

Simplir®

Efavirenz 600 mg

Emtricitabina 200 mg

Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg

Compridos recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta archivad

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, lauril sulfato de sodio, celulosa microcristalina, croscarmellose sodica, estearato de magnesio, opadry II blanco 85F28751 (*), óxido de hierro rojo. (*=Composición de Opadry II blanco 85F28751: 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 antiretrovirales, 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/propiedades

Los comprimidos recubiertos de *Simplir®* contienen una asociación a dosis fija de Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato, compues- tos que exhiben una actividad inhibitoria respecto a la transcriptasa reversa del VIH-1. Emtricitabina es un análogo sintético del nucleósido citidina. El Tenofovir Disoproxil Fumarato (Tenofovir DF) se convierte in vivo en Tenofovir, un análogo nucleosído fosforato cíclico (nucleótido) de 5'-monofostato de adenosina.

Efavirenz: El nombre químico del Efavirenz es (S)-6-cloro-4-(ciclopentilinitrilo)-1,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazino-2-ona. Su fórmula molecular es C₁₄H₉ClF₃N₂O₂. 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 humana. El Efavirenz es un polvo cristalino, de color blanco a ligeramente rosado, con una masa molecular de 315,62. Es práctic- mente no hidrosoluble (inferior a 10 mcg/ml).

Emtricitabina: El nombre químico de la Emtricitabina es 5-fluoro-1-(2R,5S)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxaotilano-5-il]citi- sina. La Emtricitabina es el enantiómero (-) de un ilo análogo de la citidina, que difiere de otros análogos de la citidina en que posee fluor en la posición 5. La Emtricitabina es un polvo cristalino color blanco a blanquizco con una solubilidad de aproximadamente 112 mg/ml en agua a 25 °C. El coeficiente de partición (logaritmo p) de la Emtricitabina es -0,43 y el valor pKa es 2,65. La fórmula molecular es C₉H₁₀FN₃O₃S y el peso molecular 247,24. Su fórmula estructural es la siguiente:

La Emtricitabina es fosforilada por enzimas celulares para formar 5'- trifostato Emtricitabina. Este último compile con el 5'-trifostato deoxicitidina, sustrato natural de la transcriptasa reversa de VIH-1, inhibiéndola y al ser incorporado al ADN viral incipiente se produce la ferminación de la cadena. El 5'-trifostato de Emtricitabina es un inhibidor débil de las polimerasas α, β y ε (alfa, beta y épsilon) del ADN de los mamíferos y de la polimerasa γ (gamma) del ADN mitocondrial.

La Emtricitabina es fosforilada por enzimas celulares para formar 5'-trifostato Emtricitabina. Este último compile con el 5'-trifostato deoxicitidina, sustrato natural de la transcriptasa reversa de VIH-1, inhibiéndola y al ser incorporado al ADN viral incipiente se produce la formación de la cadena. El 5'-trifostato de Emtricitabina es un inhibidor débil de las polimerasas α, β y ε (alfa, beta y épsilon) del ADN de los mamíferos y de la polimerasa γ (gamma) del ADN mitocondrial.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: El Tenofovir Disoproxil Fumarato es una sal de ácido fumarico del bis-isopropoxicarboniloximetiléster derivado del Tenofovir. El nombre químico de Tenofovir Disoproxil Fumarato es 9-(R)-2-[[bis[[[(isopropoxicarbonil)oxy]-ethyl]fosfinil]metoxil]propil] adenina Fumarato (1:1). Su fórmula molecular es C₁₉H₃₀N₆O₁₀P · C₄H₄O₄ y su peso molecular es 635,52. Su fórmula estructural es la siguiente:

El Tenofovir Disoproxil Fumarato es un polvo cristalino color blanco a blanquizco con una solubilidad de 13,4 mg/ml en agua a 25 °C. El coeficiente de partición (logaritmo p) del Tenofovir Disoproxil Fu- marato es 1,25 y el valor pKa es 3,75. Todos los dosis se expresan en términos de Tenofovir Disoproxil Fumarato, excepto que se especifique lo contrario.

El Tenofovir Disoproxil Fumarato es un análogo nucleosídico fosforato diéster ácidoico del monofostato de adenosina. El Tenofovir Disoproxil Fumarato requiere una hidrólisis inicial del diéster para convertirse en Tenofovir y subsiguientes fosforilaciones mediante enzimas celulares para formar el Tenofovir difostato. El Tenofovir difostato inhibe la actividad de la transcriptasa inversa del VIH-1 al competir con el sustrato natural desoxiadenosina 5'-trifostato y, luego de su incorporación al ADN, mediante la terminación de la cadena de ADN. Tenofovir difostato es un inhibidor débil de las polimerasas α y β del ADN de los mamíferos y de la polimerasa γ del ADN mitocondrial.

Actividad antiviral: Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato: En estudios de asociación en los que se evaluó la actividad antiviral en cultivos celulares de la Emtricitabina y el Efavirenz juntos, el Efavirenz y en Tenofovir juntos y la Emtricitabina y el Tenofovir juntos, se observaron efectos antivirales entre aditivos y sinérgicos.

Efavirenz: Efavirenz a concentraciones variables entre 1,7 y 25 nM inhibe la replicación de cepas no mutantes adaptadas en el laboratorio y cepas clínicas en cultivos de células entre 90-95%.(CE90-5%) en cultivos de líneas celulares linfoblastoides, leucocitos mononucleares en sangre periférica y macrófagos o monocitos. Demostró actividad aditiva al asociarse a delavirdina y nevirapina (inhibidores no nucleosídicos de TR); abacavir, didanosina, lamivudina, estovudina, zalcitabina, zidovudina (inhibidores nucleosídicos de TR), amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir (inhibidores de fusión). Por otro lado demostró actividad antivírica entre aditiva y antagonista en cultivo de células con amprenavir. El Efavirenz demostró actividad antivírica contra las cepas aisladas B clade y la mayoría de las cepas aisladas B no clade (subtipos A, AE, AG, C, D, F, G, J y N) pero tuvo una actividad antiviral reducida contra los virus del grupo O. El Efavirenz no es activo contra el VIH-2. Se ha observado actividad antiviral sinérgica de Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato en estudios en cultivos celulares en los que se evaluó la actividad antiviral de ambas drogas combinados.

Emtricitabina: su actividad antiviral fue evaluada contra cepas aisladas de VIH-1 de laboratorio y clínicas, en líneas celulares linfoblastoides, línea celular MACH-C925 y células mononucleares de sangre periférica. Los valores de concentración eficaz 50% (CE₅₀) fueron entre 0,0013 y 0,64 µM (0,0009 a 0,158 µg/ml). Se observaron efectos que varían entre aditivos y sinérgicos en estudios de asociación con inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa como abacavir, lamivudina, estovudina, zalcitabina, zidovudina; inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (delavirdina, Efavirenz, nevirapina) e inhibidores de la proteasa como amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir. La Emtricitabina presentó actividad antiviral en cultivo celular contra los subtipos del VIH-1 A, B, C, D, E, F, G y O. (CE₅₀ entre 1,6 a 5,5 µM).

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Su actividad antiviral fue evaluada contra cepas de VIH aisladas de laboratorio y clínicas, en líneas celulares linfo- blastoides, células primarias monofito-macrófagos, y linfocitos de sangre periférica. Los valores de concentración eficaz al 50% (CE₅₀) estuvieron entre 0,04 y 8,5 µM. Se observaron efectos que varraron entre aditivos y sinérgicos en estudios de asociación de Tenofovir con fármacos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa como abacavir, didanosina, lamivudina, estovudina, zalcitabina, zidovudina; inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (por ej. delavirdina, Efavirenz, nevirapina) e inhibidores de la proteasa (como por ej. amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir). El Tenofovir presentó actividad antiviral en cultivo celular contra los subtipos del VIH-1 A, B, C, D, E, F, G y O. (CE₅₀ entre 0,5 a 2,2 µM) y actividad específica de cepas contra el VIH-2 (con valores de CE₅₀ entre 1, 6 y 5,5 µM).

Resistencia: Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato: Fueron seleccionadas de cultivos celulares cepas VIH-1 con una susceptibilidad reducida a la combinación de Emtricitabina y Tenofovir. El análisis genotípico de estas cepas identificado las sustituciones M184 V/I y/o K65R en la transcriptasa inversa viral. También el Tenofovir ha seleccionado una sustitución K103N en la transcriptasa inversa del VIH-1 que produjo disminución en la sensibilidad a Tenofovir.

Emtricitabina: se han seleccionado cepas del VIH resistentes a la Emtricitabina tanto in vivo, en pacientes sin tratamiento previo, y follo al tratamiento, como in vitro.

La mutación más común detectada fue en el codón 184 del gen de la transcriptasa reversa, por la cual se sustituye la metionina por valina o isoleucina (M184 V/I)

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Se hallaron en cultivos celulares, cepas de VIH-1 con una susceptibilidad reducida al Tenofovir. Estos virus manifes- taron una sustitución K65R en la transcriptasa inversa y señalaron una reducción de 2 a 4 veces en la sensibilidad al Tenofovir. La misma mutación fue encontrada en cepas aisladas de pacientes en ensayos clínicos, ya sea con prevalencia baja, aunque variable. La sustitución de aminocidado observado con mayor frecuencia en estudios clínicos con Efavirenz es K103N (54%).

En un estudio clínico con pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, en el análisis de resistencia de todos los pacientes con fracaso virológico con- trario (>400 copias/ml de ARN de VIH-1 en semana 144) o que abandonaron prematuramente el estudio, se observó que el fármaco más frecuente de resistencia fue la resistencia genotípica al Efavirenz, predominantemente la sustitución K103N. La resistencia a Efavirenz se encontró en 13119 pacientes analizados tratados con Emtricitabina +FD Tenofovir y en 21/29 pacientes del grupo que recibió asociación de dosis fijas de zidovudina y lamivudina. Se observó la sustitución de aminocídicos M184V asociada a resistencia a Emtricitabina y lamivudina, en 2/19 de las cepas aisladas de los pacientes analizados del grupo tratado con Emtricitabina +FD Tenofovir y en 10/29 de las cepas aisladas de los pacientes del grupo zidovudina y lamivudina en asociación. En los 144 semanas del mencionado estudio, ningún paciente presentó sustitución K65R detectable en su VIH-1, según los análisis genotípicos realizados.

K103N es la sustitución de aminocídado observada con mayor frecuencia en estudios clínicos con Efavirenz es (54%), en pacientes que no respon- dieron al tratamiento con Efavirenz asociado a otros antirretrovirales se observaron una o más sustituciones de transcriptasa reversa en posiciones de aminocídicos 98, 100, 101, 103, 106, 108, 188, 190, 225, 227/230. Otras sustituciones de resistencia que se observó que aparecieron con frecuencia son L100I (87%), K101E/Q/R/(14%), V108I(11%), G190S/T/A/(7%), 225H/(8%) y M230A/(11%).

En una selección en cultivo de células aparecieron rápidamente cepas aisladas de VIH-1 con disminución de la sensibilidad al Efavirenz (aumento de >380 veces del valor de CE90). La caracterización genotípica de estos virus identifió sustituciones que produjeron sustituciones de un solo aminocí- dado L100I o V179D, sustituciones dobles L100I/V108I y sustituciones triples L100I/V179D/Y181C de la transcriptasa reversa.

Resistencia cruzada: Se ha descrito resistencia cruzada entre inhibidores no nucleosídicos de la TR, también entre ciertos inhibidores nucleosídicos. Las cepas aisladas de la clínica que se caracterizaron como resistentes al Efavirenz también fueron fenotípicamente resistentes, en el cultivo de células a delavirdina y nevirapina, en comparación con valores iniciales. Los aislados víricos clínicos, resistentes a delavirdina, nevirapina, con sustituciones asociadas a resistencia a los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (A98G, L100I, K101I, K101E/ K103NS, V106A, Y181X, Y188X, G190S, F225H, F227L, M230I) también demostraron disminución de la sensibilidad al Efavirenz, en cultivo de células. Más del 90% de las cepas aisladas resistentes a los INRT examinados en cultivo de células conservaron la sensibilidad a Efavirenz.

Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato: Se ha reconocido la resistencia cruzada entre ciertos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inver- sa (NRT). Las sustituciones M184V/I y/o K65R halladas en cultivos celulares tratados con combinación de Emtricitabina y Tenofovir también se observaron en algunas cepas aisladas de VIH-1 en pacientes que fracasaron en el tratamiento con Tenofovir en combinación, ya sea con lamivudina o Emtricitabina, o bien abacavir o didanosina. Por lo tanto, la resistencia cruzada entre estas drogas puede ocurrir en pacientes cuyo virus contiene una o ambas sustituciones de aminocídicos.

Emtricitabina: Las cepas resistentes a la Emtricitabina (M184V/I) manifestaron una resistencia cruzada con respecto a lamivudina y zalcitabina, pero conservaron la susceptibilidad en cultivos celulares con zidovudina. Tenofovir, zidovudina y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (delavirdina, Efavirenz y nevirapina). Las cepas de HIV-1 que contienen la mutación K65R seleccionadas in vivo por abacavir, dida- nosina, Tenofovir y zalcitabina, demostraron una susceptibilidad reducida a la inhibición por Emtricitabina. Los virus con mutaciones que confieren una susceptibilidad reducida a estavudina y zidovudina (M41I, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) o a didanosina (L74V) permanecieron sensibles a la Emtricitabina.

El VIH-1 que contiene la sustitución K103N asociada a la resistencia a los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa fue sensible a la Emtricitabina. Tenofovir Disoproxil Fumarato: cepas de VIH-1 aisladas de pacientes que presentaron una media de 3 sustituciones de aminocídicos de transcriptasa inversa asociadas a zidovudina (M41I, D67N,K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N) indicaron una disminución de 3,1 veces en la susceptibilidad a Tenofovir.

Sujetos cuyos virus expresan una sustitución en L74V sin resistencia asociada a zidovudina, tuvieron respuesta reducida a Tenofovir. Hay pocos datos respecto a los pacientes con respuesta reducida a Tenofovir cuyos virus expresan Y115F o Q151M o inserción T69.

Farmacocinética

Efavirenz: en pacientes infectados por VIH, luego de su administración oral, el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima (1 max) es de 3 a 5 hs, su absorción se ve incrementada por comidas ricas en grasas o hipercolesterolicas. Posee alta unión a proteínas plasmáticas (99%), mayormente a albúmina. Se metaboliza en hígado por CYP3A y 2B6 a metabolitos inactivos, puede inducir su propio metabolismo. La vida media de eliminación varia entre 52 y 76 horas tras la administración de dosis únicas, y de 40 a 55 hrs luego de la administración de varias dosis. Su excreción es fecal (16-60% mayormente como droga sin cambios) y urinaria (14 a 34% como metabolitos).

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Luego de la administración oral de Tenofovir DF, las concentraciones máximas de Tenofovir en suero se lograron después de 1,0 ± 0,4 hora. La biodisponibilidad oral del Tenofovir a partir de Tenofovir DF en pacientes en ayunas es aproximadamente del 25%. 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 mcg/mL. Aproximadamente un 70-80% de la dosis intravenosa de Tenofovir se recupera 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 los 2 horas posteriores a la dosis. Su biodisponibilidad es del 92-93%. Tiene baja unión a proteínas plasmáticas, <4%, y su unión es independiente de la concentración dentro del rango de 0,02-200 mcg/mL. Tras la administración de Emtricitabina radiomarcada, 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 diastereómeros y su 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 conoce que la administración de Efavirenz con comida rica en grasas aumenta el ABC 28% y la concentración máxima media en 79% 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 grasa) o de una comida liviana (373 kcal; 8 gramos de grasa) 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 un 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 etéreo(mayores de 65 años) no ha sido evaluada 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 tratamien- to 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 disfunción renal. La farmacocinética tanto de Emtricitabina como del Tenofovir se ven alterada en pacientes con insuficiencia renal.

En los pacientes con una depuración de creatinina menor a 50 mL/min, se vieron incrementadas la C_{max} y ABC o_{inf} 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 insuficien- cia hepática. Tampoco se ha evaluado la farmacocinética de Emtricitabina por separado en pacientes con esta condición. No obstante, la Emtricitabi- na no es metabolizada de manera significativa por los enzimas del hígado, por lo tanto el impacto de la insuficiencia hepática debiero ser limitada. Efavirenz no mostró cambios farmacocinéticos en pacientes con disfunción 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 disfunción hepática moderada o grave alteran 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. En 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. *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 ritonavira. Tampoco debe administrarse concomitantemente con otros análogos de citidina como lamivudina, debido a similitudes con Emtricitabina. No se debe administrar concomitantemente con adefovir dipivoxil.

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

Se ha visto que Efavirenz produce, in vivo, inducción de enzimas hepáticas, aumentando así la transformación de algunos fármacos que se metabo- lizan via CYP3A y CYP2B6. Así mismo in vitro se demostró que Efavirenz inhibe los isoenzimas 2C9, 2C19 del CYP con valores de Ki(entre 8,5y 7,9µM) dentro de los límites de concentraciones plasmáticas observadas con Efavirenz. También, o concentraciones muy superiores a las alcanzadas clínicamente, in vitro Efavirenz inhibe CYP2D6 y CYP1A2 (Ki e/82 y 160 µM), pero no inhibió el CYP2E1. La administración concomitante de Efavirenz con fármacos metabolizados principalmente por isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 puede alterar las concentraciones del fármaco administrado concomitantemente. Se espera que los fármacos que inducen CYP3A y CYP2B6 aumenten la depuración de Efavirenz, disminuyendo sus concentraciones plasmáticas. No se observaron interacciones clínicamente significativas entre Efavirenz, zidovudina, lamivudina, azitromicina, fluconazol, lorazepam, cetirizina 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, ritonavir) 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 drogas concomitantes con Efavirenz.

Cambio % medio de los parámetros FC de Efavirenz (90% CI) ^a							
Drago coadministrado con Efavirenz	Dosis	Dosis Efavirenz (mg)	N	C _{max}	ABC	C _{min}	C _{min}
Indinavir	800 mg c/8h x 14 días	200 mg/día x 14 días	11	---	---	---	---
Lopinavir/ritonavir ^d	400/100 mg c/12h x 9 días	600 mg/día x 9 días	11,12 ^b	---	116 (138 a 115)	116 (142 a 120)	---
Nelfinavir	750 mg c/8h x 7 días	600 mg/día x 7 días	10	112 (132 a 113) ^c	112 (135 a 118) ^c	121 (153 a 133)	---
Ritonavir	500 mg c/12h x 8 días	600 mg/día x 10 días	9	114 (14 a 126)	121 (110 a 134)	125 (17 a 146) ^d	---
Saquinavir SGC ^e	1200 mg c/8h x 10 días	600 mg/día x 10 días	13	113 (15 a 20)	112 (14 a 119)	114 (12 a 124)	---
Bocoprevir	800 mg 3 veces/día x 6 días	600 mg/día x 16 días	ND	111 (12 a 120)	120 (115 a 126)	ND	---
Simprevir	150 mg/día x 14 días	600 mg/día x 14 días	23	---	110 (115 a 115)	113 (17 a 119)	---
Clarithromicina	500 mg c/12 x 7 días	400 mg/día x 7 días	12	111 (13 a 119)	---	---	---
Itraconazol	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 (124 a 111)	---
Ritampicina	600 mg x 7 días	600 mg/día x 7 días	12	120 (111 a 128)	126 (115 a 136)	132 (115 a 146)	---
Atemleer/Lumefantrina	Atemleer 200 mg/Lumefantrina 120 mg comp. (6 dosis de 4 comp x 3 días)	600 mg/día x 28 días	12	---	117	ND	---
Atorvastatina	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	---	---	---	---
Simvastatina	40 mg/día x 4 días	600 mg/día x 15 días	14	112 (128 a 118)	---	112 (125 a 113)	---
Carbamazepina	200 mg/día x 3 días, 200 mg 2 v/día x 3 días, luego 400 mg/día x 15 días	600 mg/día x 35 días	14	121 (115 a 126)	136 (132 a 140)	147 (141 a 153)	---
Dilazepam	240 mg x 14 días	600 mg/día x 28 días	12	116 (16 a 126)	111 (15 a 118)	113 (11 a 126)	---
Sertralina	50 mg/día x 14 días	600 mg/día x 14 días	13	111 (16 a 116)	---	---	---
Voriconazol	400 mg via oral c/12h, día 1, luego 200 mg oral c/12h x 8 días	600 mg/día x 9 días	ND	138 ^a	144 ^a	ND	---
	300 mg via oral c/12h, días 2-7	300 mg/día x 7 días	ND	114 ^d (17 a 121)	---	ND	---
	400 mg via oral c/12h, días 2-7	300 mg/día x 7 días	ND	---	117 ^c (16 a 129)	ND	---

ND: no disponible

a 1: aumento; 1: disminución; ---: ausencia de efecto
b diseño de grupos paralelos; n: corresponde al Efavirenz+lopinavir/ritonavir; c correspondie al Efavirenz solo
c IC95%
d cápsulas de gelatina blanda
e no se dispone el IC95%
f en relación con la administración en estado de equilibrio de Efavirenz (600 mg 1 vez al día durante 9 días)

Cambio % medio de los parámetros FC de la droga administrada concomitantemente (IC 90%) ^a							
Drago coadministrada	Dosis	Dosis Efavirenz (mg)	N	C _{max}	ABC	C _{min}	C _{min}
Atazanavir	400 mg/día con comida liviana días 1–20	600 mg/día con comida liviana días 7–20	27	159 (149 a 167)	174 (168 a 178)	193 (190 a 195)	---

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

En pacientes con riesgo de distorción renal, como por ej. pacientes que hayan presentado eventos renales mientras recibían **adefovir**, se recomienda se les evalúe el clearance de creatinina, fosfatemia, glucosuria, y proteinuria antes del inicio del tratamiento con **Simplir®** 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 reciente de un agente nefrotóxico (como altas dosis de AINES, o múltiples AINES) con **Simplir®**. Ante la necesidad de utilización de fármacos nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos, anfotericina B, foscaemar, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidovufur, interleucina-2) se debe monitorizar semanalmente la función renal.

En pacientes HIV+, tratados con **Tenofovir**, que tienen factores de riesgo para distorción renal, se observaron casos de insuficiencia renal aguda leve o iniciar altas dosis o múltiples AINES. Algunos de estos necesitaron hospitalización y reemplazo renal. En caso de pacientes con riesgo renal, considerar alternativas de reemplazo de AINES 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 las hormonas paratiroideas 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 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 coadministración con calcio y vitamina D no se ha estudiado, dicha complementación puede resultar beneficiosa 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 otros mientras reciben Tenofovir.

Síndrome de Reconstitución Inmunológica: Se ha observado un síndrome de reconstitución inmunológica en pacientes tratados con una terapia anti-retroviral combinada, incluyendo Tenofovir. Durante la fase inicial del tratamiento antiretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmunitario responde, pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (tales como la infección Mycobacterium avium, el citomegalovirus, la neumonía Pneumocystis jirovecii o la tuberculosis), que pueden requerir una evaluación y un tratamiento más exhaustivos. También se han reportado trastornos autoinmunes como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillén 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 transcripción reversa que este esquema fue menos efectivo que otros esquemas múltiples que contienen 2 inhibidores nucleosídicos en combinación yo sea con un inhibidor no nucleosídico o con un inhibidor de la proteasa. Se reportaron en el primer grupo resistencia por sustituciones nuevas reportadas por lo tanto utilizar esquemas triples de nucleosídicos 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 **Simplir®** con otros medicamentos que contengan alguno de sus componentes como: Tenofovir, Emtricitabina, asociaciones fijas de Emtricitabina+Tenofovir como Remivir®, tampoco asociaciones en dosis fijas de élitegravir/cobistat/Emtricitabina+Tenofovir DF ni Emtricitabina/nilvirovir/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.

Como paciente infectado con VIH+, en pacientes que hayan recibido anteriormente tratamiento con antiretrovirales, con un inhibidor de proteasa, podrían al cambiar a **Simplir®** tener una reducción de la respuesta al tratamiento.

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

Transmisión de VIH: A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antiretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión. **Reacciones cutáneas:** Se ha descrito erupción de leve a moderada con los componentes individuales de **Simplir®**. La erupción asociada con el componente Efavirenz generalmente se resuelve al continuar el tratamiento. Los antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados pueden mejorar la tolerancia y acelerar la resolución de la erupción. Se ha descrito erupción grave asociada con ampollas, descamación húmeda o úlceras en menos del 1% de los pacientes tratados con Efavirenz. La incidencia de eritema multiforme o de síndrome de Stevens-Johnson fue aproximadamente de 0,1 %. Se debe suspender la administración de **Simplir®** 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 anti-retrovirales de la clase de NNRTI es limitada.No se recomienda **Simplir®** en pacientes que hayan sufrido una reacción cutánea potencialmente mortal (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson) tomando NNRTI.

Hepatotoxicidad: Se recomienda la vigilancia de las enzimas hepáticas antes y durante el tratamiento en los pacientes con enfermedad hepática sustancial, entre ellas, infección por Hepatitis B o C, en los pacientes con antecedentes marcados de las transmisiones y en los pacientes tratados con otros medicamentos asociados a toxicidad hepática. Evaluar la conveniencia 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 ("cárbora de búfaloz"), pérdida de grasa periférica y facial, aumento del tamaño del busto y aspecto "cushingoide", en pacientes que reciben terapia antiretroviral. 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 bebés VIH negativo expuestos in utero y/o post-parto a análogos de nucleósido. Nos principales acontecimientos adversos notificados son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hipercalcemia, hiperlipasemia). Estos acontecimientos son a menudo transitorios. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonia, 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 investigada una posible distorsión mitocondrial. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antiretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

- Interacciones con otros drogas** **Simplir®** 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 incremento 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 recibieron Tenofovir DF con 400mg de didanosina diariamente. Por lo tanto la administración conjunta de **Simplir®** 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 **Simplir®**, podrían incrementar la concentración de Tenofovir. Por lo tanto se deberían controlar los eventos adversos y discontinuar **Simplir®** en caso de presentar eventos adversos relacionados a Tenofovir.

No se recomienda la administración concomitante de atazanavir con **Simplir®**, ya que la coadministración de atazanavir con Efavirenz o Tenofovir DF (dos de los componentes de **Simplir®**) disminuye los concentraciones plasmáticas de atazanavir; y por otro lado el atazanavir aumenta las concentraciones de Tenofovir. No hay información suficiente para respaldar las recomendaciones de psicología combinada con **Simplir®**.

Como el Tenofovir Disoproxil Fumarato es un sustrato de los transportadores de glicoproteína p (Pgp) y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) cuando el Tenofovir es administrado en conjunto a un inhibidor de los anteriores, podría observarse un incremento en su concentración. Por otro lado esta combinación triple junto a darunavir/ritonavir podría generar una Omin subóptima 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 subyacente, o en quienes toman nefrotóxicos.

- Fosamprevir: no se han establecido las dosis adecuadas de fosamprevir y la combinación fija de Simplir (Efavirenz, Emtricitabina,Tenofovir). Si se administra fosamprevir/ritonavir una vez al día con **Simplir®** se recomiendan 100 mg/día adicionales de rítonavir (300 mg totales). O ajustar ritonavir si se da fosamprevir/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 g c/8hs 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 **Simplir®**.
- Ritonavir/Efavirenz: 500 mg de rítonavir c/12 hs simultáneamente con 600 mg de Efavirenz una vez al día, la asociación guardó relación con una frecuencia más alta de reacciones adversas clínicas (mareos, nauseas, parestesias) y anomalías de laboratorio (aumento de enzimas hepáticas). Se recomienda vigilancia de las enzimas hepáticas si se utiliza **Simplir®** junto a Efavirenz.
- Saquinavir/ritonavir junto a esta combinación: aún no hay datos combinados a **Simplir®**. No se recomienda tampoco el uso de **Simplir®** únicamente con saquinavir como único IP.
- Maraviroc: sus concentraciones se modifican en función a la presencia de Efavirenz (disminuye ABC y Cmax), 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.
- Inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa reversa (NNTR): podría alterar la concentración de Efavirenz. La combinación de dos INNTR no demostró ser beneficiosa.
- Raltegravir (inhibidor de transferencia de cadenas de integrasa) el Efavirenz disminuye las concentraciones plasmáticas del raltegravir. No se ha evaluado directamente la significancia clínica de esta interacción
- Medicamentos que afectan la función renal: tener presente que 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 aciclovir, **adefovir**, dipivoxil, **cidovufir**, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos y altas dosis de AINES) podrían alterar su excreción o la de los componentes de **Simplir®**.
- Así mismo las drogas que disminuyen la función renal pueden incrementar las concentraciones de Emtricitabina y Tenofovir.
- No coadministrar **Simplir®** 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 **Simplir®** con otros medicamentos que contengan lamivudina solo o en asociaciones fijas.
- No coadministre **Simplir®** con **adefovir**.
- Antivirales para Hepatitis C:
 - Bocoprevir/Efavirenz: bocoprevir disminuye su concentración valle al coadministrar Efavirenz, lo que disminuye el efecto terapéutico. Debe evaluarse esta asociación.
 - Simeprevir/Efavirenz: NO se recomienda su uso junto con **Simplir®** ya que disminuye el efecto de simeprevir.
- Anticoagulantes: por el potencial interacción con Efavirenz, monitorar RIN y estar atentos a ajustes de dosis de warfarina o acenocumoral al administrarlo con **Simplir®**.
- Anticonvulsivantes:
 - Carbamazepina: el Efavirenz disminuye las concentraciones de carbamazepina y viceversa. Se sugiere utilizar anticonvulsivante alternativo, o bien hacer monitores estrechos de sus niveles plasmáticos
 - Fenoloína, 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.
- Antidepresivos:
 - Sertralina junto a Efavirenz: puede disminuir las concentraciones de sertralina. Deberá considerarse ajuste de dosis, según respuesta clínica.
 - Bupropion administrado junto a Efavirenz podría disminuir las concentraciones del inhibidor de la recaptación de NA y DA, incrementando su metabolito. Deberá aumentarse la dosis de bupropion según la respuesta clínica, no superando la dosis máxima de bupropion.

- 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.

- Antimicrobicobacterianos:
 - ritabulina disminuye sus concentraciones al administrarse con Efavirenz. Si se considera la presente combinación triple con ritabulina debe planearse aumentar la dosis de ritabulina, evaluando tolerabilidad individual y respuesta virológica.
 - Ritampicina puede disminuir las concentraciones de Efavirenz, por lo tanto cuando se planea administrar **Simplir®** se podría sugerir incrementar la dosis de Efavirenz en 200mg diarios (total Efavirenz 800 mg/día), evaluando tolerabilidad y respuesta individual.
- Antitumorales:
 - Iritracozol: disminuye sus concentraciones, induce CYP3A4 al administrarse junto a Efavirenz. Se debería plantear otro antitumórico.
 - Ketoconazol , podría disminuir la concentración de ketoconazol plasmático, aunque no se han hecho estudios de interacción.
 - Posiconazol/Efavirenz: disminuyen sus concentraciones plasmáticas. Debe evitarse el uso concomitante de posiconazol y la presenta 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.

- Antimalaríacos: atemeterl/lumefantrina/Efavirenz: se reducen mucho las concentraciones de los dos primeros, pudiendo reducir la eficacia antimalárica. Administrar con mucha precaución la presente combinación con estos antimalaríacos.
- Anticonceptivos hormonales: Debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera fiable además de los anticonceptivos hormonales. El Efavirenz no tuvo efecto en las concentraciones de etinilestradiol; sin embargo, las concentraciones de progestógenos (norelgestromina y levonorgestrel) estuvieron marcadamente disminuidos. No se observó efecto de EE/Norgestrolito sobre las concentraciones de Efavirenz. Si bien no se ha estudiado la interacción entre etonogestrel (implante) y Efavirenz, se ha reportado casos de fracaso anticonceptivo en mujeres expuestas al Efavirenz.
- Agentes cardiovascularses:
 - Diltiazem: el Efavirenz puede disminuir sus concentraciones y las de sus metabolitos. Ajustar dosis a respuesta clínica.
 - Verapamilo, felodipina, nifedipino, nicardipino, que son sustratos de CYP3A4 podrían verse reducidas 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, podría requerirse ajuste de dosis.
- Imunosupresores: Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus en combinación con Efavirenz no han sido estudiado. Pero dado que podría esperarse una disminución en la exposición al inmunosupresor podría ser necesario ajustar su dosis. Monitorar durante al menos dos semanas (hasta alcanzar concentraciones estables) al iniciar o interrumpir tratamiento con **Simplir®**.
- Opíacos: Meladona con Efavirenz reduce las concentraciones de meladona, pudiendo producir signos de privación o opíacos en pacientes consumidores de drogas. Monitorar respecto a estos 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 incidencias de adenomas y carcinomas hepatocelulares y de adenomas alveolares o bronquiolares del pulmón ocurrieron con respecto a los niveles de referencia en las hembras. En los ratones macho no se observó algún aumento de la incidencia de tumores con respecto a los niveles 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 la de los seres humanos que recibieron dosis de 600 mg/día. La exposición en ratas fue inferior a la de los seres humanos. Se desconoce el mecanismo del potencial carcinogéno. Sin embargo en análisis de toxicología genética, el Efavirenz no mostró indicios de actividad mutagénica 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 in mamíferos en las células de ovario de hámster chino, análisis de aberración cromosómica en los linfocitos humanos de sangre periférica o en células de ovario de hámster chino y análisis de micronúcleos en médula ósea de ratón *in vivo*. Dado la ausencia de datos genéticos en los estudios in vivo con Efavirenz en los ratones machos y en las ratas, no se realizaron estudios de mutación en ratones. El Efavirenz no alteró el apareamiento ni la fertilidad de ratones macho o hembra y no afectó los espermatozoides de ratos macho tratados. El rendimiento reproductivo de las crías nacidas de ratas hembra que recibieron Efavirenz no se vio afectado. Dada la rápida depuración del Efavirenz en ratas, las exposiciones sistémicas al fármaco alcanzadas en estos estudios fueron equivalentes o inferiores a las alcanzadas en los seres humanos que recibieron dosis terapéuticas de Efavirenz.

Emtricitabina:

En estudios de carcinogénesis a largo plazo no se observaron incrementos en la incidencia de tumores en ratones expuestos a dosis de hasta 750mg/kg/día de Emtricitabina (26 veces la dosis humana de 200 mg/día) ni en ratas expuestas a dosis de hasta 600 mg/kg/día (31 veces la dosis terapéutica de humanos).

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 las correspondientes a la dosis humana ni en ratas hembras expuestas a dosis 60 veces superiores a los recomendados en humanos. La fertilidad no se vio afectada tampoco en las crías de ratas que estuvieron expuestas intra útero y hasta la madurez sexual a dosis hasta 60 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 embriofetal llevados a cabo con Emtricitabina en exposiciones (ABC) superiores en 60 veces aproximadamente en ratones y en 120 veces aproximadamente en conejos con respecto a las exposiciones de seres humanos según 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 mutagenicidad in vitro de Ames. Fue negativo al realizarse in vivo el test del micronúcleo de ratón.

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

Los estudios de reproducción se llevaron a cabo en ratas y conejos con dosis hasta 14 y 19 veces las de seres humanos sobre la formación 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 toxicidad 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 monos que recibieron Efavirenz a dosis que produjeron valores plasmáticos de ABC de 4 a 13 veces superiores a las de los seres humanos que recibieron la dosis recomendada. Tenofovir DF: el Tenofovir y Tenofovir DF administrados a ratas, 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 monos,la toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia. La osteomalacia observada en los monos parecía ser reversible al reducir dosis o suspender el uso de Tenofovir. En los ratos y los perros la toxicidad ósea se manifestó en forma de reducción de la densidad mineral ósea.

Se observan indicios de toxicidad renal en cuatro especies animales que recibieron Tenofovir y Tenofovir DF. En estos animales se observaron aumentos en la creatinina sérica BUN (nitrógeno ureico en sangre), glucosuria, proteinuria, fosfatemia y/o calciuria y disminución del fosfato sérico en diferentes grados. Estos 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 fosfatúria 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 **Simplir®** a mujeres embarazadas. Las mujeres que reciben tratamiento con esta combinación fija deben evitar embarazo, utilizando métodos anticonceptivos adecuados (en lo 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 antiretroviral con **Simplir®** por desconocerse los riesgos del efecto del pasaje de los drogas a los lactantes.

Uso en pediatría: **Simplir®** 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 etáreo es diferente a los más jóvenes. Tener en cuenta que se trata de asociación fija, sin posibilidad de ajustes de dosis, los posibles patologías cardiacas concomitantes, la disminución de la función renal o hepática y los tratamientos concomitantes.

En pacientes VIH+ que se administran **Simplir®** en pacientes con distorción hepática moderada o grave, ya que no existen datos suficientes para determinar la dosis adecuada. En distorción hepática leve pueden recibir la dosis estándar. Tener en cuenta que el Efavirenz se metaboliza por CYP450, por lo que debe monitorarse estrechamente a pacientes con distorción hepática.

Insuficiencia renal: se sugiere no indicar **Simplir®** a pacientes con distorción renal moderada o grave (con Clearance de creatinina menor a 50ml/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 concordantes con las observados en los ensayos previos de los componentes individuales.

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 Simplir vs otra terapia combinada (zidovudina/lamivudina + Efavirenz); diarrea, náuseas, fatiga, cefalea, mareos, depresión, insomnio, sueños anormales y rash. Los mismos fueron consistentes a las 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 Simplir 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 esleatosis, incluso mortales:** se han reportado con el uso de análogos nucleosídicos, incluido Tenofovir Disoproxil Fumarato (uno de los componentes de **Simplir®**), en asociación con otros antiretrovirales. Podrían ser factores de riesgo la 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 trasplante 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 (VIH) 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 tomaban medicación psiquiátrica tienen mayor frecuencia de aparición de estos síntomas.

En la experiencia postcomercialización se reportaron suicidios, ideas delirantes, y comportamiento psicótico, aunque no pueda establecerse relación causal.

- 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, sueños anormales, alucinaciones. Otros: dolor, confusión, agitación, amnesia, estupor, pensamientos anormales y despersonalización. La mayoría de intensidad leve a moderada, sólo el 2% graves y sólo 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 los primeros dos a cuatro semanas. Al administrar junto con las comidas podrían aparecer más frecuentemente síntomas debido a un incremento de los niveles plasmáticos de Efavirenz. La administración a la hora de acostarse parece mejorar la tolerancia a estos síntomas.

• Nueva aparición o empeoramiento de la distorción de la función 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 tras 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 del Tenofovir DF:** Reducción de la densidad mineral ósea. En estudios clínicos llevados a cabo con Tenofovir (uno de los componentes de **Simplir®**) se observó reducción de la DMO en el hueso cortical y en el hueso trabecular. También se observó una pérdida de masa ósea de mayor incidencia mayor que en el grupo control. Así mismo se reportaron aumentos significativos tanto de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo (FAL de tejido óseo, osteocalcina sérica, telopeptido C sérico y telopeptido N urinario) como de hormona paratiroidea y vitamina 1,25 vit.D.
- Erupción cutánea:** En los ensayos clínicos con Efavirenz las erupciones consistieron generalmente en erupciones cutáneas maculopapulares leves a moderadas que se produjeron durante las dos primeras semanas siguientes al inicio del tratamiento con Efavirenz. En la mayoría de los pacientes la erupción se resolvió al continuar con el tratamiento de Efavirenz en el transcurso de un mes. Si se decide reiniciar el tratamiento con **Simplir®** se sugiere utilizar antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados.

• **Síndrome de reconstitución 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 reconstitución inmunitaria, algunos casos de trastornos autoinmunitarios como enfermedad de Graves, polimiositis, síndrome de Guillain-Barre), 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. Aumentos asintomáticos de amilasa 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 fio, previo con antiretrovirales) tratados con Emtricitabina o Tenofovir DF con otros antiretrovirales presentaron: artralgia, aumento de la tos, dispepsia, fiebre, mialgia, dolor abdominal, dolor lumbar y erupciones cutáneas (erupción cutánea, prurito, erupción maculopopular, urticaria, erupción vesiculobullosa, erupción pustular y reacción alérgica). En los pacientes tratados con Emtricitabina se describieron cambios en la coloración de la piel, hiperpigmentación de palmas o plantas, generalmente leves y asintomáticas. Se desconoce su mecanismo e importancia clínica.

Pacientes pediátricos presentaron además de lo descrito para adultos anemia (7%) e hiperpigmentación (32%).

Pacientes de 12 a 18 años tratados con Tenofovir presentaron reacciones adversas coherentes con las observadas en ensayos clínicos en adultos.

Anomalías de laboratorio: las anomalías de laboratorio presentados en ensayos clínicos en pacientes que recibieron Efavirenz+Emtricitabina+Tenofovir en más del 1 % de los pacientes fueron:

- Cualquier anomalía de laboratorio ≈ grado 3: 30% vs 26%;
- Coleslero en ayunas (>240 mg/dL); 22%;
- Creatinina óseas (masc: >890 U/L) (fem: >845 U/L); 9%;
- Amilasa sérica (>175 U/L); 8%;
- Fosfatasa alcalina (>650 U/L): 1%
- AST (masc: >180 U