disponibles en el caso de niños menores de 18 años de edad. Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo no está recomendado en esta población (ver sección 4.2).

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: 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 presenten una disminución de la función hepática o la renal, por lo que 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 por VIH/VHB o por el VHC: En el ensayo GS-01-934, solo un reducido número de pacientes tenían coinfección por el VHB (n = 13) o el VHC (n = 26). El perfil de las reacciones adversas de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxilo en pacientes coinfectados por el VIH/VHB o por el 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 por el VIH y coinfectados con VHB, pueden aparecer signos clínicos 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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

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

En caso de sobredosis, se debe monitorizar al paciente por si existen signos 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 sobredosis con efavirenz. Como

efavirenz se fija altamente a proteínas, es poco probable que la diálisis elimine cantidades significativas del medicamento de la sangre.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivíricos de uso sistémico, antivíricos 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 nucleósido de citidina. Tenofovir disoproxilo se transforma *in vivo* en tenofovir, que es un análogo nucleósido monofosfato (nucleótido) de adenosina monofosfato.

Emtricitabina y tenofovir son fosforilados por enzimas celulares para formar emtricitabina trifosfato y tenofovir difosfato, respectivamente. En estudios *in vitro* se ha observado 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, lo cual produce 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 existen signos de toxicidad mitocondrial *in vitro* ni *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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 antivírica *in vitro*

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

En estudios de combinación que evaluaban la actividad antivírica *in vitro* de efavirenz y emtricitabina juntos, efavirenz y tenofovir juntos y emtricitabina y tenofovir juntos, se han observado efectos antivíricos entre aditivos y sinérgicos.

Resistencia

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

El potencial de resistencia cruzada entre efavirenz e ITIAN 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 IP es bajo debido a las diferentes enzimas involucradas.
Se ha observado resistencia a emtricitabina o tenofovir disoproxilo *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 disoproxilo. Los virus resistentes a emtricitabina con la mutación M184V/I mostraron resistencia cruzada con lamivudina, pero conservaron la sensibilidad a didanosina, estavudina, tenofovir disoproxilo y zidovudina. La mutación K65R también puede ser seleccionada por abacavir o didanosina y provoca una sensibilidad reducida a estos fármacos más lamivudina, emtricitabina y tenofovir disoproxilo. 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 disoproxilo 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 disoproxilo.

Los pacientes cuyo VIH-1 expresaba tres o más mutaciones asociadas a análogos de timidina (TAM) que incluían una sustitución M41L o L210W en la TI mostraron una reducción de la susceptibilidad a tenofovir disoproxilo.

Resistencia in vivo (pacientes que no habían recibido tratamiento antirretrovírico previo): En un ensayo clínico (GS-01-934) abierto, aleatorizado, de 144 semanas de duración, en pacientes que no habían recibido tratamiento antirretrovírico previo, 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 hasta 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 apareció 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 de $p < 0,05$, 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

	Efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxilo (N = 244)		**Efavirenz + lamivudina/zidovudina (N = 243)**	
Análisis de resistencia a la semana 144		19		31
Genotipos en tratamiento	19	(100%)	29	(100%)
Resistencia a efavirenz[1]	13	(68%)	21	
K103N	8	(42%)	18*	(72%)
K101E	3	(16%)	3	(62%)
G190A/S	2	(10,5%)	4	(10%)
Y188C/H	1	(5%)	2	(14%)
V108I	1	(5%)	1	(7%)
P225H	0	(68%)	2	(3%)
M184V/I	2	(10,5%)	10*	(34,5%)
K65R	0		0	
K70E	0		0	
TAM[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] Algunas de las mutaciones asociadas a análogos de timidina fueron D67N (n = 1) y K70R (n = 1).

En la fase de extensión abierta del ensayo GS-01-934, en la que los pacientes recibieron 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 efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo. Dos pacientes con rebote virológico confirmado desarrollaron sustituciones asociadas con resistencia a los ITINN 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 efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo) y en la semana 204 (60 semanas en tratamiento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo). Un tercer paciente que tenía previamente sustituciones asociadas con resistencia a los ITINN 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 efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo presentó una respuesta virológica subóptima y desarrolló sustituciones asociadas con resistencia a los ITIAN K65K/R, S68N y K70K/E en la semana 180 (36 semanas en tratamiento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo).

Consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto de los componentes individuales si se desea información adicional sobre la resistencia *in vivo* con estos medicamentos.

Eficacia clínica y seguridad

En un ensayo clínico aleatorizado y abierto, de 144 semanas de duración (GS-01-934), con pacientes infectados por el VIH-1 que no habían recibido tratamiento antirretrovírico previo, 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 o resumen de las características del producto para este medicamento). 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 efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo administrado con el estómago vacío. Se dispone de los datos de 286 pacientes que cambiaron a 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 efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo en la fase de extensión abierta del ensayo mantuvieron altas tasas de supresión virológica. Tras 96 semanas de tratamiento con 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 por intención de tratar (ITT), ausente = fracaso).

El ensayo AI266073 era un ensayo clínico aleatorizado y abierto, en curso, de 48 semanas, con pacientes infectados por el VIH, que comparaba la eficacia de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo como tratamiento antirretrovírico que consiste de al menos dos inhibidores nucleosídicos o inhibidores nucleotídicos de la retrotranscriptasa (ITIAN) con un inhibidor de la proteasa o con un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico; sin embargo, no era un régimen que contuviese todos los componentes de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxilo). Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo se administró con el estómago vacío (ver sección 4.2). Los pacientes no habían presentado nunca una insuficiencia virológica con una terapia antirretrovírica anterior, no presentaban mutaciones conocidas del VIH-1 que confirieran resistencia a alguno de los tres componentes de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo y presentaron supresión vírica durante al menos tres meses al inicio. A los pacientes se les cambió el tratamiento a efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (N = 203) o continuaron con el régimen de tratamiento antirretrovírico 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 efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (ver Tabla 4).

Tabla 4: Datos de eficacia a las 48 semanas del ensayo AI266073 en el que se administró efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo a pacientes con supresión vírica en terapia antirretrovírica combinada

	Grupo de tratamiento		
Variable	**Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (N = 203) n/N (%)**	**Permanecieron con el régimen de tratamiento original (N = 97) n/N (%)**	**Diferencia entre efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo y el régimen de tratamiento original (IC del 95%)**
	pacientes con ARN del VIH-1 <50 copias/ml		
RVP (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (de −7,7% a 25,6%)
M = excluido	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (de −2,3% a 6,7%)
M = fracaso	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (de −7,0% a 9,3%)
LOCF modificado	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	−3,3 (de −8,3% a 2,7%)
	pacientes con ARN del VIH-1 <200 copias/ml		
RVP (KM)	98,4%	98,9%	−0,5% (de −3,2% a 2,2%)
M = excluido	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (de −2,4% a 4,2%)
M = fracaso	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	−0,5% (de −7,6% a 7,9%)

RVP (KM): respuesta virológica pura evaluada mediante el método de Kaplan Meier (KM)
M: ausentes
LOCF modificado: análisis *a posteriori* en el que los pacientes que presentaron insuficiencia virológica o interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos se consideraron como fracasos; para otros abandonos, se aplicó el método LOCF (última observación realizada).

Cuando se analizaron los dos estratos por separado, las tasas de respuesta en el estrato con tratamiento previo con inhibidores de la proteasa eran numéricamente inferiores en pacientes que cambiaron a efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (92,4% frente a 94,0% para RVP [análisis de sensibilidad] para efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo y pacientes que permanecieron con su régimen inicial (SBR) respectivamente; una diferencia [IC del 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 efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo y pacientes que permanecieron con su régimen inicial respectivamente; una diferencia (IC del 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 vírica pura (% de Kaplan Meier [error estándar] [IC del 95%]) en la semana 48 en los pacientes con tratamiento previo con un nivel inicial de ARN del VIH-1 <75 copias/ml que cambiaron el tratamiento a efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo, según el tipo de régimen antirretrovírico previo (base de datos de los pacientes de Kaiser Permanente)

Componentes previos con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (N = 299)	Tratamiento previo con INTI (N = 104)	Tratamiento previo con el 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 efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes que no habían recibido tratamiento previo ni en pacientes altamente pretratados.
No hay experiencia clínica con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo en pacientes que padecen insuficiencia virológica con un tratamiento antirretrovírico de primera línea o en combinación con otros antirretrovíricos.

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 antirretrovírica 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 efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo en niños menores de 18 años.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las formas farmacéuticas individuales 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 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 (equivalente a 300 mg de tenofovir disoproxilo), 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

	Efavirenz (n = 45)			Emtricitabina (n = 45)			Tenofovir disoproxilo (n = 45)		
Parámetros	**Prueba**	**Referencia**	**GMR (%) (IC del 90%)**	**Prueba**	**Referencia**	**GMR (%) (IC del 90%)**	**Prueba**	**Referencia**	**GMR (%) (IC del 90%)**
$C_{máx}$ (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)
$AUC_{0–últ}$ (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)
$T_{½}$ (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Prueba: comprimido de combinación de dosis única y fija, tomado en ayunas.
Referencia: dosis única de un comprimido de 600 mg de efavirenz, cápsula de 200 mg de emtricitabina y comprimido de 300 mg de tenofovir disoproxilo tomados en ayunas.
Los valores de prueba y de referencia son la media (% coeficiente de variación).
GMR = razón media geométrica de mínimos cuadrados, IC = intervalo de confianza

Absorción

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

Emtricitabina se absorbe rápidamente y se producen 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 $C_{máx}$ en estado estacionario fue 1,8 ± 0,7 µg/ml horas (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-1 en ayunas, las concentraciones máximas de tenofovir se alcanzaron en una hora y los valores de la $C_{máx}$ 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

Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo no se ha evaluado con alimentos.

La administración de cápsulas de efavirenz con una comida muy grasa incrementó la media de AUC y la $C_{máx}$ 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 43,6% y 40,5%, y la $C_{máx}$ en 16% y 13,5%, respectivamente, sin afectar a las exposiciones a emtricitabina.

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). Se prevé que la exposición (AUC) a tenofovir será aproximadamente un 30% inferior después de la administración 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.

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

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

Se ha visto que efavirenz induce 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 terminal 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 de forma limitada. La biotransformación de emtricitabina comprende la oxidación del radical tiólico, que forma los diastereoisómeros 3'-sulfóxido (aproximadamente el 9% de la dosis) y la conjugación con el ácido glucurónico, que forma el 2'-O-glucurónido (aproximadamente el 4% de la dosis). En estudios *in vitro* se ha 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 la biotransformación de medicamentos. Además, emtricitabina tampoco inhibió la uridin-5'-difosfoglucuronil transferasa, enzima responsable de la glucuronización.

Eliminación

Efavirenz posee una semivida terminal 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 entre el 14 y el 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.

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

Tras la administración oral, la semivida de eliminación de tenofovir es de aproximadamente 12 a 18 horas. Tenofovir 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. Se ha calculado que el aclaramiento renal es de 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 realizado 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 hombres y mujeres. 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 o provenientes de las islas del Pacífico podrían presentar una mayor exposición a efavirenz, pero no parecen ser menos tolerantes a efavirenz.

Población pediátrica
No se han realizado estudios de farmacocinética con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo en bebés y niños menores de 18 años (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal
La farmacocinética de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxilo tras la administración concomitante de las formas farmacéuticas individuales o como 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 formas farmacéuticas 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 a los valores iniciales del aclaramiento de creatinina (función renal normal cuando el aclaramiento de creatinina >80 ml/min; insuficiencia leve con aclaramiento de creatinina = de 50 a 79 ml/min; insuficiencia moderada con aclaramiento de creatinina = de 30 a 49 ml/min, e insuficiencia grave con aclaramiento de creatinina = de 10 a 29 ml/min).

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

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

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

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

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 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
No se ha estudiado la farmacocinética de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan en pacientes infectados por el VIH con insuficiencia hepática. Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática leve (ver secciones 4.3 y 4.4).

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. En un ensayo de dosis múltiples con efavirenz no se observaron efectos significativos en 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.

Se administró una dosis única de 245 mg de tenofovir disoproxilo 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.

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 seres humanos. Los estudios de carcinogénesis en ratones macho y en ratas macho y hembra fueron negativos.

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

Emtricitabina: Los datos de los estudios preclínicos 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, 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 las personas. 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 fármaco, 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 medicamentos en orina (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 solo revelaron una baja incidencia de tumores duodenales a una dosis extremadamente alta en ratones. Estos tumores no parecen ser de relevancia para los seres 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 peripuerperales 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo

Croscarmelosa sódica
Hidroxipropilcelulosa
Hidroxipropilcelulosa substituida en bajo grado
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina
Sílice, coloidal anhidra
Metabisulfito de sodio (E223)
Lactosa monohidrato
Óxido de hierro rojo (E172)

Cubierta

Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Macrogol
Poli(vinil alcohol)
Talco
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.
Envases de 30 comprimidos: Tras abrir el envase por primera vez, el producto se debe utilizar en un plazo de 60 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE), con un cierre de seguridad de polipropileno o un cierre de seguridad de polipropileno a prueba de niños, con revestimiento en aluminio y un secante etiquetado con la frase “NO INGERIR”.

Tamaño del envase: 30, 90 comprimidos recubiertos con película
Tamaño del multienvase: 90 (3 envases de 30) comprimidos recubiertos con película

Envase de tipo blíster de OPA/alu/PE/HDPE/alu que contiene 30 y 90 comprimidos.
Envase de tipo blíster de dosis unitaria y perforado de OPA/alu/PE/HDPE/alu que contiene 30 x 1, 90 x 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1222/001
EU/1/17/1222/002
EU/1/17/1222/003
EU/1/17/1222/004
EU/1/17/1222/005
EU/1/17/1222/006
EU/1/17/1222/007

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

Fecha de la primera autorización: 05/septiembre/2017
Fecha de la última renovación: 24/mayo/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

ANEXO II

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Baldoyle, Dublín 13
Irlanda

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom 2900,
Hungría

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Hoehe,
Hessen, 61352,
Germany

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ENVASE Y ETIQUETA (FRASCO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 600 mg de efavirenz, 200 mg de emtricitabina y 245 mg de tenofovir disoproxilo (como maleato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: metabisulfito de sodio y monohidrato de lactosa.
Para mayor información consultar el prospecto.

[Debe aparecer solo en el envase externo]

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:
<Frascos de 30 comprimidos> Una vez abierto, utilizar el medicamento en un plazo de 60 días.

<solo para caja de cartón de 30 comprimidos>
Fecha de apertura:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

[Debe aparecer solo en el envase externo]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1222/001
EU/1/17/1222/002
EU/1/17/1222/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan

[Debe aparecer solo en el envase externo]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERNO DEL MULTIENVASE DE FRASCOS (CON CAJA AZUL)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 600 mg de efavirenz, 200 mg de emtricitabina y 245 mg de tenofovir disoproxilo (como maleato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: metabisulfito de sodio y monohidrato de lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

Multienvase: 90 (3 envases de 30) comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:
Una vez abierto, utilizar el medicamento en un plazo de 60 días.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1222/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE INTERNO DEL MULTIENVASE DE FRASCOS (SIN CAJA AZUL)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 600 mg de efavirenz, 200 mg de emtricitabina y 245 mg de tenofovir disoproxilo (como maleato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: metabisulfito de sodio y monohidrato de lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos recubiertos con película

Forma parte de un multienvase, no se vende por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:
Una vez abierto, utilizar el medicamento en un plazo de 60 días.

Fecha de apertura:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1222/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE (BLÍSTER)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 600 mg de efavirenz, 200 mg de emtricitabina y 245 mg de tenofovir disoproxilo (como maleato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: metabisulfito de sodio y monohidrato de lactosa.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
30 x 1 comprimidos recubiertos con película (dosis unitaria)
90 x 1 comprimidos recubiertos con película (dosis unitaria)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1222/004 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/17/1222/005 90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/17/1222/006 30 x 1 comprimidos recubiertos con película (dosis unitaria)
EU/1/17/1222/007 90 x 1 comprimidos recubiertos con película (dosis unitaria)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan 600 mg/200 mg/245 mg comprimidos recubiertos con película EFG
efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan
3. Cómo tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan y para qué se utiliza

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan contiene tres principios activos que se utilizan para tratar la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH):

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

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

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan es un tratamiento para la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos de 18 años de edad o mayores que han recibido tratamiento previo con otros medicamentos antirretrovíricos y tienen una infección por el VIH-1 controlada durante al menos tres meses. Los pacientes no deben haber sufrido el fracaso de un tratamiento anterior de la infección por el VIH.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan

No tome Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan
- **Si es alérgico** a efavirenz, emtricitabina, tenofovir, tenofovir disoproxilo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- **Si padece enfermedad hepática grave.**

- **Si tiene una enfermedad cardiaca, como por ejemplo una señal eléctrica anormal llamada prolongación del intervalo QT que lo expone a un riesgo alto de padecer problemas graves del ritmo cardiaco (Torsade de Pointes).**

- Si alguno de sus familiares (padres, abuelos, hermanos o hermanas) ha muerto repentinamente a causa de un problema cardiaco o nació con problemas cardiacos.

- Si el médico le ha dicho que tiene niveles altos o bajos de electrolitos, como potasio o magnesio, en la sangre.

- **Si está tomando actualmente** alguno de los siguientes medicamentos (ver también "Otros medicamentos y Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan"):
  - **astemizol o terfenadina** (utilizados para el tratamiento de la fiebre de heno u otras alergias)
  - **bepridil** (utilizado para el tratamiento de enfermedades cardiacas)
  - **cisaprida** (utilizado para el tratamiento del ardor de estómago)
  - **elbasvir/grazoprevir** (utilizado para el tratamiento de la hepatitis C)
  - **alcaloides del cornezuelo** (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina), (utilizado para el tratamiento de migrañas y cefalea histamínica)
  - **midazolam o triazolam** (utilizado para el facilitar el sueño)
  - **pimocida, imipramina, amitriptilina o clomipramina** (utilizado para el tratamiento de ciertos problemas mentales)
  - **Hierba de san Juan** (*Hypericum perforatum*) (medicamento a base de plantas utilizado para el tratamiento de la depresión y la ansiedad)
  - **voriconazol** (utilizado para el tratamiento de infecciones por hongos)
  - **flecainida, metoprolol** (utilizados para el tratamiento de los latidos cardiacos irregulares)
  - **ciertos antibióticos** (macrólidos, fluoroquinolonas, imidazólicos)
  - **antifúngicos triazólicos**
  - **ciertos antimaláricos**
  - **metadona** (utilizado para tratar la adicción a opiáceos).

Si usted está tomando alguno de estos medicamentos, comuníquelo a su médico inmediatamente. Tomar estos medicamentos con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan podría producir efectos adversos graves o potencialmente mortales o podría ocasionar que estos medicamentos dejen de actuar correctamente.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan.

- Este medicamento no es una cura para la infección por el VIH. Mientras esté tomando Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan, puede seguir padeciendo infecciones u otras enfermedades asociadas con la infección por el VIH.
- Mientras esté tomando Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan debe permanecer bajo la vigilancia de su médico.

- **Comunique a su médico:**
  - **Si usted está tomando otros medicamentos** que contienen efavirenz, emtricitabina, tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida, lamivudina o adefovir dipivoxil. No se debe tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan con ninguno de estos medicamentos.

  - **Si usted tiene o ha tenido enfermedad renal,** o si los análisis han mostrado problemas con sus riñones. Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan no se recomienda si usted tiene enfermedad renal moderada a grave.

  - Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan puede afectar a sus riñones. Antes de comenzar el tratamiento, su médico puede solicitarle análisis de sangre para comprobar el funcionamiento de sus riñones. Su médico también puede solicitarle análisis de sangre durante el tratamiento para controlar sus riñones.

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan no suele tomarse con otros medicamentos que puedan dañar sus riñones (ver *Otros medicamentos y Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan*). Si esto es inevitable, su médico controlará el funcionamiento de sus riñones una vez a la semana.

- **Si usted tiene un trastorno cardiaco, como una señal eléctrica anormal llamada prolongación del intervalo QT.**

- **Si usted tiene antecedentes de enfermedad mental,** incluida la depresión, o drogadicción o alcoholismo. Comunique a su médico inmediatamente si se siente deprimido, tiene pensamientos de suicidio o pensamientos anormales (ver sección 4, *Posibles efectos adversos*).

- **Si tiene antecedentes de convulsiones (espasmos o ataques)** o está en tratamiento con terapia con anticonvulsivos como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína. Si está tomando alguno de estos medicamentos, su médico puede necesitar comprobar el nivel de medicamento anticonvulsivo en sangre para asegurar que no se vea afectado mientras tome Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan. Su médico puede prescribirle un anticonvulsivo diferente.

- **Si usted tiene antecedentes de enfermedad hepática, incluida la hepatitis activa crónica.** Los pacientes con enfermedad hepática, incluida la hepatitis crónica B o C, tratados con antirretrovíricos combinados, tienen un riesgo mayor de complicaciones hepáticas graves y potencialmente mortales. Su médico puede realizarle análisis de sangre para controlar el estado de su hígado o cambiarle a otro medicamento. **Si padece una enfermedad hepática grave, no tome Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan** (ver antes, en la sección 2, *No tome Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan*).

  Si usted tiene infección por hepatitis B, su médico considerará cuidadosamente el mejor régimen de tratamiento para usted. Tenofovir disoproxilo y emtricitabina, dos de los principios activos en Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan, muestran alguna actividad frente al virus de la hepatitis B, aunque emtricitabina no está autorizada para el tratamiento de la infección por hepatitis B. Los síntomas de su hepatitis pueden empeorar después de la suspensión del tratamiento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan. Su médico puede realizarle análisis de sangre a intervalos regulares para controlar el estado de su hígado (ver sección 3, *Si interrumpe el tratamiento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan*).

- Independientemente de la existencia de antecedentes de enfermedad hepática, su médico considerará la realización regular de análisis de sangre para controlar el estado de su hígado.

- **Si usted tiene más de 65 años.** El número de pacientes mayores de 65 años de edad que se ha estudiado es insuficiente. Si usted es mayor de 65 años de edad y le han recetado Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan, su médico le controlará cuidadosamente.

- **Una vez que usted empiece a tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan, esté atento a:**

  - **Signos de mareo, dificultad para dormir, somnolencia, dificultad en la concentración o sueños anormales.** Estos efectos adversos pueden comenzar en los primeros 1 o 2 días de tratamiento y suelen desaparecer después de las primeras 2 a 4 semanas.

- **Cualquier signo de erupción cutánea.** Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan puede causar erupciones cutáneas. Si observa algún signo de una erupción cutánea grave con ampollas o fiebre, deje de tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan y comuníqueselo a su médico inmediatamente. Si ha tenido una erupción cutánea mientras tomaba otro ITINN, puede correr un mayor riesgo de tener erupción cutánea con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan.

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

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

- **Hable con su médico si tiene osteoporosis, antecedentes de fractura de huesos o problemas en sus huesos.**

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

    Pueden también ocurrir problemas en los huesos (que se manifiestan como dolor de huesos persistente o que empeora y a veces terminan en fracturas) debidos a daño en las células del túbulo renal (ver sección 4, *Posibles efectos adversos*). Informe a su médico si tiene dolor de huesos o fracturas.

    Tenofovir disoproxilo también puede causar pérdida de masa ósea. La pérdida ósea más pronunciada se observó en estudios clínicos cuando los pacientes se trataron con tenofovir disoproxilo en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado.

    En general, los efectos de tenofovir disoproxilo sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fracturas en pacientes adultos y pediátricos son imprecisos.

Niños y adolescentes

- **No dé Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan a niños y adolescentes** menores de 18 años de edad. Todavía no se ha estudiado la utilización de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan en niños y adolescentes en la medida suficiente.

Otros medicamentos y Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan

No debe tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan con ciertos medicamentos. Estos se enumeran en *No tome Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan*, al comienzo de la sección 2. Entre estos hay algunos medicamentos de uso común y algunos medicamentos a base de plantas (incluida la hierba de san Juan) que pueden causar interacciones graves.

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

Además, no se debe tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan con ningún otro medicamento que contenga efavirenz (a menos que se lo recomiende su médico), emtricitabina, tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida, lamivudina o adefovir dipivoxil.

Comunique a su médico si está tomando otros medicamentos que puedan dañar sus riñones. Algunos ejemplos incluyen:
- aminoglucósidos, vancomicina (medicamentos para las infecciones bacterianas)
- foscarnet, ganciclovir, cidofovir (medicamentos para las infecciones víricas)
- amfotericina B, pentamidina (medicamentos para las infecciones fúngicas)
- interleucina-2 (para tratar el cáncer)
- antiinflamatorios no esteroideos (AINE, para aliviar dolores óseos o musculares).

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan puede interactuar con otros medicamentos, incluidos medicamentos a base de plantas como los extractos de Ginkgo biloba. Esto puede tener como resultado que las cantidades de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan u otros medicamentos en su sangre pueden verse afectadas. Y esto puede impedir que los medicamentos funcionen adecuadamente, o puede empeorar algún efecto adverso. En algunos casos, su médico puede necesitar ajustar su dosis o comprobar los niveles en sangre. **Es importante que comunique a su médico o farmacéutico si está tomando algunos de los siguientes:**

- **Medicamentos que contienen didanosina (para la infección por el VIH):** la toma de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan con otros medicamentos antivíricos que contienen didanosina puede aumentar los niveles de didanosina en sangre y reducir el recuento de células CD4. Cuando se toman juntos medicamentos que contienen tenofovir disoproxilo y didanosina, se han comunicado de forma infrecuente inflamación del páncreas y acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre) en algunos casos mortales. Su médico considerará cuidadosamente si tratarle con medicamentos que contienen tenofovir y didanosina.

- **Otros medicamentos utilizados para la infección por el VIH:** los siguientes inhibidores de la proteasa: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir o atazanavir potenciado por ritonavir o saquinavir. Su médico puede considerar recetarle otro medicamento diferente o cambiar la dosis de los inhibidores de la proteasa. También, informe a su médico si está tomando maraviroc.

- **Medicamentos utilizados para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C:** elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

- **Medicamentos utilizados para disminuir la grasa en la sangre (también llamados estatinas):** atorvastatina, pravastatina, simvastatina. Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan puede reducir la cantidad de estatinas en la sangre. Su médico comprobará sus niveles de colesterol y considerará cambiar la dosis de la estatina, si es necesario.

- **Medicamentos utilizados para el tratamiento de convulsiones/ataques (anticonvulsivos):** carbamazepina, fenitoína, fenobarbital. Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan puede reducir la cantidad de anticonvulsivo en la sangre. Carbamazepina puede reducir la cantidad de efavirenz, uno de los componentes de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir

disoproxilo Mylan, en la sangre. Puede que su médico tenga que plantearse administrarle un anticonvulsivo diferente.

- **Medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones bacterianas,** incluida la tuberculosis y el complejo de *Mycobacterium avium* relacionado con el SIDA: claritromicina, rifabutina, rifampicina. Su médico puede tener que considerar cambiar la dosis o recetarle un antibiótico alternativo. Además, su médico puede considerar recetarle una dosis adicional de efavirenz para tratar su infección por el VIH.

- **Medicamentos usados para tratar infecciones por hongos (antimicóticos):** itraconazol o posaconazol. Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan puede reducir la cantidad de **itraconazol** o de posaconazol en la sangre. Puede que su médico tenga que plantearse administrarle un antimicótico diferente.

- **Medicamentos usados para tratar la malaria:** atovacuona/proguanil o arteméter/lumefantrina. Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan puede reducir la cantidad de atovacuona/proguanil o arteméter/lumefantrina en la sangre.

- **Prazicuantel**, un medicamento que se utiliza para tratar las infecciones parasitarias causadas por lombrices.

- **Anticonceptivo hormonal, como píldoras de control de natalidad, un anticonceptivo inyectable (por ejemplo, Depo-Provera), o un implante anticonceptivo (por ejemplo, Implanon):** Debe también utilizar un método anticonceptivo de barrera fiable (ver *Embarazo y lactancia*). Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan puede alterar el funcionamiento de los anticonceptivos hormonales. Se han dado casos de embarazos en mujeres que toman efavirenz, un componente de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan, mientras utilizaban un implante anticonceptivo, aunque no se ha establecido que el tratamiento con efavirenz fuese la causa del fallo anticonceptivo.

- **Sertralina,** un medicamento utilizado para el tratamiento de la depresión, puesto que su médico podría necesitar cambiar la dosis de sertralina.

- **Metamizol,** un medicamento utilizado para tratar el dolor y la fiebre.

- **Bupropión**, un medicamento utilizado para el tratamiento de la depresión o para ayudarle a dejar de fumar, puesto que su médico podría necesitar cambiar la dosis de bupropión.

- **Diltiazem o medicamentos similares (llamados bloqueadores de los canales de calcio):** Cuando inicie su tratamiento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan, será necesario que su médico le ajuste la dosis del antagonista del calcio.

- **Medicamentos utilizados para prevenir el rechazo de órganos tras su trasplante (también llamados inmunodepresores)** como ciclosporina, sirólimus o tacrólimus. Tanto cuando inicie su tratamiento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan como cuando lo deje, su médico controlará cuidadosamente sus niveles plasmáticos del inmunodepresor y puede ser necesario ajustar la dosis que recibe.

- **Warfarina o acenocumarol** (medicamentos utilizados para reducir la coagulación de la sangre): su médico puede necesitar ajustar su dosis de warfarina o acenocumarol.

- **Extractos de Ginkgo biloba** (medicamento a base de plantas).

Embarazo y lactancia

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

Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan ni en las 12 semanas posteriores. Su médico puede solicitarle una prueba de embarazo para asegurarse de que no está embarazada antes de comenzar el tratamiento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan.

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

Comunique inmediatamente a su médico si está embarazada o tiene intención de estarlo. Si está embarazada, solo deberá tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan en el caso que tanto usted como su médico decidan que es claramente necesario.

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

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Si ha tomado Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan durante el embarazo, su médico puede solicitarle análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para supervisar el crecimiento de su hijo. En niños cuyas madres tomaron ITIAN durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

No dé el pecho a su hijo durante el tratamiento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan. Los ingredientes de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo pueden pasar a la leche materna y causar graves daños al bebé.

No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.

Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, **debe consultar con su médico lo antes posible.**

Conducción y uso de máquinas

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan puede causar mareo, trastornos de la concentración y somnolencia. Si usted resulta afectado, no conduzca y no maneje herramientas o máquinas.

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan contiene sodio y lactosa
Este medicamento contiene 7,5 mg de metabisulfito de sodio por comprimido, que con muy poca frecuencia puede causar reacciones de hipersensibilidad graves y broncoespasmo. Contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente “sin sodio”. Cada comprimido también contiene 105,5 mg de lactosa. Si su médico le ha comunicado que padece intolerancia a ciertos azúcares, póngase en contacto con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan

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

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

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan se debe tomar a diario.

Si su médico decide suspender uno de los componentes de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan, le pueden dar efavirenz, emtricitabina o tenofovir disoproxilo separadamente o con otros medicamentos para el tratamiento de la infección por el VIH.

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

Si olvidó tomar Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan
Es importante que no olvide tomar una dosis de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan.

Si usted olvida una dosis de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan en el plazo de 12 horas desde cuando la tome normalmente, tómela tan pronto como pueda y luego tome su dosis siguiente a su hora habitual.

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

Si vomita el comprimido (en el plazo de 1 hora después de haber tomado Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan), debe tomar otro comprimido. No espere hasta el momento de tomar la siguiente dosis. Usted no necesita tomar otro comprimido si vomitó más de una hora después de la toma de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan.

Si interrumpe el tratamiento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan

No interrumpa el tratamiento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan sin hablar antes con su médico. La interrupción del tratamiento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan puede afectar gravemente a su respuesta a tratamientos futuros. Si se interrumpe el tratamiento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan, consulte con su médico antes de reiniciar la toma de comprimidos de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan. Su médico puede plantearse administrarle los componentes de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan por separado si tiene problemas o si necesita que se ajuste su dosis.

Cuando sus existencias de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan empiecen a agotarse, solicite más a su médico o farmacéutico. Esto es sumamente importante, porque la cantidad de virus empezará a aumentar si deja de tomar el medicamento, aunque sea por un breve espacio de tiempo. En este caso el virus puede llegar a ser más difícil de tratar.

Si usted tiene al mismo tiempo una infección por el VIH y hepatitis B, es especialmente importante no suspender su tratamiento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan sin antes hablar con su médico. Algunos pacientes se han sometido a análisis de sangre o han tenido síntomas indicativos de que su hepatitis había empeorado tras suspender emtricitabina o tenofovir disoproxilo (dos de los tres componentes de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan). Si suspende el tratamiento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan su médico puede recomendarle

que reanude el tratamiento de la hepatitis B. Usted puede necesitar análisis de sangre para comprobar el funcionamiento del hígado durante cuatro meses tras suspender el tratamiento. En algunos pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda suspender el tratamiento ya que esto puede producir el empeoramiento de su hepatitis, lo cual puede poner en peligro su vida.

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

Posibles efectos adversos graves: informe a su médico inmediatamente

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

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

Otros posibles efectos adversos graves

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

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

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

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

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

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

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

Efectos adversos más frecuentes

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

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

Los análisis también pueden mostrar:
- disminución de los fosfatos en sangre
- aumento de los niveles de la creatina-cinasa en la sangre que pueden causar dolor y debilidad musculares

Otros posibles efectos adversos

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

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

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

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

- rotura muscular, dolor muscular, debilidad muscular
- anemia (baja cantidad de glóbulos rojos)
- sensación de dar vueltas o moverse hacia los lados (vértigo), pitidos, zumbidos u otros ruidos persistentes en los oídos
- visión borrosa
- escalofríos
- aumento de las mamas en los varones
- pérdida del apetito sexual
- rubor
- sequedad de boca
- aumento del apetito

Los análisis también pueden mostrar:
- disminución de los niveles de potasio en sangre
- aumento de la creatinina en sangre
- proteínas en la orina
- aumento del colesterol en sangre

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

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

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

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de "CAD".
La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Frascos de 30 comprimidos: Escriba la fecha en que se abrió el frasco en la etiqueta o en el envase en el espacio proporcionado. Tras abrir el envase por primera vez, el producto se debe utilizar en un plazo de 60 días.

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Contenido de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan

- Los principios activos son efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxilo. Cada comprimido recubierto con película de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan contiene 600 mg de efavirenz, 200 mg de emtricitabina y 245 mg de tenofovir disoproxilo (como maleato).
- Los demás componentes en el comprimido recubierto con película son croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, estearato magnésico, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, metabisulfito de sodio (E223), monohidrato de lactosa y óxido de hierro rojo (E172).
- Este medicamento también contiene metabisulfito de sodio (E223) y monohidrato de lactosa. Ver sección 2.
- Los demás componentes del recubrimiento del comprimido son óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), macrogol, poli(vinil alcohol), talco, dióxido de titanio (E171).

Aspecto del producto y contenido del envase

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo Mylan son comprimidos recubiertos con película de color rosa,en forma de cápsula, marcados con una “M” en una cara y “TME” en la otra cara.

Está disponible en frascos de plástico con un secante etiquetado con la frase “NO INGERIR” que contienen 30 o 90 comprimidos recubiertos con película y en multienvases de 90 comprimidos recubiertos con película que incluyen 3 frascos, cada uno de ellos con 30 comprimidos.

Está disponible en envases de blíster que contienen 30 y 90 comprimidos y en envases de blíster de dosis unitaria y perforados que contienen 30 x 1 y 90 x 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

Fabricante

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900
Hungría

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublín 13
Irlanda

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352,
Germany

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatris Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxemburgo/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Viatris Healthcare Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 85

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Sverige
Viatris AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.