

Simplir®

Efavirenz 600 mg Emtricitabina 200 mg Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg

Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

Fórmula

Cada comprimido recubierto de **Simplir®** contiene: Efavirenz 600 mg; Emtricitabina 200 mg; Tenofovir Disoproxil Fumarato (equivalente a 245 mg de Tenofovir Disoproxil) 300 mg. Excipientes: hidroxipropilcelulosa, íonul sulfato de sodio, celulosa microcristalina, croscarmellose sódica, estearato de magnesio opadry blanco B5F2875 (*), óxido de hierro rojo.

(*)Composición de Opadry II blanco B5F2875 I: alcohol polivinílico; polietilenglicol; talco; dióxido de titanio.

Acción terapéutica

Antirretroviral para el tratamiento de la infección por VIH-1 (Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1). Combinación fija de tres antirretrovirales, dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (Tenofovir y Emtricitabina) y uno no nucleosídico (Efavirenz). Código ATC: J05AR06

Indicaciones y uso

Infección VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos de 12 años o mayores: **Simplir®**, está indicado como terapia única o en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

Características farmacológicas/propiiedades
Los comprimidos recubiertos de **Simplir®** contienen una asociación a dosis fija de Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato, compuestos que exhiben una actividad inhibitoria respecto a la transcriptasa reversa del VIH-1.

Efavirenz es un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa de VIH-1. Emtricitabina es un análogo sintético del nucleosído citidina. El Tenofovir Disoproxil Fumarato (Tenofovir DF) se convierte *in vivo* en Tenofovir, un análogo nucleosído fosforilado acetato (nucleosído) de 5'-monofosfato de adenosina.

Efavirenz: El nombre químico del Efavirenz es (S)-6-cloro-4-(ciclopropilmetil)-1,4-dihidro-4-(1H-fluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona. Su fórmula molecular es C₂₄H₂₈ClF₃N₂O₂. Es un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa del VIH-1. Su actividad está mediada básicamente por la inhibición no competitiva de la transcriptasa reversa del VIH-1. No inhibe la TR del VIH-2 ni las polimerasas α, β y γ (alfa, beta ni gamma) del ADN humano. El Efavirenz es un polvo cristalino, de color blanco o ligeramente rosado, con una masa molecular de 315,62. Es prácticamente no hidrosoluble (inferior a 10 mcg/ml).

La unión *in vitro* del Tenofovir con las proteínas del plasma humano es de <0,7%, e independiente de la concentración en el rango de 0,01-25 mg/mL. Aproximadamente un 70-80% de la dosis intravenosa de Tenofovir se recupero en forma de droga no modificada en la orina. El Tenofovir se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Luego de una dosis oral simple de Tenofovir, su vida media de eliminación es de 17 horas aproximadamente.

Emtricitabina: Luego de la administración oral de Emtricitabina, la misma se absorbe con rapidez con concentraciones pico de plasma a la hora o a las 2 horas posteriores a la dosis. Su biodisponibilidad es del 92-93%. Tiene bajo unión a proteínas plasmáticas, <4%, y su unión es independiente de la concentración dentro del rango de 0,02-200 mg/mL. En la administración de Emtricitabina rotacionada, un 86% aproximadamente se recupera en la orina y un 13% se recupera en forma de metabolitos. Los metabolitos de la Emtricitabina incluyen 3'-sulfóxido disostereómero y conjugado de ácido glucurónico. La Emtricitabina se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Luego de una dosis oral simple de Emtricitabina, la semivida de la Emtricitabina en plasma es de 10 horas aproximadamente.

Efectos de la alimentación en la Absorción Oral: no se han analizado los efectos en la absorción de esta combinación fija. **Simplir®**, en presencia de alimentos. Se han observado cambios en la absorción de Efavirenz con comidas ricas en grasas aumennta el C_{max} y ABC y el C_{max} de Emtricitabina y Tenofovir en comparación a su administración en ayunas. La administración de Tenofovir + Emtricitabina luego de una comida con alto contenido de grasas (784 kcal, 49 gramos de grasas) o de una comida liviana (373 kcal, 8 gramos de grasas) retrasó el tiempo de C_{max} de Tenofovir en aproximadamente 0,75 hora. Los aumentos medios en ABC y C_{max} de Tenofovir fueron aproximadamente de 35% y 15%, al ser administrados con una comida con alto contenido de grasas o con una comida liviana, en comparación con la administración en estado de ayuno.

Poblaciones especiales:
Raza: la administración de Efavirenz a pacientes de grupos raciales diversos, infectados con VIH-1 presentó características farmacocinéticas similares.

Emtricitabina: no se han identificado diferencias farmacocinéticas debidas a la raza.

Tenofovir: no se han evaluado número suficiente de sujetos para determinar diferencias farmacocinéticas en la raza.

Género: la farmacocinética de sus principios activos es similar en pacientes femeninos como masculinos.

Pacientes ancianos: la farmacocinética de Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir en este grupo etario (mayores de 65 años) no ha sido evaluado adecuadamente.

Pacientes pediátricos: No se han realizado estudios farmacocinéticos de esta combinación en pacientes pediátricos. No debe administrarse **Simplir®** a pacientes pediátricos < a 12 años de edad, ni en pacientes con peso corporal menor a 40 kg.

En estudios farmacocinéticos abiertos en los que se administró Efavirenz a pacientes pediátricos entre 3-16 años, > 40kg (que habían recibido un tratamiento previo con inhibidor nucleosídico de la transcriptasa reversa) su farmacocinética fue similar a la de adultos que recibieron dosis de 600 mg de Efavirenz.

Cuando Emtricitabina en dosis de 200 mg/día se administró a niños de 13 a 17 años, su farmacocinética fue similar a la observada en adultos a la misma dosis.

En pacientes entre 12 y <18 años en los que se evaluó el perfil farmacocinético de Tenofovir 300 mg/día se observaron perfiles similares que a los obtenidos en pacientes adultos con similar tratamiento

Pacientes con Función Renal Alterada: La farmacocinética de Efavirenz no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, menos del 1% se excreta sin cambios por orina, podría no esperarse cambios en su farmacocinética ante distorsión renal.

La farmacocinética tanto de Emtricitabina como del Tenofovir se ven alterado en pacientes con insuficiencia renal.

En los pacientes con una depuración de creatinina menor a 50 mL/min, se vieron incrementados la C_{max} y ABC *per day* de Emtricitabina y de Tenofovir.

Pacientes con Insuficiencia Hepática: No se ha evaluado la farmacocinética de **Simplir®** u otros productos con la misma asociación fija en insuficiencia hepática. Tampoco se ha evaluado la farmacocinética de Emtricitabina por separado en pacientes con esta condición. No obstante, la Emtricitabina no es metabolizada de manera significativa por sus enzimas del hígado, por lo tanto el impacto de la insuficiencia hepática debiero ser limitada. Inhiben la actividad de CYP3A4 los medicamentos en pacientes con distorsión hepática leve (Clase A de Child-Pugh) respecto a los del grupo control en estudio de dosis múltiples. No se cuenta con datos suficientes para determinar si la distorsión hepática moderada o grave influyen las características farmacocinéticas del Efavirenz.

En pacientes no infectados por el VIH-1 con insuficiencia hepática leve a moderada se evaluó la farmacocinética de una dosis de 300 mg Tenofovir. Este grupo no se observaron alteraciones sustanciales en la farmacocinética del Tenofovir en comparación con la farmacocinética de los pacientes sin esta.

Interacción de Drogas

No se han realizado estudios de interacción de drogas utilizando comprimidos de Simplir® ni otras asociaciones fijas de Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato.

Esta combinación fija, **Simplir®**, 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. Tampoco debe administrarse concomitantemente con otros análogos de citidina como lamivudina, debido a similitudes con Emtricitabina. No se debe administrarles concomitantemente con adefovir dipivoxil.

Efavirenz: cuando se administraron Efavirenz y Tenofovir, sus características farmacocinéticas no se vieron afectadas respecto a la administración de ambas drogas por separado. No se realizaron estudios de interacción farmacológica entre Efavirenz y otros NRT, aparte de Tenofovir, lamivudina y zidovudina. No es esperable que se produzcan interacciones clinicamente significativas.

Se ha visto que Efavirenz produce, *in vivo*, inducción de enzimas hepáticas, aumentando así la transformación de algunos fármacos que se metabolizan vía CYP3A4 y CYP2B6. Así mismo *in vitro* se demostró que Efavirenz inhibe las isoenzimas C2C9, 2C19 del CYP, con valores de Ki (entre 8,5 y 17,0M) dentro de los límites de concentraciones plasmáticas observadas con Efavirenz. También, a concentraciones muy superiores a las alcanzadas clinicamente, *in vitro* Efavirenz inhibió CYP2D6 y CYP1A2 (Ki e/82 y 160 nM), pero no inhibió el CYP2E1. La administración concomitante de Efavirenz con fármacos metabolizados principalmente por isoenzimas CYP2C8, CYP2C19 y CYP3A4 puede alterar las concentraciones del fármaco administrado concomitantemente. Se esperaría que los fármacos que inducen CYP3A y CYP2B6 aumenten la depuración de Efavirenz, disminuyendo sus concentraciones plasmáticas. No se observaron interacciones clinicamente significativas entre Efavirenz, zidovudina, lamivudina, azitromicina, fluconazol, lorazepam, ceftriaxina ni paroxetina. Dosis únicas de famotidina, antiácidos de aluminio y magnesio con simeticona, no tuvieron efecto sobre las exposiciones a Efavirenz.

La exposición a Efavirenz puede aumentar al administrarse con medicamentos (por ejemplo, rilonavir) o alimentos (por ejemplo, jugo de pomelo) que inhiben la actividad de CYP3A4 o CYP2B6. En la tabla 1 se resumen los efectos de la administración de otros fármacos con Efavirenz en presencia de Efavirenz.

Tabla 1: Interacciones farmacológicas: cambios en los parámetros FC de Efavirenz en presencia de otro fármaco administrado concomitantemente.

Droga coadministrada con Efavirenz	Dosis	Dosis Efavirenz (mg)	N	Cambio % medio de los parámetros FC de Efavirenz (90% C ^b)			
				C _{max}	ABC	C _{min}	C _{min}
Indinavir	800 mg c/8h x 14 días	200 mg/día x 14 días	11	++	++	++	++
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg c/12h x 9 días	600 mg/día x 9 días	11,12 ^a	++	16 (38 ± 11) ^c	116 (442 ± 120)	ND
Nelfinavir	750 mg c/8h x 7 días	600 mg/día x 7 días	10	1,2 (1,32 ± 113) ^d	112 (35 ± 18) ^d	121 (53 ± 133)	ND
Ritonavir	500 mg c/12h x 8 días	600 mg/día x 10 días	9	114 (14 ± 128)	121 (110 ± 134)	126 (71 ± 146) ^e	ND
Saquinavir D6C ^f	1200 mg c/8h x 10 días	600 mg/día x 10 días	13	113 (5 ± 120)	112 (4 ± 119)	114 (2 ± 124)	ND
Zalcitabine	800 mg 3 veces/día x 6 días	600 mg/día x 9 días	ND	111 (2 ± 120)	120 (15 ± 126)	ND	ND
Simplir®	150 mg/día x 14 días	600 mg/día x 14 días	23	++	110 (15 ± 115)	113 (7 ± 119)	++
Clarithromicina	500 mg c/12 x 7 días	600 mg/día x 7 días	12	111 (13 ± 119)	++	++	++
Itinacozol	200 mg c/12 x 14 días	600 mg/día x 28 días	16	++	++	++	++
Rifabutin	300 mg/día x 14 días	600 mg/día x 14 días	11	++	++	112 (24 ± 11)	++
Rifampicina	600 mg x 7 días	600 mg/día x 7 días	12	120 (11 ± 126)	126 (15 ± 136)	132 (115 ± 146)	ND
Atemefil/Lamivudina	Atemefil 20 mg/Lamivudina 120 mg comp. (6 dosis de 4 comp x 3 días)	600 mg/día x 26 días	12	++	117	ND	ND
Atavastatina	10 mg/día x 4 días	600 mg/día x 15 días	14	++	++	++	++
Pravastatina	40 mg/día x 4 días	600 mg/día x 15 días	11	++	++	++	++
Sinvastatina	40 mg/día x 4 días	600 mg/día x 15 días	14	112 (28 ± 18)	++	122 (25 ± 13)	++
Carbamazepina	200 mg 2 v/día x 3 días, luego 400 mg/día x 15 días	600 mg/día x 35 días	14	121 (15 ± 126)	136 (32 ± 140)	147 (41 ± 153)	ND
Diltiazem	240 mg x 14 días	600 mg/día x 28 días	12	116 (6 ± 126)	111 (5 ± 118)	113 (1 ± 126)	ND
Sertralina	50 mg/día x 14 días	600 mg/día x 14 días	13	111 (6 ± 116)	++	++	++
	400 mg vía oral c/12h, día 1, luego 200 mg vía oral c/12h x 8 días	600 mg/día x 9 días	ND	138 ^b	144 ^b	ND	ND
Varicocazol	400 mg vía oral c/12h, días 2-7	300 mg/día x 7 días	ND	114 ^b (7 ± 121)	+	ND	ND
	300 mg vía oral c/12h, días 2-7	300 mg/día x 7 días	ND	++	117 (6 ± 126)	ND	ND

ND, no disponible
a. t. aumento; ↓, disminución; ++, ausencia de efecto
b. diseño de grupos paralelos; n. corresponde a Efavirenz+lopinavir/ritonavir; n. corresponde a Efavirenz solo
c. 105%.
d. cápsulas de gelatina blanca no se dispone el 105%.
e. en relación con la administración en estado de equilibrio de Efavirenz (600 mg / vez al día durante 9 días)
f. Los pacientes recibieron comprimidos de didanosina bufferizados

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

Droga coadministrada	Dosis	Dosis Efavirenz (mg)	N	Cambio % medio de los parámetros FC de la droga administrada concomitantemente (IC 90%) ^a			
				C _{max}	ABC	C _{min}	C _{min}
Atazanavir	400 mg/día con comida liviana días 1-20	600 mg/día con comida liviana, días 1-20	27	159 (49 ± 167)	174 (38 ± 179)	193 (50 ± 195)	ND
	400 mg/día 1-6, luego 300 mg/día días 7-20 con ritonavir 100 mg/día y comida liviana	600 mg/día 2h luego de atazanavir y ritonavir días 7-20	13	114 ^b (17 ± 156)	136 ^b (12 ± 180)	146 ^b (24 ± 176)	ND
	300 mg/día con comida liviana días 1-10 (cm), luego 400 mg/día con comida liviana días 11-24 (cm) (concomitantemente con Efavirenz y comida liviana)	600 mg/día con comida liviana días 11-24 (cm)	14	117 (16 ± 127)	++	142 (31 ± 151)	ND
Indinavir	1000 mg c/8h x 10 días	600 mg/día x 10 días	20	121 (110 ± 133)	120 (18 ± 134)	143 (21 ± 159)	ND
	Después de dosis múltipla		++	133 ^b (26 ± 139)	139 ^b (24 ± 151)		
	Después de la dosis de la tarde		++	137 ^b (26 ± 146)	152 ^b (47 ± 167)		
	Después de dosis vespertina		++	129 ^b (11 ± 143)	146 ^b (37 ± 154)	157 ^b (50 ± 163)	
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg c/12h x 9 días	600 mg/día x 9 días	11,7 ^a	++	119 ^b (36 ± 12)	139 ^b (3 ± 162)	ND
Nelfinavir Metabólico AG-1402	750 mg c/8h x 7 días	600 mg/día x 7 días	10	121 (110 ± 133)	120 (18 ± 134)	143 (21 ± 159)	ND
			13	140 (30 ± 148)	137 (22 ± 148)	143 (21 ± 159)	ND
Ritonavir	500 mg c/12h x 8 días	600 mg/día x 10 días	11				
	Después de dosis múltipla		12	124 (112 ± 136)	118 (16 ± 133)	142 (19 ± 166)	ND
	Después de dosis de la tarde		12	++	++	124 (13 ± 150)	ND
Saquinavir	SGC ^c	600 mg/día x 10 días	12	150 (28 ± 166)	162 (45 ± 174)	145 (28 ± 157)	ND
Rolifampin	800 mg único dosis	600 mg/día	9	136 (2 ± 159)	136 (20 ± 148)	141 (15 ± 128)	ND
Boceprevir	600 mg 3 v/día x 6 días	600 mg/día x 16 días	NA	18 (22 ± 16)	119 (11 ± 126)	144 (1 ± 150)	ND
Simeprevir	150 mg/día x 14 días	600 mg/día x 14 días	23	151 (46 ± 156)	171 (67 ± 174)	181 (38 ± 189)	ND
Clarithromicina 14-0H metabólico	500 mg c/12h x 7 días	400 mg/día x 7 días	11	126 (15 ± 136)	++	130 (16 ± 168)	ND
Itinacozol Hidrox Itinacozol	200 mg c/12h x 28 días	600 mg/día x 14 días	16	124 (12 ± 132)	134 (18 ± 153)	128 (19 ± 145)	ND
Posaconazole	400 mg (Suspensión oral) 2 v/día x 10-20 días	400 mg/día x 1020 días	11	45 (34 ± 83)	150 (40 ± 157)	ND	ND
Rifabutin	300 mg/día x 14 días	600 mg/día x 14 días	9	132 (1 ± 16 ± 146)	138 (28 ± 147)	145 (31 ± 156)	ND
Atemefil/Lamivudina	Atemefil 20 mg/Lamivudina 120 mg comp. (6 dosis de 4-comp x 3 días)	600 mg/día x 26 días	12	121	121	ND	ND
			13	138	121	ND	ND
Pravastatina	40 mg/día x 4 días	600 mg/día x 15 días	30	132 (59 ± 112)	144 (26 ± 157)	119 (10 ± 136)	ND
Atavastatina	10 mg/día x 4 días	600 mg/día x 15 días	14	114 (1 ± 126)	143 (34 ± 150)	168 (149 ± 18)	ND
Incluyendo metabolitos			15	112 (2 ± 126)	132 (21 ± 141)	148 (23 ± 154)	ND
Sinvastatina	40 mg x 4 días	600 mg/día x 15 días	14	127 (63 ± 179)	168 (62 ± 173)	145 (20 ± 182)	ND
Incluyendo metabolitos			16	168 (55 ± 78)	160 (52 ± 168)	ND	ND
Carbamazepina	200 mg/día x 3 días, 200 mg 2 v/día x 3 días, luego 400 mg/día x 29 días	600 mg/día x 14 días	12	120 (15 ± 124)	127 (20 ± 133)	135 (24 ± 144)	ND
Diltiazem	240 mg x 21 días	600 mg/día x 14 días	13	140 (50 ± 168)	149 (55 ± 179)	163 (44 ± 175)	ND
Desaceclil diltiazem N-modesmetil diltiazem			13	164 (57 ± 169)	175 (59 ± 184)	162 (44 ± 175)	ND
			13	128 (7 ± 144)	137 (17 ± 152)	137 (17 ± 152)	ND

Droga coadministrada	Dosis	Dosis Efavirenz (mg)	N	Cambio % medio de los parámetros FC de la droga administrada concomitantemente (IC 90%) ^a			
				C _{max}	ABC	C _{min}	C _{min}
Etricitabina/Nevirapimato			21	++	++	++	++
Etricitabina	0,035 mg/0,25 mg x 14 días	600 mg/día x 14 días	21	146 (139 ± 152)	164 (162 ± 167)	162 (179 ± 180)	ND
Nevirapimato			6	180 (171 ± 183)	183 (179 ± 187)	186 (190 ± 195)	ND
Metadona	Mantenimiento estable 35-100 mg/día	600 mg/día x 14 x 21 días	11	145 (25 ± 158)	152 (33 ± 164)	NA	NA
Bupropion	150 mg (dosis única de liberación prolongada)	600 mg/día x 14 días	13	134 (121 ± 147)	156 (148 ± 162)	NA	NA
Sertralina	50 mg/día x 14 días	600 mg/día x 14 días	13	139 (115 ± 140)	139 (27 ± 150)	146 (31 ± 158)	ND
Varicocazol	400 mg vía oral, c/12h x 1 día luego 200 mg vía oral, c/12h x 8 días	400 mg/día x 9 días	NA	161 ^b	177 ^b	NA	NA
	300 mg vía oral c/12h días 2-7	300 mg/día x 7 días	NA	138 (21 ± 148)	55 (45 ± 62)	NA	NA
	400 mg vía oral c/12h días 2-7	300 mg/día x 7 días	NA	123 (1 ± 155)	7 (23 ± 15)	NA	NA

ND, no disponible
a. t. aumento; ↓, disminución; ++, ausencia de efecto
b. En comparación con 400 mg de atazanavir una vez al día solo
c. La dosis de comparación de Indinavir fue de 800 mg cada 8h durante 10 días
d. Diseño de grupos paralelos; n. corresponde al Efavirenz+lopinavir/ritonavir; n. correspondiente a lopinavir/ritonavir solo.
e. Los valores corresponden a lopinavir. Las características farmacocinéticas de 100 mg de ritonavir cada 12horas no se ven afectadas por la administración concomitante de Efavirenz.
f. IC 95%.
g. Cápsulas de gelatina blanca
h. No disponible, datos insuficientes
i. No se dispone el 105%.
j. En relación con la administración de varicocazol en estado de equilibrio (400 mg durante un día, luego 200 mg por vía oral cada 12 h durante 2 días)

Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato: las características farmacocinéticas de la Emtricitabina y del Tenofovir en estado de equilibrio no se vieron afectadas cuando se administraron Emtricitabina y Tenofovir Disop

cuatro semanas. Los pacientes deben ser informados de que si esto sucede, estos síntomas comunes tienden a mejorar con la continuación de la terapia y no son predictivos de la posterior aparición de cualquiera de los síntomas psiquiátricos menos frecuentes.

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

Insuficiencia Renal: *Simpliir®* no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min). Antes de iniciar el tratamiento con *Simpliir®* se sugiere estimar depuración (clearance) de creatinina del paciente y también hacerlo durante la terapia cuando sea clínicamente apropiado (podría sugerirse tros 2 a 4 semanas, tras 3 meses y cada 3 o 6 meses por ejemplo).

En pacientes con riesgo de distorsión renal, como por ej. pacientes que hayan presentado eventos renales mientras recibían *adefovir*, se recomienda que se les evalúe el clearance de creatinina, toxiemia, glicosemia, y proteinuria antes del inicio de tratamiento con *Simpliir®* y periódicamente. Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave requieren un ajuste de dosis de Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato que no puede obtenerse con el comprimido de combinación fija. Debe utilizarse el uso concurrente o un agente nefrotóxico (como altas dosis de ANES, o múltiples ANES) con *Simpliir®*. Ante la necesidad de utilización de fármacos nefrotóxicos (p. ej., aminoglucosídeos, anfotericina B, foscaemil, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir, interferón-2) se debe monitorizar semanalmente la función renal.

En pacientes HIV+, tratados con Tenofovir, que tenían factores de riesgo para distorsión renal, se observaron casos de insuficiencia renal aguda luego de iniciar altas dosis o múltiples ANES. Algunos de estos necesitaron hospitalización y reemplazo renal. En caso de pacientes con riesgo renal, considerar alternativas de reemplazo de ANES ante necesidad. Con el uso de Tenofovir Disoproxil Fumarato en la práctica clínica se han notificado fallo renal, insuficiencia renal, aumento de la creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluyendo síndrome de Fanconi). Se recomienda que se calcule el aclaramiento de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y luego según se considere apropiado. Dolor óseo persistente o empeoramiento de dolor óseo, dolor de extremidades, dolor muscular o fracturas o debilidad podrían ser manifestaciones de tubulopatía proximal renal y deben evaluarse rápidamente en pacientes en riesgo.

Efectos óseos de Tenofovir: Se han observado disminuciones en la densidad mineral ósea en pacientes tratados con Tenofovir, como así también incrementos en los marcadores de metabolismo óseo, sugiriendo incremento del recambio óseo. Así mismo se incrementaron los niveles de los huesos poroxitativos y de 1,25 vit. D.

En niños menores de 18 años VIH+ tratados con Tenofovir se ha observado una ganancia menor de densidad mineral ósea que en los no tratados infectados, no afectando sin embargo el crecimiento (altura).

Se desconocen los efectos a largo plazo de los cambios en la densidad mineral ósea relacionados a Tenofovir que producen a largo plazo sobre la salud ósea y el futuro riesgo de fracturas. Debe tenerse en cuenta el control óseo en los pacientes infectados con VIH que cuentan con un historial de fracturas óseas patológicas o corren el riesgo de padecer osteopenia. Si bien el efecto de la complementación con calcio y vitamina D no se ha estudiado, dicha complementación puede resultar beneficioso para todos los pacientes. Si se sospecha la presencia de anomalías óseas, debería obtenerse el asesoramiento apropiado.

Se han reportado con el tratamiento con Tenofovir casos de osteomalacia asociada con tubulopatía renal proximal, manifestados como dolor óseo o dolor de extremidades y que puede llevar a fracturas. En casos de tubulopatía renal proximal también se reportaron artralgias y dolor muscular o debilidad. También hipofosfatemia y osteomalacia secundarias a tubulopatía proximal deben considerarse en pacientes en riesgo de alteración renal que tengan síntomas musculares u óseos mientras toban Tenofovir.

Síndrome de inmunización Se ha observado el síndrome de reconstrucción inmunológica en pacientes tratados con una terapia antirretroviral combinada, incluyendo Tenofovir. Durante el tratamiento del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmunitario responde, pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (taes como la infección *Mycobacterium avium*, el citomegalovirus, la neuramía *Pneumocystis jirovecii* o la *tuberculosis*), que pueden requerir una evaluación y un tratamiento más exhaustivo. También se han reportado fracturas óseas que, como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillin Barre, con tiempo de inicio variable (incluso a los varios meses de iniciado el tratamiento).

Fracaso virológico temprano: se ha observado en algunos trabajos en pacientes con VIH-1 tratados con regímenes de 3 inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa que este esquema fue menos efectivo que otros esquemas múltiples que contienen 2 inhibidores nucleosídicos en combinación ya sea con un inhibidor no nucleosídico o con un inhibidor de la proteasa. Se reportaron en el primer grupo resistencia por sustituciones nucas reportadas. Por lo tanto, utilizar esquemas triples de nucleosídos con mucha precaución, haciendo un monitoreo estrecho y considerado la modificación del tratamiento.

Precauciones:

Administración concomitante de productos relacionados: En el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes adultos y pacientes pediátricos ≥12 años, con peso superior a 40 kg se recuerda que:

No se recomienda el uso de *Simpliir®* con otros medicamentos que contengan alguno de sus componentes como: Efavirenz, Emtricitabina, asociaciones fijas de Emtricitabina-Tenofovir como *Renvir®*, tampoco asociaciones en dosis fijas de efavirenz/cidofovir/Emtricitabina/Tenofovir DF ni Emtricitabina/vitamina E/Tenofovir. Tampoco debe administrarse en conjunto con medicamentos que contengan Efavirenz, excepto que se necesite para ajuste de la dosis por ej. ante coadministración con rifampicina. No debe administrarse con análogos de citidina como lamivudina, por su similitud a Emtricitabina. Recordar tampoco administrar con lamivudina asociada (ni a zidovudina, ni a abacavir).

Tampoco debe administrarse con *adefovir*, ni con didanosina. Ver luego interacciones.

Cambio desde régimen de inhibidor de proteasa: En pacientes que hayan recibido anteriormente tratamiento con antirretrovirales, con un inhibidor de proteasa, podrían al cambiar a *Simpliir®* tener una reducción de la respuesta al tratamiento.

Infecciones oportunistas: los pacientes que reciben *Simpliir®* o cualquier otro antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la observación clínica estrecha de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades oportunistas de VIH.

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

Reacciones cutáneas: Se ha descrito erupción de leve a moderada con los componentes individuales de *Simpliir®*. La erupción asociada con el componente Efavirenz se resuelve al continuar el tratamiento. Los antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados pueden mejorar la tolerancia y acelerar la resolución de la erupción. Se ha descrito erupción grave asociada con ampollas, descamación húmeda o úlceras en menos del 1% de los sujetos tratados con Efavirenz. La incidencia de eritema multiforme o de síndrome de Stevens-Johnson fue aproximadamente de 0.1%. Se debe suspender la administración de *Simpliir®* 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 ha sucedido el síndrome de Stevens-Johnson con otros retrovirales de la clase de NNRTI se limita.No se recomienda *Simpliir®* en pacientes que hayan sufrido una reacción cutánea potencialmente mortal (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson) tomando NNRTI.

Hepatotoxicidad: Se recomienda la vigilancia de los enzimas hepáticos antes y durante el tratamiento en los pacientes con enfermedad hepática subyacente, entre ellas, infección por Hepatitis B o C, en los pacientes con aumentos marcados de las transaminasas y en los pacientes tratados con otros medicamentos asociados a toxicidad hepática. Evaluar la hepatotoxicidad o no de continuar el tratamiento en pacientes con aumentos persistentes de las transaminasas séricas mayores a 5 veces el límite superior de la normalidad, valorando el riesgo desconocido de toxicidad hepática significativa vs el beneficio del tratamiento.

Redistribución de Grasa/Lipodistrofia: Se ha observado una redistribución o acumulación de grasa corporal, incluyendo obesidad central, aumento de grasa dorsocervical ("bata de bufo"), pérdida de grasa periférica y facial, aumento del tamaño del busto y aumento "cushingoid", en pacientes que reciben terapia antirretroviral. Actualmente, se desconoce el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos. Aún no se ha podido establecer una relación causal.

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

- Interacciones con otras drogas**

Simpliir® es una asociación fija de Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir. Cualquier interacción identificada con estos principios activos podría ocurrir con la combinación fija.

La información de las interacciones se ha hecho con Emtricitabina y Tenofovir por separado, evaluando su interacción con otros fármacos.

Las interacciones de mayor relevancia clínica se dan con:

- Didanosina:** Administrar con precaución. El Tenofovir incrementa la concentración máxima de didanosina y el área bajo la curva, y podrían desarrollarse eventos adversos relacionados con la didanosina incluso pancreatitis, acidosis láctica y neuropatía. También se ha observado supresión de recuentos de linfocitos CD4+ en los pacientes que reciben Tenofovir DF con 40 mg de didanosina diariamente. Por lo tanto la administración conjunta de *Simpliir®* y didanosina y los pacientes que reciben esta combinación deberían ser controlados rigurosamente en cuanto a eventos adversos asociados a la didanosina. Se recomienda reducir la dosis de didanosina cuando se administra concomitantemente con Tenofovir DF. El uso de didanosina debería interrumpirse en los pacientes que desarrollan eventos adversos asociados a ésta.

- Inhibidores de la proteasa:** la coadministración con atazanavir podría disminuir la concentración de este y aumentar la de Tenofovir. Se ha demostrado que atazanavir y lopinavir/ritonavir aumentan las concentraciones de Tenofovir. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. No se recomienda la administración concomitante de atazanavir/ritonavir y la presente combinación.

El atazanavir, lopinavir o darunavir junto a ritonavir y *Simpliir®*, podrían incrementar la concentración de Tenofovir. Por lo tanto se deberían controlar los eventos adversos y discontinuar *Simpliir®* en caso de presentar eventos adversos relacionados a Tenofovir. No se recomienda la administración concomitante con *Simpliir®*, ya que la coadministración de atazanavir con Efavirenz o Tenofovir DF (dos de los componentes de *Simpliir®*) disminuye las concentraciones plasmáticas de atazanavir, y por otro lado el atazanavir aumenta las concentraciones de Tenofovir. No hay información suficiente para respaldar las recomendaciones de posología combinada con *Simpliir®*. Como el Tenofovir Disoproxil Fumarato es un sustrato de los transportadores de glicoproteína p (Pgp) y de la proteasa de resistencia de cáncer de mama (BCRP) cuando el Tenofovir es administrado en conjunto a un inhibidor de los aniones, podría observarse un incremento en su concentración. Por otro lado esta combinación fija junto a darunavir/ritonavir podría generar una Omea subyacente de darunavir. En ese caso utilizar darunavir/ritonavir 600/100mg dos veces al día. Utilizar con precaución. Indicar monitorización de la función renal, particularmente en pacientes con enfermedad sistémica o renal suyavente, o en quienes toman nefrotóxicos.

- Fosamprenavir:** no se han establecido los dosis adecuadas de fosamprenavir y la combinación fija de *Simpliir®* (Efavirenz, Emtricitabina, Tenofovir). Si se administra fosamprenavir/ritonavir una vez al día con *Simpliir®* se recomiendan 100 mg/día adicionales de ritonavir (300 mg totales). O ajustar ritonavir si se da fosamprenavir/ritonavir dos veces al día.

- Indinavir:** El indinavir disminuye su concentración en presencia de Efavirenz. Se desconoce la dosis óptima de indinavir. El aumento de la dosis de indinavir a 1000 mg c/8 horas no compensa el aumento del metabolismo de indinavir debido a Efavirenz. Vigilar la ocurrencia de reacciones adversas asociadas al Tenofovir cuando se administra indinavir junto a *Simpliir®*.

- Rilonavir/Efavirenz:** 500 mg de rilonavir c/12 hs simultáneamente con 600 mg de Efavirenz una vez a día, la asociación guardó relación con una frecuencia más alta de reacciones adversas clínicas (mareos, náuseas, parestesias) y anomalías de laboratorio (aumento de enzimas hepáticas). Se recomienda vigilancia de los enzimas hepáticos si se utiliza *Simpliir®* junto a Efavirenz.

- Saquinavir/ritonavir** junto a esta combinación: aún no hay datos combinados a *Simpliir®*. No se recomienda tampoco el uso de *Simpliir®* únicamente con saquinavir como único IP.
- Maraviroc:** sus concentraciones se modifican en función a la presencia de Efavirenz (disminuye ABC y Omea), y no con Tenofovir. Ver ficha técnica Maraviroc.

- Raltegravir:** el Efavirenz disminuye las concentraciones plasmáticas de raltegravir. No se ha evaluado la significancia clínica, por lo que puede administrarse junto a la presente combinación, sin ajuste de dosis.
- Inhibidos no nucleosídicos de transcriptasa reversa (NNRT):** podría alterar la concentración de Efavirenz. La combinación de dos NNRT no demostró ser beneficiosa.

- Medicamentos que afectan la función renal:** tener presente que la Emtricitabina y el Tenofovir son principalmente excretados por orina a través de la filtración glomerular y la secreción tubular activa. Tener presente que drogas que se eliminen por secreción tubular (como aliclofovir, *adefovir*, dipivoxil, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucosídeos y altas dosis de ANES) podrían alterar su excreción o la de los componentes de *Simpliir®*.

- Así mismo las drogas que disminuyen la función renal pueden incrementar las concentraciones de Emtricitabina y Tenofovir.
- No coadministrar *Simpliir®* con ningún otro tratamiento para VIH que contenga cualquiera de sus principios activos sólo o en asociaciones fijas con otros.
- Debido a las similitudes entre Emtricitabina y lamivudina no coadministre *Simpliir®* con otros medicamentos que contengan lamivudina solo o en asociaciones fijas.
- No coadministre *Simpliir®* con *adefovir*.
- Antivirales por Hepatitis C.
 - Boceprevir/Efavirenz: boceprevir disminuye su concentración valle al coadministrar Efavirenz, lo que disminuye el efecto terapéutico. Debe evitarse esta asociación.
 - Simeprevir/Efavirenz: NO se recomienda su uso junto con *Simpliir®* ya que disminuye el efecto de simeprevir.
- Anticoagulantes: por lo potencial interacción con Efavirenz, monitorear RN y estar alertos a ajustes de dosis de warfarina o acenocumarol al administrarla con *Simpliir®*.
- Anticonvulsivantes:
 - Carbamazepina: el Efavirenz disminuye las concentraciones de carbamazepina y viceversa. Se sugiere utilizar anticonvulsivante alternativo, o bien hacer monitoreos estrechos de sus niveles plasmáticos.
 - Fenitoina, Fenobarbital y otros sustratos de isoenzimas CYP: realizar monitorización periódica de los niveles del anticonvulsivante, ya que existe posibilidad de alteración de sus concentraciones al coadministrarlo con Efavirenz, uno de los componentes de este medicamento. Si es posible utilizar anticonvulsivo alternativo.
- Antihipertensivos:

- Sertralina junto a Efavirenz: puede disminuir las concentraciones de sertralina. Deberá considerarse ajuste de dosis, según respuesta clínica.
 - Bupropión administrado junto a Efavirenz podría disminuir las concentraciones del inhibidor de la recaptación de NA y DA, incrementando su biodisponibilidad. Deberá aumentarse la dosis de bupropión según la respuesta clínica, no superando la dosis máxima de bupropión.
- Antibióticos claritromicina administrada con Efavirenz demostró cambios en niveles plasmáticos y aparición de rash. Considerar una alternativa a claritromicina en caso de requerir un macrólido como la azitromicina.
- Antimicrobacterianos:
 - rifabutina disminuye sus concentraciones al administrarse con Efavirenz. Si se considera la presente combinación triple con rifabutina debe plantearse aumentar la dosis de rifabutina, evaluando tolerabilidad individual y respuesta virológica.
 - Rifampicina/Efavirenz: la rifampicina disminuye las concentraciones de Efavirenz. Tanto cuando se plantee administrar *Simpliir®* se podría sugerir incrementar la dosis de Efavirenz en 200 mg diarios (Total Efavirenz 800 mg/día), evaluando tolerabilidad y respuesta individual.

- Antimicóticos:
 - Itraconazol: disminuye sus concentraciones, induce CYP3A4 al administrarse junto a Efavirenz. Se debería plantear otro antimicótico.
 - Ketoconazol: podría disminuir la concentración de ketoconazol plasmático, aunque no se han hecho estudios de interacción.
 - Posaconazol/Efavirenz: disminuye sus concentraciones plasmáticas. Debe evitarse el uso concurrente de posaconazol y la presente combinación.
 - Voriconazol/Efavirenz: disminuye concentraciones de voriconazol y aumenta el Efavirenz. Dado que la presente es una combinación a dosis fijas, la dosis de Efavirenz no puede alterarse, se sugiere no administrar junto a voriconazol.
- Antimuláricos: atemiferum/lumefantrina/Efavirenz: se reducen mucho las concentraciones de los dos primeros, pudiendo reducir la eficacia antitábrica. Administrar con mucha precaución la presente combinación con estos antituberculosos.
- Anticoagulantes orales: debe utilizarse un método anticoagulante de barrera fiable además de los anticoagulantes hormonales. El Efavirenz no tuvo efecto en las concentraciones de elinistatratil; sin embargo, las concentraciones de progestágenos (norgestelomina y levonorgestral) estuvieron marcadamente disminuidos. No se observó efecto de EE/Norgestomil sobre las concentraciones de Efavirenz. Si bien no se ha estudiado la interacción entre etonogestral (implante) y Efavirenz, se ha reportado casos de fracaso anticonceptivo en mujeres expuestas a Efavirenz.
- Agentes cardiovasculares:
 - Diltiazem: el Efavirenz puede disminuir sus concentraciones y las de sus metabolitos. Ajustar dosis a respuesta clínica.
 - Verapamilo, felodipino, nifedipino, nicardipino: como son sustratos de CYP3A4 podrían verse reducidos sus concentraciones al administrarlos con Efavirenz, por lo tanto se sugiere ajustar dosis de calcio-antagonistas según respuesta clínica.

Inhibidores HMG-CoA reductasa: la atorvastatina, pravastatina y simvastatina disminuyen sus concentraciones plasmáticas en presencia de Efavirenz. Controlar los niveles de colesterol periódicamente, pudiendo requerirse ajuste de dosis.

Inmunosupresores: Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus en combinación con Efavirenz no han sido estudiados. Pero dado que podría esperarse una disminución en la expresión del inmunosupresor podría ser necesario ajustar su dosis. Monitorear durante al menos dos semanas (hasta alcanzar concentraciones estables) al inicio o interrumpir tratamiento con *Simpliir®*.

Opiáceos: Meladona con Efavirenz reduce las concentraciones de meladona, pudiendo producir signos de privación a opiáceos en pacientes consumidores de drogas. Monitorear respecto a signos de abstinencia e incrementar la dosis en caso de que sea necesario.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de la Fertilidad: Efavirenz se realizaron estudios de carcinogénesis a largo plazo con Efavirenz en ratones y ratas. Se administraron a los ratones dosis de 0,25, 75, 150 o 300 mg/kg al día durante dos años. Los incidentes de adenomas y carcinomas hepatooculares y de adenomas alveolares o bronquioloalveolares del pulmón aumentaron con respecto a los valores de referencia en las hembras. En los ratones macho no se observó algún efecto de la incidencia de tumores con respecto a los valores de referencia. En los estudios en los que los ratos recibieron Efavirenz dosis de 0,25, 50, 100 mg/kg al día durante 2 años no se observaron aumentos en la incidencia de tumores respecto a valores de referencia. La exposición sistémica (según ABC) en los ratones fue de aproximadamente 1,7 veces de los seres humanos al recibir una dosis de 600 mg/día. La exposición en ratos fue inferior a la de los seres humanos. Se desconoce el mecanismo del potencial carcinogéni Sin embargo en análisis de toxicología genética, el Efavirenz no mostró indios de actividad mutagena ni clastogénica en un gru de estudios *In vitro* e *in vivo*. Estos consistieron en análisis de mutación bacteriana de *S. Typhimurium* y *E. coli*, análisis de mutación en mamíferos en las células de ovario de hámster chino, análisis de aberración cromosómica en los linfocitos humanos de sangre periférica en células de ovario de hámster chino y análisis de micronúcleos en médula ósea de ratón *In vivo*. Dada la ausencia de actividad genotóxica del Efavirenz, se desconoce la perfirrencia para los seres humanos de las neoplasias en los ratones tratados con Efavirenz. El Efavirenz no alteró el apareamiento ni la fertilidad de ratos macho o hembra y no afectó los espermatozoides de ratos macho tratados. El rendimiento reproductivo de los crías nacidas de ratas hembra que recibieron Efavirenz no se vio afectado. Dado la rápida depuración del Efavirenz en ratos, las exposiciones sistémicas al fármaco alcanzadas en estos estudios fueron equivalentes o inferiores a las alcanzadas en los seres humanos que recibieron dosis terapéuticas de Efavirenz.

Emtricitabina:

En estudios de carcinogénesis a largo plazo no se observaron incrementos en la incidencia de tumores en ratones expuestos a dosis de hasta 750 mg/kg/día de Emtricitabina (26 veces la dosis humana de 200 mg/día) ni en ratos expuestas a dosis de hasta 600 mg/kg/día (31 veces la dosis humana) de Emtricitabina. El estudio de toxicología de Emtricitabina en humanos no fue concluyente. La Emtricitabina no resultó genotóxica en los ensayos de prueba bacteriológica de reversión (prueba de Ames), de linfomas de ratones o de micronúcleos de ratones.

No se alteró la fertilidad de ratos macho que recibieron dosis 140 veces mayores a la dosis humana ni en ratas hembras con dosis de hasta 5 veces superiores a la dosis humana. La fertilidad no se vio afectada tampoco en las crías de ratos que estuvieron expuestas intra útero y hasta la madurez sexual a dosis hasta 800 veces las correspondientes a la dosis humana recomendada de 200 mg/día. La incidencia de variaciones y malformaciones fetales no se vio incrementada en los estudios de toxicidad embrionetal llevados a cabo con Emtricitabina en exposiciones (ABC) superiores en 80 veces aproximadamente en ratones y en 120 veces aproximadamente en conejos con respecto a las exposiciones de los seres humanos expuestos a la dosis diaria recomendada.

Tenofovir Disoproxil Fumarato:

En estudios de carcinogénesis a largo plazo se observaron incrementos en la incidencia de adenomas hepáticos en ratones expuestos a dosis comparables con aprox. 16 veces la dosis humana para el tratamiento de VIH-1. No se observó este fenómeno ni otro efecto carcinogénico en ratos hembras expuestas a dosis de hasta 5 veces la dosis humana. Tenofovir fue mutagénico en el ensayo de linfoma de ratones y negativo en el test de mutación *in vitro* de Ames. Fue negativo el resultado *In vivo* del test del micronúcleo de ratón.

No se alteró la fertilidad, durante de apareamiento ni en el desarrollo embrional temprano de ratos macho que recibieron dosis equivalentes a 10 veces la dosis humana, durante los 28 días previos al apareamiento ni en ratas hembras expuestas a dichas dosis durante los 15 días previos al apareamiento y hasta el séptimo día de gestación.

Los estudios de reproducción se realizaron en ratos y conejos con dosis hasta 14 y 19 veces de los seres humanos tomando como comparación la superficie corporal y no señalaron evidencia alguna de trastornos en la fertilidad o daño al feto a causa del Tenofovir.

Combinación de Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato: 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.

Toxicología en animales:

Efavirenz: se observaron convulsiones no sostenidas en 6 de 20 monjes que recibieron Efavirenz a dosis que produjeron valores plasmáticos de ABC equivalentes a los de 13 veces la dosis humana que recibieron la dosis recomendada.
Tenofovir DF: el Tenofovir y Tenofovir DF administrados a ratos, perros y monos en estudios toxicológicos con exposiciones (según ABC) superiores o iguales a 6 veces las observadas en los seres humanos ocasionaron toxicidad ósea. En los monjes, la toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia. La osteomalacia observada en los monjes pareció ser reversible al reducir dosis o suspender el uso de Tenofovir. En las ratas y los perros la toxicidad ósea fue más modesta y reversible. Fue negativo el resultado *In vivo* del test del micronúcleo de ratón. Se observan indios de toxicidad renal en cuatro especies animales que recibieron Tenofovir y Tenofovir DF. En estos animales se observaron aumentos en la creatinina sérica BUN (nitrogeno ureico en sangre), glucosuria, proteinuria, fosfaturia y/o calciuria y disminución del fosfato sérico en diferentes grupos. Estas toxicidades se observaron en exposiciones (según el ABC) de 2 a 20 veces superiores a las observadas en los seres humanos. Se desconoce la relación de las anomalías renales, en especial la fosfaturia, con la toxicidad ósea.

Embarazo: Categoría D. Podría producirse daño fetal por Efavirenz si se administra durante el primer trimestre de embarazo. No debe administrarse *Simpliir®* a mujeres embarazadas. Las mujeres que reciben tratamiento con esta combinación fija deben evitar embarazo, utilizando métodos efectivos adecuados (en el posible combinación de método de barrera y otro método por ej. hormonal). Así mismo, debe procurarse evitar embarazo, hasta 12 semanas posteriores a la discontinuación del producto que contenga Efavirenz.

Uso en Lactancia: tanto Efavirenz, como Emtricitabina y Tenofovir se excretan por leche materna. Se desconocen los riesgos de la exposición de lactantes a esas concentraciones de fármacos. Sin embargo debe instruir a las madres con VIH-1 a no amamantar a sus niños, para disminuir el riesgo de transmisión de la enfermedad. Tampoco se recomienda la lactancia mientras estén en tratamiento antirretroviral con *Simpliir®* por desconocerse los riesgos del efecto del posaje de los drogas de lactante.

Uso en pediatría: *Simpliir®* sólo debe administrarse a pacientes pediátricos de 12 años o mayores, con un peso corporal mayor a 40 kg. Dado que se trata de una asociación a dosis fijas, no es posible realizar ajustes de dosis para pacientes menores con cada componente individual.

Uso en geriatria: en los estudios clínicos con Efavirenz, Emtricitabina o Tenofovir DF no se incluyeron un número de pacientes mayores o iguales a 65 años como para determinar si la respuesta de los pacientes de este grupo etéreo es diferente a los más jóvenes. Tener en cuenta que se trata de asociación fija, sin posibilidad de ajustes de dosis, los posibles patológicos cardíacos concomitantes, la disminución de la función renal o hepática y los tratamientos concomitantes.

Insuficiencia hepática: no se recomienda *Simpliir®* en pacientes con distorsión hepática moderada o grave, ya que no existen datos suficientes para determinar la dosis adecuada. En distorsión hepática leve pueden recibir la dosis estándar. Tener en cuenta que el Efavirenz se metaboliza por CYP450, por lo que debe monitorearse estrechamente a pacientes con distorsión hepática. Insuficiencia renal: se sugiere no indicar *Simpliir®* a pacientes con distorsión renal moderada o grave (con Clearance de creatinina menor a 50 ml/min) ya que podrían requerir ajustes de dosis de Tenofovir o Emtricitabina, imposibles de realizar con esta asociación fija.

Reacciones adversas:

Una combinación fija de Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato ha sido estudiada en ensayos clínicos, observándose reacciones adversas, en general leves, en los pacientes con los componentes de los componentes individuales. En algunos pacientes se observaron síntomas. Se reportan las siguientes reacciones adversas como las más comunes (>10%) de un estudio clínico en que pacientes con VIH-1 sin tratamiento previo recibieron la combinación fija de Efavirenz/Tenofovir DF/Emtricitabina similar a la de *Simpliir®* vs otra terapia combinada (zidovudina/lamivudina + Efavirenz; diarrea, náuseas, fatiga, cefalea, mareos, depresión, insomnio, sueños anormales y rash. Los mismos fueron consistentes a los observados en estudios previos de los componentes individuales. Otro estudio llevado a cabo con pacientes con supresión virológica estable que cambiaron su tratamiento vigente a una combinación fija similar a *Simpliir®* mostraron perfil de eventos similar a lo descrito previamente, y a lo observado con los componentes individuales.

En otros apartados (advertencias y precauciones) podrá encontrar información respecto a las siguientes reacciones adversas seleccionadas:

- Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluso mortales:** se han reportado con el uso de análogos nucleosídicos, incluido Tenofovir Disoproxil Fumarato (uno de los componentes de *Simpliir®*), en asociación con otros antirretrovirales. Podrían ser factores de riesgo lo obesidad y la exposición prolongada.
- Fallo hepático con Efavirenz:** fallo hepático, incluyendo casos de pacientes sin enfermedad hepática preexistente ni otros factores de riesgo identificables, como los indicados en las notificaciones post-comercialización, se caracterizaron a veces por un curso fulminante, que en algunos casos progresó a fríasntes o muerte.
- Infección por VIH:** Se han observado exacerbaciones graves agudas de la Hepatitis B en pacientes con infección concomitante por virus de Hepatitis B y virus de inmunodeficiencia humana 1 que suspendieron tratamiento con la asociación de Tenofovir 300 mg + Emtricitabina 200 mg.
- Síntomas psiquiátricos:** los pacientes con historial de trastornos psiquiátricos parecen tener un riesgo mayor de reacciones adversas psiquiátricas graves. En estudios clínicos con Efavirenz se notificaron depresión grave, ideación suicida, intentos de suicidio no mortales, conducta agresiva, reacciones paranoides y reacciones maníacas. En pacientes con antecedentes de utilización de drogas inyectables, antecedentes psiquiátricos y aquellos que tomaron medicación psiquiátrica fueron mayor frecuencia de aparición de estos síntomas. En la experiencia postcomercialización se reportaron suicidios, ideas delirantes, y comportamiento psicótico, aunque no puede establecerse relación de causalidad.
- Síntomas del sistema nervioso:** los síntomas del sistema nervioso son frecuentes con Efavirenz, uno de los componentes de este medicamento. En ensayos clínicos alrededor de la mitad de los pacientes presentaron este tipo de eventos: mareos, insomnio, alteración de la concentración, somnolencia, sudoración, náuseas, diarreas. Otros: ataxia, confusión, agitación, amnesia, estupeor, pensamientos anormales y despersonalización. La mayoría de intensidad leve a moderada, sólo el 2% graves y sólo el 2% de los pacientes suspendido 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 sus primeros días o cuatro semanas. Al administrar junto con los comidas pueden aparecer más frecuentemente síntomas debido a un incremento de los niveles plasmáticos de Efavirenz. La administración a la hora acostarse parece mejorar la tolerancia a estos síntomas.
- Nueva aparición o empeoramiento de la distorsión renal: *Simpliir®*** puede causar daño renal, se recomienda controlar la función renal. Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda, síndrome de Fanconi asociados al Tenofovir. Emtricitabina también se elimina por riñón. La tubulopatía renal proximal generalmente se resolvió o mejoró con la interrupción de Tenofovir Disoproxil Fumarato. Sin embargo, en algunos pacientes, el descenso del aclaramiento de creatinina no se resolvió completamente a pesar de la interrupción de Tenofovir Disoproxil Fumarato. Los pacientes en riesgo de insuficiencia renal (como los pacientes con factores de riesgo renal en el momento basal, enfermedad avanzada por VIH o en tratamiento con medicamentos nefrotóxicos concomitantes) presentan un riesgo aumentado de sufrir una recuperación incompleta de la función renal a pesar de la interrupción de Tenofovir Disoproxil Fumarato.
- Efectos óseos de Tenofovir DF:** Reducción de la densidad mineral ósea. En estudios clínicos llevados a cabo con Tenofovir (uno de los componentes de *Simpliir®*) se observó reducción de la DMO en la columna lumbar y cadera. Se notificaron además fracturas clínicamente relevantes, pero no en incidencia mayor que en el grupo control. Así mismo se reportaron aumentos significativos tanto de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo (TAL de tejido óseo, osteocalcina sérica, telopeptido C sérico y telopeptido N sérico) como de hormona paratiroidea y vitamina 1,25 vitamina D. Erupción cutánea en los ensayos clínicos con Efavirenz las erupciones cutáneas aparearon más frecuentemente síntomas de moderada a leve a moderadas que se produjeron durante los 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. Si se decide reiniciar el tratamiento con *Simpliir®* se sugiere utilizar antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados.
- Síndrome de reconstrucción inmunitaria:** en pacientes tratados con la asociación fija de Emtricitabina 200 mg + Tenofovir 300 mg se reportó una respuesta inflamatoria ante infecciones oportunistas residuales o indolentes.

También se han notificado, en el marco de la reconstrucción inmunitaria, algunos casos de trastornos autoinmunitarios como enfermedad de Graves, polimiositis, síndrome de Guillain-Barré), en tiempo variable de aparición, incluso muchos meses después de comenzar el tratamiento.

Además de las reacciones adversas mencionadas, las siguientes reacciones adversas fueron observadas en estudios clínicos llevados a cabo con Efavirenz, Emtricitabina, o Tenofovir.

- Efavirenz:** trastornos: Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas, fueron los trastornos psiquiátricos, trastornos del sistema nervioso. Reacciones adversas seleccionadas de intensidad de moderada a severa, observadas en >2% de los pacientes tratados con Efavirenz fueron: Dolor, trastornos de concentración, sueños anormales, somnolencia, anorexia, dispepsia, dolor abdominal, nerviosismo y prurito. También se reportó pancreatitis, aunque no pudo establecerse relación de causalidad. Algunos asintomáticos de amonía sérica fueron observados en un mayor número de sujetos tratados con Efavirenz 600 mg vs controles. En estudios clínicos en pacientes pediátricos (3 meses a 21 años) se presentaron similares reacciones adversas a los adultos, con una mayor incidencia de erupciones y erupciones graves.
- Emtricitabina y Tenofovir DF:** en ensayos clínicos al menos el 5% de los pacientes (con o sin tratamiento previo con antirretrovirales) tratados con Emtricitabina o Tenofovir DF con otros antirretrovirales presentaron: artralgia, aumento de los tos, dispepsia, fiebre, migraña, dolor abdominal, dolor de erupción cutánea (erupción cutánea, prurito, erupción maculopápular, urticaria, erup