

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Tenofovir disoproxil fumarato/Lamivudina/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO****AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene:

Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg

Lamivudine 300 mg

Efavirenz **400 mg**

Excipientes c.s.p.

Excipientes con efectos conocidos: 218 mg de lactosa monohidrato por comprimido.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto

Comprimidos recubiertos, con forma de cápsula y de color blanco, y con "M" grabado por un lado y "TLE" por el otro.

Los comprimidos no deben dividirse.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas****AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** es una combinación de dosis fijas de efavirenz, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato.**AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** (efavirenz, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato) está indicado como tratamiento completo para la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) en adultos y pacientes pediátricos que pesen al menos 35 kg.

Deben tenerse en cuenta las directrices terapéuticas oficiales para la infección por el VIH-1 (como las de la OMS).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser prescrito por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH-1.

Previo a iniciar el tratamiento con AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, los pacientes deben ser evaluados para infección por hepatitis B.**Antes de iniciar el tratamiento, se recomienda evaluar la creatinina sérica, fósforo sérico, clearance de creatinina estimado, glucosa y proteínas en orina. Se recomienda repetir la evaluación de acuerdo a la condición clínica del paciente. También resulta adecuado monitorear la función hepática antes y durante el tratamiento.**

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Posología**

Adultos y adolescentes: la dosis recomendada de **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** es un comprimido por vía oral una vez al día.

Forma de administración

Se recomienda tragar los comprimidos de **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** enteros con agua.

Se recomienda tomar **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** con el estómago vacío, ya que los alimentos pueden aumentar la exposición al efavirenz y dar lugar a un aumento de la frecuencia de reacciones adversas (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Para mejorar la tolerabilidad del efavirenz en relación con los efectos adversos en el sistema nervioso se recomienda administrar el medicamento a la hora de acostarse (ver sección 4.8).

Se prevé que la exposición al tenofovir será aproximadamente un 35% menor tras la administración de **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** con el estómago vacío en comparación con el componente Tenofovir disoproxil fumarato individual tomado con alimentos (ver sección 5.2). En pacientes con supresión virológica, cabe prever que la importancia clínica de esta reducción sea limitada (ver sección 5.1).

Niños

No se recomienda usar **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** en niños menores de 12 años de edad **o con un peso inferior a 35 Kg** debido a la falta de datos disponibles sobre su seguridad y eficacia.

Pacientes ancianos

AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS debe administrarse con precaución en pacientes mayores (ver sección 4.4).

Ajustes posológicos

En caso de que esté indicado interrumpir el tratamiento con uno de los componentes de **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** o de que sea necesario modificar la dosis, se dispone de preparados independientes de Tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina y efavirenz. Consulte estos medicamentos en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto.

Si **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** se administra de forma concomitante con rifampicina, puede considerarse la posibilidad de administrar 400 mg/día adicionales (800 mg en total) de efavirenz (ver sección 4.5).

Disfunción renal

No se recomienda usar **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** en pacientes con disfunción renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] < 50 ml/min) **o pacientes con enfermedad renal en etapa terminal con hemodiálisis**. Los pacientes con disfunción renal moderada o grave requieren un ajuste del intervalo posológico de lamivudina y de Tenofovir disoproxil fumarato que no puede conseguirse con el comprimido **de asociación a dosis fija** (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Disfunción hepática

No se ha estudiado la farmacocinética de **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** en pacientes con disfunción hepática. Debe vigilarse estrechamente a los pacientes por si aparecen reacciones adversas, especialmente síntomas del sistema nervioso relacionados con el efavirenz (ver las secciones 4.3 y 4.4).

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Si se interrumpe el tratamiento con **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** en pacientes que presentan coinfección por el VIH y por el VHB, debe vigilarse estrechamente a estos pacientes por si aparecen signos de exacerbación de la hepatitis (ver sección 4.4).

Si se interrumpe el tratamiento con **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**, deben tenerse en cuenta la prolongada semivida del efavirenz (ver sección 5.2) y las prolongadas semividas intracelulares del Tenofovir y de la lamivudina. Debido a la variabilidad de estos parámetros entre los pacientes y a la preocupación por el desarrollo de resistencia, deben consultarse las directrices de tratamiento de la infección por el VIH, teniendo en cuenta también el motivo de la interrupción del tratamiento.

AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C) porque no hay datos suficientes para determinar si es necesario ajustar la dosis.

4.3 Contraindicaciones

AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa al tenofovir, a la lamivudina, al efavirenz o a alguno de los excipientes contenidos en la formulación.

No deben usarse preparados fitoterápicos que contengan hipérico (*Hypericum perforatum*) durante el tratamiento con **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y a la reducción de los efectos clínicos del efavirenz (ver sección 4.5).

El efavirenz disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas del voriconazol, mientras que el voriconazol aumenta también significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz. Dado que **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** es un producto de combinación de dosis fijas, la dosis de efavirenz no puede modificarse; por consiguiente, no deben administrarse de forma concomitante voriconazol y **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** (ver sección 4.5).

No debe coadministrarse con elbasvir o grazoprevir.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**Generales**

Como combinación fija, **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** no debe administrarse de forma concomitante con otros medicamentos que contengan alguno de los mismos principios activos (efavirenz, lamivudina o tenofovir disoproxil fumarato). **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** no debe administrarse de forma concomitante con otros análogos de la citidina como la emtricitabina (ver sección 4.5). **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** no debe administrarse de forma concomitante con adefovir dipivoxil.

Transmisión del VIH

No se ha demostrado que el tratamiento con **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** elimine el riesgo de transmisión de la infección por el VIH por contacto sexual o por transferencia de sangre, aunque es posible que el riesgo se reduzca. Los pacientes deben continuar tomando las precauciones adecuadas para prevenir la transmisión del VIH.

Didanosina

No se recomienda administrar de forma concomitante **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** y didanosina debido a que la exposición a la didanosina aumenta significativamente tras la administración concomitante con Tenofovir disoproxil fumarato (ver sección 4.5).

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS*****Enfermedad hepática***

No se ha investigado la seguridad ni la farmacocinética del efavirenz en pacientes con enfermedad hepática grave. Por consiguiente, **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** solamente debe usarse en este grupo de pacientes si se considera que los beneficios son superiores a los riesgos, y con un seguimiento meticuloso de la seguridad.

Toxicidad hepática

Pueden producirse elevaciones de las concentraciones de las transaminasas meses después del comienzo del tratamiento con efavirenz, y dichas elevaciones pueden ser más frecuentes en pacientes con coinfección por el VHB y/o por el VHC. Se recomienda interrumpir el tratamiento si la toxicidad hepática es sintomática o si las concentraciones de las transaminasas son > 10 veces mayores que el límite superior de la normalidad.

Se ha producido insuficiencia hepática en pacientes sin enfermedad hepática preexistente ni otros factores de riesgo identificables (ver sección 4.8). Debe considerarse la posibilidad de realizar un seguimiento de las enzimas hepáticas en los pacientes que no presenten disfunción hepática preexistente u otros factores de riesgo.

Pacientes con coinfección por el VIH y por el virus de la hepatitis B (VHB) o por el virus de la hepatitis C (VHC)

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con tratamiento antirretroviral combinado presentan un aumento del riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

Los médicos deben consultar las directrices actuales para el tratamiento de la infección por el VIH para conseguir el tratamiento óptimo de dicha infección en pacientes que presentan coinfección por el VHB.

La lamivudina y el Tenofovir disoproxil fumarato también son activos frente al VHB. Por consiguiente, la interrupción del tratamiento con **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** en pacientes que presentan coinfección por el VIH y por el VHB puede asociarse a exacerbaciones agudas intensas de la hepatitis. Los pacientes que presentan coinfección por el VIH y por el VHB que interrumpen el tratamiento con **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** deben ser objeto de una vigilancia estrecha por medio de un seguimiento tanto clínico como analítico durante al menos cuatro meses tras la interrupción del tratamiento con **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**. Si procede, puede estar justificada la reanudación del tratamiento específico contra la hepatitis B. No se recomienda interrumpir el tratamiento en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis posterior al tratamiento puede producir descompensación hepática.

Exantema

Muy habitualmente se desarrolla un exantema leve o moderado en las dos semanas siguientes al comienzo del tratamiento con efavirenz que no requiere la interrupción del tratamiento. El exantema suele desaparecer en un plazo de dos semanas. La aparición de un exantema intenso o de un eritema, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, requiere la interrupción inmediata del tratamiento (ver sección 4.8).

Efectos sobre el sistema nervioso central y efectos psiquiátricos

Los efectos secundarios sobre el sistema nervioso central y los efectos psiquiátricos son muy frecuentes después del comienzo del tratamiento con efavirenz (ver sección 4.8). Estos síntomas suelen producirse en la primera semana de tratamiento y generalmente desaparecen a las 4 semanas de tratamiento. Existe un posible efecto sumativo con el alcohol y con otras sustancias psicoactivas. Debe indicarse a los pacientes que, si presentan síntomas tales como depresión intensa, psicosis o ideas de suicidio, deben ponerse en contacto con

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

su médico o profesional sanitario inmediatamente para determinar si los beneficios superan los riesgos de continuar el tratamiento.

Función renal

El tenofovir se excreta principalmente a través de los riñones por medio de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Por tanto, el aclaramiento está disminuido en los pacientes que presentan disfunción renal. Se dispone de datos limitados sobre la seguridad y la eficacia del Tenofovir disoproxil fumarato en pacientes con disfunción renal (< 80 ml/min). En estos pacientes, **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** solamente debe utilizarse si se considera que los posibles beneficios del tratamiento superan los posibles riesgos.

En pacientes con disfunción renal moderada o grave, la semivida plasmática de la lamivudina aumenta debido a la disminución del aclaramiento. Se recomienda reducir la dosis en los pacientes que presenten un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min.

No se recomienda usar **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** en pacientes que presenten un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, ya que no pueden conseguirse reducciones adecuadas de la dosis con el comprimido combinado (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Se han descrito casos de insuficiencia renal, disfunción renal, elevación de la creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluido el síndrome de Fanconi) con el uso de Tenofovir disoproxil fumarato en la práctica clínica (ver sección 4.8). Se recomienda calcular el aclaramiento de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** y cuando esté clínicamente indicado durante el tratamiento. Debe realizarse un seguimiento sistemático del aclaramiento de creatinina calculado y del fosfato sérico en los pacientes que presenten riesgo de disfunción renal.

En los pacientes que reciban Tenofovir disoproxil fumarato debe reevaluarse la función renal en el plazo de una semana, con mediciones de las concentraciones de glucosa en sangre, potasio en sangre y glucosa en orina, si la concentración de fosfato sérico es < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o si el aclaramiento de creatinina disminuye por debajo de 50 ml/min (ver sección 4.8, tubulopatía proximal).

También debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** en pacientes en los que el aclaramiento de creatinina descienda por debajo de 50 ml/min o en los que el fosfato sérico descienda por debajo de 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

Debe evitarse el uso concomitante de **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** con un medicamento nefrotóxico (por ejemplo, aminoglucósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2). Si es inevitable el uso concomitante de Tenofovir disoproxil fumarato y fármacos nefrotóxicos, debe vigilarse semanalmente la función renal.

Efectos óseos

En un estudio clínico controlado se observaron disminuciones de la densidad mineral ósea de la columna vertebral y cambios en los biomarcadores óseos con respecto al comienzo del estudio en los dos grupos de tratamiento, pero fueron significativamente mayores en el grupo de tratamiento con Tenofovir disoproxil fumarato que en el grupo de comparación tratado con estavudina (ambos en combinación con lamivudina y efavirenz) a las 144 semanas. Las disminuciones de la densidad mineral ósea de la cadera fueron significativamente mayores en este grupo hasta 96 semanas. Sin embargo, no se observaron signos de anomalías óseas clínicamente relevantes ni un aumento del riesgo de fracturas durante 144 semanas.

El tenofovir se estudió en pacientes pediátricos con infección por el VIH-1 de 12 años de edad o más. En circunstancias normales, la densidad mineral ósea aumenta rápidamente en este grupo de edad. En este estudio, la velocidad media de ganancia de hueso fue inferior en el grupo tratado con Tenofovir en comparación con el grupo que recibió un placebo. El crecimiento esquelético (estatura) no pareció verse

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

afectado. Los marcadores de recambio óseo en los pacientes pediátricos de 12 años de edad o más tratados con Tenofovir indican un aumento del recambio óseo compatible con los efectos observados en adultos. Debido a los posibles efectos del tenofovir sobre el metabolismo óseo, **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** solamente debe utilizarse en adolescentes menores de 18 años si se considera que los beneficios superan el riesgo (ver también sección 4.8).

La tubulopatía renal proximal puede asociarse a anomalías óseas (que de forma infrecuente contribuyen a la aparición de fracturas) (ver sección 4.8). Si se sospecha la existencia de anomalías óseas, debe realizarse la consulta pertinente.

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación rara pero grave y potencialmente mortal asociada al uso de inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI). Se ha demostrado que diversos otros fármacos de este grupo causan acidosis láctica. Los datos preclínicos y clínicos indican que el riesgo de aparición de acidosis láctica, que se considera un supuesto efecto de grupo de los análogos nucleosídicos, es muy bajo para el Tenofovir disoproxil fumarato y para la lamivudina. No obstante, no puede descartarse este riesgo. La acidosis láctica puede producirse después de pocos a varios meses de tratamiento con INTI. Los pacientes con hiperlactatemia pueden estar asintomáticos o gravemente enfermos o presentar síntomas inespecíficos tales como disnea, cansancio, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Algunos de los factores de riesgo de acidosis láctica relacionada con INTI son el sexo femenino y la obesidad. Los pacientes que presenten un aumento del riesgo deben ser objeto de un seguimiento clínico estricto. No obstante, no se recomienda realizar una prueba de cribado de hiperlactatemia en pacientes asintomáticos tratados con INTI. Los pacientes sintomáticos suelen presentar concentraciones > 5 mmol/l y requerir la retirada de todos los INTI. Las concentraciones de ácido láctico > 10 mmol/l suelen constituir una urgencia médica.

Lipodistrofia y trastornos metabólicos

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado a la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por el VIH. Aunque para otros antirretrovirales se dispone de indicios considerables de esta reacción adversa, los indicios para el Tenofovir, para la lamivudina y para el efavirenz como agentes causales son débiles; de hecho, se ha demostrado que la sustitución de un análogo de la timidina (como la estavudina) por Tenofovir aumenta la grasa en las extremidades en pacientes con lipoatrofia. Se ha asociado un riesgo mayor de lipodistrofia a factores tales como una edad mayor del paciente, una duración mayor del tratamiento antirretroviral y alteraciones metabólicas relacionadas. La exploración clínica debe incluir la evaluación de los signos físicos de la redistribución de la grasa. Debe sopesarse la posibilidad de medir los niveles de glucosa en sangre y los niveles de lípidos en suero en ayunas y de administrar el tratamiento apropiado para los trastornos lipídicos (ver sección 4.8).

Disfunción mitocondrial

Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos nucleosídicos y nucleotídicos causan un grado variable de daños mitocondriales. Se han recibido informes de disfunción mitocondrial en lactantes sin infección por el VIH expuestos a análogos nucleosídicos *in utero* o después del parto. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones adversas a menudo son transitorias. Se han notificado algunos trastornos neurológicos tardíos (hipertensión, convulsiones, comportamiento anormal). Actualmente se desconoce si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Todo niño expuesto *in utero* a análogos nucleosídicos y nucleotídicos, incluso los niños sin infección por el VIH, debe ser objeto de seguimiento clínico y analítico y debe ser sometido a una investigación exhaustiva para detectar una posible disfunción mitocondrial en caso de

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

presentar signos o síntomas relevantes. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales de usar un tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Pancreatitis

El tratamiento con **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** debe detenerse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anomalías analíticas indicativas de pancreatitis (ver sección 4.8).

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral pueden continuar contrayendo infecciones oportunistas y sufriendo otras complicaciones de la infección por el VIH. Por consiguiente, los pacientes deben permanecer bajo una estricta observación clínica por médicos o profesionales sanitarios con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Síndrome de reactivación inmunitaria

En pacientes con infección por el VIH con un déficit inmunitario intenso preexistente, generalmente en las primeras semanas o meses tras el inicio del tratamiento antirretroviral combinado, puede producirse una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales (por ejemplo, retinitis por CMV, infecciones micobacterianas, neumonía por *Pneumocystis*) que puede causar trastornos clínicos graves o agravar los síntomas. Debe instaurarse el tratamiento adecuado en caso necesario.

Osteonecrosis

Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluidos el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, una inmunodepresión intensa o un índice de masa corporal más alto), se han notificado casos de osteonecrosis, en particular en pacientes con enfermedad por el VIH avanzada o con exposición a largo plazo al tratamiento antirretroviral combinado. Debe indicarse a los pacientes que consulten al médico si presentan molestias y dolor articulares, rigidez articular o dificultad para el movimiento.

Pacientes mayores

Los pacientes mayores tienen más probabilidad de presentar una función renal disminuida; por consiguiente, debe tenerse precaución al tratar con Tenofovir disoproxil fumarato a pacientes mayores (ver más adelante).

Excipientes

No deben tomar este medicamento los pacientes que presenten problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**No recomendado con otros medicamentos antirretrovirales**

AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS es un régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH-1; por lo tanto, no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1.

Interacciones relacionadas con la lamivudina

La administración concomitante con trimetoprima/sulfametoxazol produce un aumento del 40% del área bajo la curva de concentración de la lamivudina. No es necesario ajustar la dosis de **AVONZA COMPRIMIDOS**

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

RECUBIERTOS. La lamivudina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de la trimetoprima ni del sulfametoxazol.

Interacciones relacionadas con el Tenofovir Didanosina

No se recomienda administrar de forma concomitante Tenofovir disoproxil fumarato y didanosina (ver sección 4.4 y la tabla siguiente).

Medicamentos eliminados por vía renal

Dado que el Tenofovir se elimina principalmente a través de los riñones, la administración concomitante de Tenofovir disoproxil fumarato con medicamentos que reducen la función renal o que compiten por la secreción tubular activa a través de las proteínas de transporte hOAT 1, hOAT 3 o MRP 4 (como el cidofovir) puede aumentar las concentraciones séricas de Tenofovir y/o de los medicamentos administrados de forma concomitante.

Debe evitarse el uso concomitante de Tenofovir disoproxil fumarato con un medicamento nefrotóxico, como aminoglucósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2 (ver sección 4.4).

Dado que el tacrolimus puede afectar a la función renal, se recomienda una vigilancia estrecha cuando se administre de forma concomitante con Tenofovir disoproxil fumarato.

Interacciones relacionadas con el efavirenz

El efavirenz se elimina mediante metabolismo hepático, catalizado principalmente por la isoforma genéticamente polimorfa del citocromo (CYP) 450 CYP2B6, pero también por la CYP3A. Por consiguiente, los agentes que alteran la actividad de la CYP2B6 o de la CYP3A pueden alterar la concentración plasmática del efavirenz.

El efavirenz es un inductor clínicamente importante de las enzimas del citocromo P450, tales como CYP3A4; por consiguiente, pueden producirse interacciones con los medicamentos metabolizados a través de esta vía. *In vitro*, el efavirenz también inhibe las UDP-glucuronosil-transferasas, CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19. En la gran mayoría de los casos en los que el efavirenz interacciona *in vivo* con sustratos conocidos de la CYP3A, el resultado neto después de dosis múltiples es una disminución de la exposición sistémica del fármaco que interacciona con el efavirenz. Aunque el efavirenz podría actuar *in vivo* como inhibidor neto de la CYP3A4 después de las primeras dosis, no se ha demostrado que esto ocurra una vez establecida la inducción de la CYP3A4.

El efavirenz no debe administrarse de forma concomitante con terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, bepridil o derivados de la ergotamina, ya que esto podría producir una alteración de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos.

Hay información limitada sobre el potencial de una interacción farmacodinámica entre efavirenz y medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Se ha observado prolongación del intervalo QTc con el uso de efavirenz. Considere alternativas al efavirenz cuando se coadministra con un medicamento con un riesgo conocido de Torsade de Pointes.

Tabla de interacciones farmacológicas de AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

La siguiente lista de interacciones no debe considerarse completa, sino representativa de los grupos de fármacos con los que debe tenerse precaución (el aumento de la exposición se indica como «↑»; la disminución de la exposición, como «↓»; la ausencia de cambios, como «↔»).

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Fármacos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones sobre la administración concomitante
ANTIINFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
<i>Análogos nucleosídicos</i>		
Antifúngicos		
Ketoconazol (400 mg en una sola dosis; efavirenz 600 mg hasta el equilibrio estacionario) / efavirenz	Ketoconazol AUC ↓ 72%	Debe considerarse otro antifúngico o usar monitorización farmacoterapéutica si es posible.
Itraconazol (200 mg dos veces al día) / efavirenz	Itraconazol AUC en equilibrio estacionario ↓ 39%, C _{min} ↓ 44%	Debe considerarse otro antifúngico o usar monitorización farmacoterapéutica si es posible.
Posaconazol (400 mg dos veces al día/400 mg una vez al día) / efavirenz	Posaconazol AUC ↓ 50% C _{max} ↓ 45%	Debe evitarse el uso concomitante de posaconazol y efavirenz.
Fluconazol (200 mg una vez al día) / efavirenz	Sin interacciones significativas	
Voriconazol (200 mg dos veces al día) / efavirenz (600 mg)	No hay datos disponibles	No debe administrarse de forma concomitante efavirenz y voriconazol en dosis convencionales.
Voriconazol (200 mg dos veces al día) / efavirenz (400 mg una vez al día)	Voriconazol AUC _{ss} ↓ 77%; Efavirenz AUC _{ss} 44%	La reducción de la dosis de efavirenz con voriconazol en dosis convencionales da lugar a una alteración significativa de la farmacocinética de ambos fármacos, por lo que no debe usarse.
Voriconazol (400 mg dos veces al día) / efavirenz (300 mg una vez al día)	Voriconazol AUC _{ss} ↓ 7%; Efavirenz AUC _{ss} 17%; ambos en comparación con dosis convencionales de voriconazol y efavirenz (200 mg dos veces al día y 600 mg una vez al día, respectivamente)	Si se considera necesaria su administración de forma concomitante, el voriconazol debe administrarse con una pauta posológica de 400 mg dos veces al día y el efavirenz debe administrarse con una pauta posológica de 300 mg una vez al día. Debido a que esta reducción de la dosis de efavirenz no puede ajustarse con AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS deben utilizarse formulaciones alternativas de efavirenz, Tenofovir y lamivudina (ver sección 4.3).
Antibacterianos/antituberculosos		
Claritromicina (500 mg dos veces al día, dosis múltiples) / efavirenz	Claritromicina: AUC ↓ 39%; 14-OH-claritromicina: AUC ↑ 34%	No se conoce la importancia clínica de estas alteraciones en la exposición a la claritromicina, si es que la tiene. Se observó una frecuencia elevada de exantema cuando los fármacos se administraron de forma concomitante a voluntarios sanos. Debe considerarse el uso de azitromicina en su lugar, si es

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

		posible.
Azitromicina (600 mg, dosis única) / efavirenz (400 mg una vez al día)	No se ha observado ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa	No es necesario ajustar la dosis de ninguno de los fármacos
Rifampicina (600 mg una vez al día, dosis múltiples) / efavirenz	Efavirenz: AUC ↓ 26%; C _{min} ↓ 32%	Durante el tratamiento concomitante debe considerarse la posibilidad de aumentar la dosis de efavirenz de 600 mg a 800 mg una vez al día.
Rifabutina (300 mg una vez al día) / efavirenz	Rifabutina: AUC _{ss} ↓ 38%	Debe aumentarse la dosis de rifabutina en un 50% en caso de tratamiento concomitante con este fármaco
Antipalúdicos		
Atovacuona Cloroquina Mefloquina Proguanil Sulfadoxina Pirimetamina / efavirenz	No se dispone de estudios formales de interacciones. No se han evaluado de forma sistemática las interacciones farmacológicas ni la seguridad en la administración concomitante con efavirenz	<u>Considerar alternativas debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc</u>
Amodiaquina/artesunato (600/250 mg una vez al día) / efavirenz	Se terminó de forma prematura un estudio de interacciones (EFV en equilibrio estacionario) después de que los dos primeros sujetos presentaron elevaciones asintomáticas pero significativas de las enzimas hepáticas después de un ciclo de tres días de amodiaquina. Amodiaquina: AUC 114 y 302%, respectivamente	Posible aumento de la toxicidad hepática. Debe evitarse esta combinación.
Quinina / efavirenz	No se dispone de estudios formales de interacciones. La quinina es intensamente metabolizada por la CYP3A. La administración concomitante con efavirenz puede disminuir la exposición a la quinina y reducir el efecto antipalúdico.	Si es posible debe usarse un fármaco alternativo a la quinina de forma concomitante con el efavirenz.
Lumefantrina, halofantrina / efavirenz	No se dispone de estudios formales de interacciones. Estos fármacos son metabolizados por la CYP3A; por consiguiente, el tratamiento concomitante con efavirenz puede disminuir la exposición.	No se recomienda el tratamiento concomitante. <u>Considerar alternativas debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc</u>
Artemisinina y sus derivados / efavirenz	No se dispone de estudios formales de interacciones. La artemisinina y sus derivados se transforman en metabolitos activos por la acción de la CYP3A.	<u>Considerar alternativas debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc</u>

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

	El efavirenz puede disminuir la exposición. No se dispone de datos empíricos y no se conocen las posibles consecuencias clínicas.	
ANTIVIRALES CONTRA EL VHB		
Adefovir dipivoxil / Tenofovir		AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS no debe administrarse de forma concomitante con adefovir dipivoxil, ya que se prevé la falta de efecto sumativo (ver sección 4.4).
ANTIEPILEPTICOS		
Carbamazepina (400 mg una vez al día) / efavirenz	Carbamazepina: AUC _{ss} ↓ 27%, C _{min} 35% Efavirenz: AUC _{ss} ↓ 36%, C _{min} 47%	Debe evitarse la administración concomitante a menos que puedan vigilarse las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y efavirenz.
Fenitoína / efavirenz	No se dispone de estudios de interacciones. Es probable que aumente el aclaramiento de la fenitoína y del efavirenz.	Debe evitarse la administración concomitante a menos que puedan vigilarse las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y efavirenz.
Vigabatrina	Es probable que no haya una interacción significativa.	AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS y vigabatrina pueden administrarse de forma concomitante sin necesidad de ajustar la dosis.
FÁRMACOS CARDIOVASCULARES		
Antagonistas de los canales del calcio		
Diltiazem (240 mg una vez al día) / efavirenz	Diltiazem: AUC: ↓ 69% Desacetil-diltiazem: AUC: ↓ 75% N-monodesmetil-diltiazem: AUC: ↓ 37%	Se debe vigilar el efecto clínico del diltiazem y aumentar la dosis en caso necesario.
Verapamilo, felodipino, nifedipino, nicardipino / efavirenz	No se han estudiado sus interacciones. Es probable que la exposición a un antagonista de los canales del calcio disminuya si se administra de forma concomitante con efavirenz.	Se debe vigilar el efecto clínico y aumentar la dosis del antagonista de los canales del calcio en caso necesario.
FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES		
Atorvastatina (10 mg una vez al día) / efavirenz	Atorvastatina: AUC: ↓ 43% Componente activo total: AUC: ↓ 34%	Se deben vigilar periódicamente las concentraciones de colesterol y se debe aumentar la dosis de atorvastatina en caso de que la eficacia sea insuficiente.
Pravastatina (40 mg una vez al día) / efavirenz	Pravastatina: AUC: ↓ 40%	Se deben vigilar periódicamente las concentraciones de colesterol y se debe aumentar la dosis de pravastatina en caso de que la eficacia sea insuficiente.
Simvastatina (40 mg una vez al día) / efavirenz	Simvastatina: AUC: ↓ 69% Componente activo total: AUC: ↓ 60%	Se deben vigilar periódicamente las concentraciones de colesterol y se debe aumentar la dosis de simvastatina en caso de que la eficacia sea insuficiente.
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Etinilestradiol/norgestimato (0,035 mg + 0,25 mg una vez al día) / efavirenz	Sin cambios en la exposición al etinilestradiol. Levonorgestrel, AUC ↓ 83%; norelgestromina, AUC ↓ 64% (metabolitos activos).	Debe usarse un método anticonceptivo de barrera fiable además de anticonceptivos orales.
Acetato de medroxiprogesterona de liberación lenta (150 mg IM, dosis única) / efavirenz	La farmacocinética y la eficacia del acetato de medroxiprogesterona de liberación lenta no variaron con el tratamiento concomitante con efavirenz.	Debido a la escasa información disponible, debe usarse un método anticonceptivo de barrera fiable además de anticonceptivos hormonales.
Etonogestrel (implante) / efavirenz	No se han estudiado sus interacciones. Puede preverse una disminución de la exposición al etonogestrel debido a la inducción de la CYP3A por el efavirenz. Se han recibido informes esporádicos de poscomercialización de fallo de la anticoncepción con etonogestrel en pacientes expuestos al efavirenz.	Debe usarse un método anticonceptivo de barrera fiable además de anticonceptivos hormonales.
INMUNODEPRESORES		
Tacrolímús, ciclosporina, sirolímús / efavirenz	No se han estudiado formalmente sus interacciones. Puede preverse una disminución de la exposición a estos inmunodepresores cuando se administran de forma concomitante con efavirenz.	Puede ser necesario ajustar la dosis de los inmunodepresores. Se recomienda una vigilancia estrecha de las concentraciones de los inmunodepresores durante al menos 2 semanas (hasta que se alcancen las concentraciones en equilibrio estacionario) al iniciar o suspender el tratamiento con AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
OTROS FÁRMACOS		
Metadona / efavirenz	Metadona: AUC ↓ 52%	Se debe vigilar la posible aparición de síntomas de abstinencia y aumentar la dosis de metadona en caso necesario.
Buprenorfina / efavirenz	Buprenorfina: AUC ↓ 50%; norbuprenorfina: AUC ↓ 71% (metabolito activo) A pesar de estas disminuciones de la exposición, ningún paciente del estudio mostró síntomas de abstinencia.	Se debe vigilar la posible aparición de síntomas de abstinencia y aumentar la dosis de buprenorfina en caso necesario.
Warfarina / efavirenz	No se dispone de estudios de interacciones. La administración concomitante puede disminuir (y, con menor probabilidad, aumentar) la exposición a la warfarina.	Debe vigilarse el índice internacional normalizado (INR). Puede ser necesario ajustar la dosis de warfarina.
Lorazepam (2 mg, dosis única) / efavirenz	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 a ↑ 14)	No es necesario ajustar la dosis.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Midazolam, triazolam / efavirenz	No se dispone de estudios de interacciones.	Estas benzodiazepinas son metabolizadas por la CYP3A. Aunque el efavirenz es un inductor de la CYP3A <i>in vivo</i> , actúa como inhibidor <i>in vitro</i> . No se conoce el efecto de la administración concomitante en la farmacocinética del midazolam y del triazolam. Deben administrarse de forma concomitante con precaución.
Hipérico (<i>Hypericum perforatum</i>) / efavirenz	No se dispone de estudios de interacciones.	El tratamiento concomitante está contraindicado. Es probable que la administración concomitante reduzca las concentraciones de efavirenz y provoque un fracaso virológico.
Antidepresivos Bupropion Setralina	↓ bupropion ↓ sertralina	<u>El aumento en la dosis de bupropion debe estar guiado por la respuesta clínica y sin sobrepasar la dosis máxima recomendada</u> <u>El aumento en la dosis de sertralina debe estar guiado por la respuesta clínica</u>
Antivirales contra el VHC Boceprevir Elbasvir/grazoprevir Pibrentasvir/Glecaprevir Simprevir Velpatasvir/Sofosbuvir Velpatasvir/Sofosbuvir/Voxilaprevir Ledipasvir/Sofosbuvir	↓ Boceprevir ↓ Elbasvir / ↓ grazoprevir ↓ Pibrentasvir / ↓ Glecaprevir ↓ Simprevir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir ↑ Tenofovir	<u>La coadministración con AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS no está recomendada por el riesgo de pérdida de efectividad terapéutica.</u> <u>Evaluar la aparición de efectos adversos descritos para tenofovir</u>

4.6 Embarazo y lactancia**Mujeres con capacidad de procrear:**

Sobre la base de los datos obtenidos en animales, se recomienda evitar el embarazo en las mujeres tratadas con efavirenz, uno de los componentes de **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS debido a posibles efectos teratogénicos**. Debe usarse siempre un método anticonceptivo de barrera en combinación con otros métodos anticonceptivos (por ejemplo, anticonceptivos orales u otros anticonceptivos hormonales). Debido a la prolongada semivida del efavirenz, se recomienda usar métodos anticonceptivos adecuados durante 12 semanas tras la interrupción del tratamiento con efavirenz. Las mujeres con capacidad de procrear deben someterse a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Embarazo:

Los estudios de efavirenz en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluidos efectos teratogénicos considerables (ver sección 5.3). Se han notificado casos de defectos del tubo neural en niños cuyas madres presentaron exposición durante el primer trimestre. Los datos de poscomercialización disponibles (www.apregistry.com), que incluyen suficientes embarazos como para descartar un aumento de dos veces con respecto al valor basal, no demuestran un aumento del número de malformaciones en madres expuestas al

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

efavirenz ni un patrón específico de malformaciones. El efavirenz no debe usarse durante el primer trimestre del embarazo.

Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos ni indirectos del Tenofovir disoproxil fumarato con respecto al embarazo, al desarrollo fetal, al parto o al desarrollo posnatal (ver sección 5.3). En los seres humanos no se ha establecido plenamente la seguridad del Tenofovir en el embarazo. No obstante, se ha realizado un seguimiento de números suficientes de exposiciones durante el primer trimestre como para detectar al menos un aumento de dos veces del riesgo global de anomalías congénitas. No se observó un aumento de las anomalías congénitas (www.apregistry.com).

No se ha notificado un aumento del riesgo de anomalías congénitas con lamivudina (www.apregistry.com). No obstante, no puede descartarse la existencia de riesgos para el feto.

Debido a los posibles efectos teratógenos del efavirenz, **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** no debe usarse durante el primer trimestre de embarazo y solamente debe usarse durante el siguiente trimestre si se considera que los beneficios superan el riesgo.

Lactancia:

En los estudios realizados en animales se ha demostrado que el Tenofovir se excreta en la leche materna.

Efavirenz ha demostrado pasar a la leche materna humana, del mismo modo tanto lamivudina como tenofovir disoproxil fumarato también se han detectado en la leche materna humana.

Deben consultarse las recomendaciones actuales sobre el VIH y la lactancia (como las de la OMS) antes de aconsejar a las pacientes a este respecto. Las opciones preferidas pueden variar según las circunstancias locales.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, se ha notificado la aparición de mareo durante el tratamiento con efavirenz y Tenofovir disoproxil fumarato. El efavirenz también puede causar alteración de la concentración y/o somnolencia. Debe indicarse a los pacientes que, si presentan estos síntomas, deben evitar tareas potencialmente peligrosas tales como conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en ensayos clínicos controlados durante el tratamiento de la infección por el VIH-1 con efavirenz, lamivudina y/o tenofovir disoproxil fumarato.

Las reacciones adversas que se consideran al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento se presentan a continuación en función del sistema corporal, la clase de órgano y la frecuencia absoluta. Según la frecuencia se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) o muy raras ($\leq 1/10.000$). Además, se presentan las reacciones adversas identificadas durante el uso posterior a la aprobación (categoría de frecuencia: "no conocida"). Dado que son notificadas de forma voluntaria por una población de tamaño desconocido, no es posible estimar la frecuencia. Estas reacciones adversas se han incluido por su posible conexión causal con los componentes activos de **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** teniendo en cuenta también su gravedad y el número de informes.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: aumento de la concentración en ayunas de triglicéridos, colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de alta y baja densidad, hipofosfatemia.

Raros: acidosis láctica.

Frecuencia no conocida: lipodistrofia, hipopotasemia.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Poco frecuentes: neutropenia, anemia, trombocitopenia.

Muy raros: aplasia eritrocitaria pura.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: tos, síntomas nasales.

Muy raros: disnea.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareo.

Frecuentes: sueños anormales, alteración de la atención, cefalea, insomnio, somnolencia.

Poco frecuentes: agitación, amnesia, ataxia, coordinación anormal, estado confusional, convulsiones, pensamiento anormal.

Muy raros: neuropatía periférica (parestesia).

Frecuencia no conocida: temblor.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: ansiedad y depresión.

Poco frecuentes: labilidad afectiva, agresividad, euforia, alucinaciones, manía, paranoia, intento de suicidio, ideas de suicidio.

Frecuencia no conocida: neurosis, suicidio consumado.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: elevación de las enzimas hepáticas.

Poco frecuentes: hepatitis aguda.

Frecuencia no conocida: insuficiencia hepática, esteatosis hepática.

Trastornos renales y urinarios:

Raros: insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, tubulopatía renal proximal (incluido el síndrome de Fanconi), elevación de la creatinina sérica.

Muy raros: necrosis tubular aguda.

Frecuencia no conocida: nefritis (incluida la nefritis intersticial aguda), diabetes insípida nefrogénica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: exantema.

Frecuentes: prurito, alopecia.

Poco frecuentes: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson.

Frecuencia no conocida: dermatitis fotoalérgica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: artralgia, mialgia.

Frecuencia no conocida: rabdomiólisis, osteomalacia (se manifiesta por dolor óseo y con poca frecuencia contribuye a la aparición de fracturas), debilidad muscular, miopatía, osteonecrosis (ver sección 4.4)

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Poco frecuentes: ginecomastia.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: vértigo.

Frecuencia no conocida: acúfenos.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos.

Frecuentes: dolor abdominal, flatulencia.

Poco frecuentes: pancreatitis aguda.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: cansancio, malestar general, fiebre.

Frecuencia no conocida: síndrome de reconstitución inmunitaria (ver sección 4.4), sofoco.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas**Tubulopatía renal**

Las siguientes reacciones adversas, recogidas bajo los encabezados de sistemas corporales anteriormente indicados, pueden producirse como consecuencia de una tubulopatía renal proximal causada por el Tenofovir disoproxil fumarato: rabdomiólisis, osteomalacia (que se manifiesta por dolor óseo y con poca frecuencia contribuye a la aparición de fracturas), hipopotasemia, debilidad muscular, miopatía e hipofosfatemia. Estas reacciones adversas no se consideran causalmente relacionadas con **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** en ausencia de tubulopatía renal proximal.

Síntomas relacionados con el sistema nervioso

Los síntomas relacionados con el sistema nervioso son frecuentes con el efavirenz, uno de los componentes de **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**. En estudios clínicos controlados del efavirenz, experimentó síntomas relacionados con el sistema nervioso de intensidad moderada o intensa el 19% (intensos, 2%) de los pacientes, y el 2% de los pacientes interrumpió el tratamiento a causa de esos síntomas. Suelen aparecer durante los primeros uno o dos días de tratamiento con efavirenz y generalmente se resuelven después de las primeras dos a cuatro semanas. Pueden producirse con mayor frecuencia cuando **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** se toma con las comidas, posiblemente debido al aumento de las concentraciones plasmáticas de efavirenz (ver sección 5.2). La administración a la hora de acostarse parece mejorar la tolerabilidad de estos síntomas (ver sección 4.2).

Efectos óseos del Tenofovir en adolescentes

El efecto del Tenofovir en la masa ósea en pacientes que están en fase de crecimiento es una preocupación teórica específica en relación con la seguridad. La valoración de las reacciones adversas se basa en un ensayo aleatorizado en 87 sujetos pediátricos con infección por el VIH-1 (entre 12 y < 18 años de edad) que recibieron tratamiento con Tenofovir (N = 45) o un placebo (N = 42) en combinación con otros antirretrovirales durante

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

48 semanas. Los efectos óseos observados en sujetos pediátricos de 12 años de edad o más, tales como el aumento del recambio óseo, coincidían con los observados en ensayos clínicos en adultos (*ver sección 4.4*).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis debe vigilarse en los pacientes la posible aparición de reacciones adversas (ver las secciones 4.8 y 5.3) y debe administrarse el tratamiento de soporte habitual en caso necesario.

Algunos pacientes que han tomado accidentalmente efavirenz en dosis de 600 mg dos veces al día han notificado un aumento de los síntomas relacionados con el sistema nervioso. Un paciente presentó contracciones musculares involuntarias. Puede administrarse carbón activado para facilitar la eliminación del efavirenz no absorbido. No existe ningún antídoto específico para la sobredosis de efavirenz. Dado que efavirenz presenta una elevada unión a proteínas, es improbable que la diálisis elimine una cantidad suficiente del fármaco de la sangre.

El Tenofovir puede eliminarse por hemodiálisis; la mediana del aclaramiento del Tenofovir por hemodiálisis es de 134 ml/min. No se ha estudiado la eliminación del Tenofovir por diálisis peritoneal.

Debido a que se eliminó una cantidad insignificante de lamivudina mediante hemodiálisis (4 horas), diálisis peritoneal ambulatoria continua y diálisis peritoneal automática, no se sabe si la hemodiálisis continua proporcionaría un beneficio clínico en caso de sobredosis de lamivudina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para el tratamiento de las infecciones por el VIH, combinaciones, código ATC: J05AR11

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos:

El efavirenz es un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (INNTI) del VIH-1. El efavirenz se une directamente a la transcriptasa inversa y bloquea las actividades de la DNA-polimerasa dependientes del RNA y dependientes del DNA al inducir un cambio de conformación que causa una alteración del sitio catalítico de la enzima. La actividad del efavirenz no compete con el molde o los nucleósidos trifosfato. El efavirenz no inhibe la transcriptasa inversa del VIH-2 ni las DNA-polimerasas eucariotas (como las DNA-polimerasas humanas α , β , γ o δ).

La lamivudina, el enantiómero negativo de la 2'-desoxi-3'-tiacitidina, es un análogo didesoxinucleosídico. El Tenofovir disoproxil fumarato se convierte *in vivo* en Tenofovir, un análogo de nucleósidos monofosfato (nucleótidos) de la adenosina monofosfato.

La lamivudina y el Tenofovir son fosforilados por enzimas celulares para formar lamivudina trifosfato y Tenofovir difosfato, respectivamente. La lamivudina trifosfato y el Tenofovir difosfato inhiben de forma competitiva la transcriptasa inversa del VIH-1, dando lugar a la terminación de la cadena de DNA. Ambas sustancias son activas contra el VIH-1 y contra el VIH-2, así como contra el virus de la hepatitis B.

Resistencia:

En una gran proporción de pacientes que experimentan fracaso virológico durante el tratamiento con efavirenz se desarrolla resistencia al efavirenz. Las principales mutaciones que tienen lugar son K103N, G190S/A/E e Y188L; una sola de estas mutaciones es suficiente para causar resistencia de alto grado. La resistencia cruzada entre el efavirenz y la nevirapina o la delavirdina es intensa; por consiguiente, es probable que los pacientes que han experimentado fracaso virológico con cualquiera de estos fármacos tengan virus no sensibles al

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

efavirenz, y viceversa. Con un número acumulativo de mutaciones relacionadas con los INNTI, la sensibilidad a la etravirina también se verá afectada.

Debido a la prolongada semivida del efavirenz, puede producirse un período de monoterapia funcional con efavirenz después de la interrupción de un tratamiento antirretroviral eficaz que contenga efavirenz. Esto puede causar una resistencia significativa y afectar a la eficacia de un futuro tratamiento con efavirenz, nevirapina o delavirdina (ver sección 4.4).

En muchos casos en los que falla un tratamiento combinado que contiene lamivudina se produce la selección de la mutación M184V en una etapa temprana. La mutación M184V causa resistencia de alto nivel a la lamivudina (reducción de la sensibilidad por un factor > 300). El virus con la mutación M184V se replica peor que el virus de tipo salvaje (natural). La mutación M184V causa resistencia de alto nivel a la lamivudina (reducción de la sensibilidad por un factor > 300).

Los datos *in vitro* indican que el mantenimiento de la lamivudina en el tratamiento antirretroviral combinado a pesar de la aparición de la mutación M184V podría proporcionar una actividad antirretroviral residual (probablemente mediante la alteración de la capacidad replicativa del virus). No se ha determinado la importancia clínica de estos resultados.

La resistencia cruzada que confiere la mutación M184V está limitada en el grupo de antirretrovirales de los inhibidores de nucleósidos/nucleótidos. La mutación M184V confiere resistencia cruzada frente a la emtricitabina. La zidovudina y la estavudina mantienen sus actividades antirretrovirales frente al VIH-1 resistente a la lamivudina.

El abacavir mantiene sus actividades antirretrovirales frente al VIH-1 resistente a la lamivudina que solamente presenta la mutación M184V. El virus con la mutación M184V muestra una reducción < 4 veces en la sensibilidad a la didanosina; no se conoce la importancia clínica de este hecho.

Cuando se cultiva el VIH-1 en presencia de concentraciones crecientes de Tenofovir se produce la selección *in vitro* de la mutación K65R. Esta mutación también puede aparecer *in vivo* en caso de fracaso virológico de un tratamiento combinado que contiene Tenofovir. La mutación K65R reduce la sensibilidad al Tenofovir *in vitro* aproximadamente por un factor de 2, y se ha asociado a una falta de respuesta a los tratamientos combinados que contienen Tenofovir.

Estudios clínicos realizados en pacientes tratados previamente han evaluado la actividad anti-VIH del Tenofovir frente a cepas del VIH-1 con mutaciones asociadas a análogos de la timidina (TAM), que no son objeto de selección por el Tenofovir. Los pacientes en los que el VIH expresaba 3 o más TAM que incluían las mutaciones M41L o L210W mostraron una reducción de la respuesta al Tenofovir.

Eficacia clínica

Cuando se combinó Tenofovir disoproxil fumarato y lamivudina con efavirenz en pacientes con infección por el VIH-1 no tratados previamente, la proporción de pacientes (población por intención de tratar) con una concentración de RNA del VIH < 50 copias/ml fue del 76,3% y del 67,8% a las 48 y a las 144 semanas, respectivamente.

No se han realizado estudios específicos con la combinación Tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina y efavirenz en adolescentes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas**Efavirenz****Absorción y biodisponibilidad**

La biodisponibilidad es del 40% al 45% sin alimentos. Los alimentos aumentan la absorción de manera significativa. El tiempo transcurrido hasta las concentraciones plasmáticas máximas (3-5 h) no cambió tras la

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

administración de dosis múltiples, y las concentraciones en equilibrio estacionario se alcanzaron en un plazo de 6-7 días.

Tras la administración de una dosis única de un comprimido de Efavirenz/Lamivudina/Tenofovir disoproxil fumarato 600 mg/300 mg/300 mg comprimidos en voluntarios sanos, la media (\pm SD) de la C_{max} del efavirenz fue de 2.689 (\pm 785) ng/ml y el valor correspondiente del AUC_{0-72h} fue de 64.850 (\pm 21.728) ng·h/ml. La media del t_{max} del efavirenz fue de 4,28 (\pm 1,61) horas.

Distribución

El efavirenz presenta una elevada unión (más del 99%) a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente a la albúmina. En pacientes con infección por el VIH-1 que recibieron efavirenz en dosis de 200 a 600 mg una vez al día durante al menos un mes, se alcanzaron concentraciones medias en el líquido cefalorraquídeo del 0,69% de la concentración plasmática correspondiente. Esta proporción es aproximadamente 3 veces mayor que la fracción no unida a proteínas (libre) del efavirenz en el plasma.

Metabolismo

El efavirenz es metabolizado principalmente por el sistema del citocromo P450 para dar lugar a la formación de metabolitos hidroxilados. Estos metabolitos son básicamente inactivos frente al VIH-1. Estudios *in vitro*, respaldados por observaciones *in vivo*, indican que la CYP3A4 y la CYP2B6 son las principales isoenzimas responsables del metabolismo del efavirenz. Se ha demostrado que el efavirenz induce las enzimas del citocromo P450, lo cual da lugar a la inducción de su propio metabolismo.

Eliminación

El efavirenz tiene una semivida terminal relativamente larga de 17 a 154 horas después de dosis únicas y de 40 a 55 horas después de dosis múltiples. En personas que presentan ciertos genotipos mutantes de la CYP2B6 (por ejemplo, el genotipo T/T en G516T), la semivida terminal puede prolongarse de manera sustancial, y la exposición al fármaco puede ser mayor. Estos genotipos son especialmente frecuentes en las personas africanas y afroamericanas. En pacientes con disfunción hepática se han notificado un aclaramiento menor del efavirenz y exposiciones más altas al fármaco.

Se recuperó en la orina aproximadamente el 14-34% de una dosis radiomarcada de efavirenz, y menos del 1% de la dosis se excretó en la orina sin transformar.

Lamivudina**Absorción y biodisponibilidad**

La lamivudina se absorbe de forma rápida tras su administración oral. La biodisponibilidad es del 80% al 85%. Después de la administración de una dosis única de un comprimido de **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** en voluntarios sanos, la media (\pm SD) de la C_{max} de la lamivudina fue de 2.483 (\pm 706) ng/ml y el valor correspondiente del AUC fue de 13.457 (\pm 3.717) ng·h/ml. La media (\pm SD) del t_{max} de la lamivudina fue de 1,92 (\pm 0,93) horas. La administración concomitante de lamivudina con alimentos causa un retraso del t_{max} y una C_{max} más baja (disminución del 47%). Sin embargo, el grado de absorción de la lamivudina (basado en el AUC) no varía.

Distribución

Los estudios de lamivudina por vía intravenosa mostraron que el volumen de distribución aparente medio es de 1,3 l/kg. La lamivudina muestra una farmacocinética lineal en el intervalo posológico terapéutico y presenta una unión limitada a la proteína plasmática principal, la albúmina (< 36% de albúmina sérica *in vitro*).

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Metabolismo**

El metabolismo de la lamivudina es una vía menor de eliminación. La lamivudina se elimina principalmente sin transformar mediante excreción renal. La probabilidad de interacciones farmacológicas metabólicas con la lamivudina es baja debido al pequeño grado de metabolismo hepático (5-10%) y a la baja unión a las proteínas plasmáticas.

Eliminación

La semivida de eliminación observada de la lamivudina es de 5 a 7 horas. Se ha calculado que la semivida del trifosfato de lamivudina intracelular es de aproximadamente 22 horas. El aclaramiento sistémico medio de la lamivudina es de aproximadamente 0,32 l/h por kilogramo, con un aclaramiento predominantemente renal (> 70%) que incluye la secreción tubular a través del sistema de transporte de cationes orgánicos.

Poblaciones especiales

Disfunción renal: los estudios en pacientes con disfunción renal muestran que la disfunción renal afecta a la eliminación de la lamivudina. Se recomienda reducir la dosis en los pacientes que presenten un aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min (ver sección 4.2).

Tenofovir disoproxil fumarato

El Tenofovir disoproxil fumarato es un profármaco éster hidrosoluble, que se convierte rápidamente *in vivo* en Tenofovir y formaldehído. El Tenofovir se convierte en el interior de la célula en monofosfato de Tenofovir y en el componente activo, difosfato de Tenofovir.

Absorción

Tras la administración oral de Tenofovir disoproxil fumarato a pacientes con infección por el VIH, el Tenofovir disoproxil fumarato se absorbe rápidamente y se convierte en Tenofovir. La biodisponibilidad oral del Tenofovir a partir de Tenofovir disoproxil fumarato en pacientes en ayunas fue de aproximadamente el 25%.

La administración de Tenofovir disoproxil fumarato con una comida rica en grasas aumentó la biodisponibilidad oral, con un aumento del AUC del Tenofovir de aproximadamente el 40% y un aumento de la C_{max} de aproximadamente el 14%.

Después de la administración de una dosis única de un comprimido de **AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS** en voluntarios sanos, la media (\pm SD) de la C_{max} del Tenofovir fue de 277 (\pm 79) ng/ml y el valor correspondiente del AUC fue de 2.358 (\pm 627) ng·h/ml. La media (\pm SD) del t_{max} del Tenofovir fue de 1,17 (\pm 0,57) horas.

Distribución

Tras la administración intravenosa, se calculó que el volumen de distribución en equilibrio estacionario del Tenofovir fue de aproximadamente 800 ml/kg. La unión *in vitro* del Tenofovir a proteínas plasmáticas o séricas fue inferior al 0,7% y al 7,2%, respectivamente, en el intervalo de concentraciones de Tenofovir de 0,01 a 25 μ g/ml.

Eliminación

El Tenofovir se excreta principalmente a través del riñón, tanto por filtración como por un sistema de transporte tubular activo, excretándose aproximadamente el 70-80% de la dosis sin transformar en la orina tras la administración intravenosa. Se ha calculado que el aclaramiento total es de aproximadamente 230 ml/h por kilogramo (aproximadamente 300 ml/min). Se ha calculado que el aclaramiento renal es de aproximadamente 160 ml/h por kilogramo (aproximadamente 210 ml/min), superior al índice de filtración

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

glomerular. Esto indica que la secreción tubular activa es una parte importante de la eliminación del Tenofovir. Tras la administración oral, la semivida terminal del Tenofovir es de aproximadamente 12 a 18 horas.

Los estudios realizados han determinado que la vía de la secreción tubular activa del Tenofovir es la entrada en las células del túbulo proximal por los transportadores de aniones orgánicos humanos (hOAT) de tipos 1 y 3 y la salida a la orina por la proteína multifarmacorresistente de tipo 4 (MRP 4). Estudios *in vitro* han determinado que ni el Tenofovir disoproxil fumarato ni el Tenofovir son sustratos de las enzimas CYP450.

Edad y sexo

Datos limitados sobre la farmacocinética del Tenofovir en las mujeres indican la ausencia de un efecto importante relacionado con el sexo. La exposición al Tenofovir alcanzada en pacientes adolescentes que recibieron dosis diarias orales de Tenofovir de 300 mg fue similar a la alcanzada en adultos que recibieron dosis una vez al día de Tenofovir de 300 mg.

No se han realizado estudios farmacocinéticos en niños ni en personas mayores (de más de 65 años). No se ha estudiado específicamente la farmacocinética en diferentes grupos étnicos.

Disfunción renal

Se determinaron los parámetros farmacocinéticos del Tenofovir tras la administración de una dosis única de Tenofovir disoproxil fumarato de 300 mg a 40 pacientes sin infección por el VIH y sin infección por el VHB que presentaban diversos grados de disfunción renal, definida en relación con el aclaramiento de creatinina (CrCl) basal (función renal normal si CrCl > 80 ml/min; disfunción leve si CrCl = 50-79 ml/min; disfunción moderada si CrCl = 30-49 ml/min; y disfunción grave si CrCl = 10-29 ml/min). En comparación con los pacientes que presentaban una función renal normal, la exposición media (%CV) al Tenofovir aumentó de 2.185 (12%) ng·h/ml en los sujetos con un CrCl > 80 ml/min a 3.064 (30%) ng·h/ml, 6.009 (42%) ng·h/ml y 15.985 (45%) ng·h/ml, respectivamente, en los pacientes que presentaban disfunción renal leve, moderada y grave. Las recomendaciones posológicas en pacientes con disfunción renal, con un intervalo de administración aumentado, se prevé que den lugar a concentraciones plasmáticas máximas más altas y a valores de C_{min} más bajos en pacientes con disfunción renal en comparación con los pacientes que presentan una función renal normal. No se conocen las implicaciones clínicas de este hecho.

En pacientes con insuficiencia renal terminal (CrCl < 10 ml/min) que requerían hemodiálisis, las concentraciones de Tenofovir entre diálisis aumentaron sustancialmente durante 48 horas, alcanzándose una C_{max} media de 1.032 ng/ml y una AUC_{0-48h} media de 42.857 ng·h/ml. Se recomienda modificar el intervalo de administración del Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min o en pacientes que ya padezcan insuficiencia renal terminal y requieran diálisis (ver sección 4.2).

No se ha estudiado la farmacocinética del Tenofovir en pacientes no tratados con hemodiálisis que presenten un aclaramiento de creatinina < 10 ml/min ni en pacientes con insuficiencia renal terminal tratados con diálisis peritoneal o con otras formas de diálisis.

Disfunción hepática

Se administró una dosis única de 300 mg de Tenofovir disoproxil fumarato a pacientes sin infección por el VIH y sin infección por el VHB que presentaban diversos grados de disfunción hepática definida conforme a la clasificación de Child-Pugh/Turcotte (CPT). Los parámetros farmacocinéticos del Tenofovir no variaron de forma sustancial en los sujetos que presentaban disfunción hepática, lo cual indica que no es necesario ajustar la dosis en estos sujetos. La media (%CV) de la C_{max} y del $AUC_{0-\infty}$ del Tenofovir fue de 223 (34,8%) ng/ml y de 2.050 (50,8%) ng·h/ml, respectivamente, en los sujetos normales en comparación con 289 (46,0%) ng/ml y 2,31X (43,5%) ng·h/ml en los sujetos con disfunción hepática moderada y con 305 (24,8%) ng/ml y 2.740 (44,0%) ng·h/ml en los sujetos con disfunción hepática grave.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Farmacocinética intracelular**

El difosfato de Tenofovir tiene una semivida intracelular de 10 horas en las células mononucleares en sangre periférica activadas y de 50 horas en las células mononucleares en sangre periférica en reposo.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad***Efavirenz***

Los datos preclínicos no revelaron un peligro especial para los seres humanos distinto de los observados en estudios clínicos teniendo en cuenta los estudios convencionales realizados de seguridad, farmacología, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad. En estudios de toxicidad para la reproducción, se observaron malformaciones en 3 de 20 fetos/recién nacidos de macacos de Java tratados con efavirenz que recibieron dosis que produjeron concentraciones plasmáticas de efavirenz similares a las observadas en los seres humanos. Los estudios de carcinogenicidad mostraron un aumento de la incidencia de tumores hepáticos y pulmonares en ratones hembras, pero no en ratones machos.

Lamivudina

La administración de lamivudina en estudios de toxicidad en animales en dosis altas no se asoció a ninguna toxicidad de órganos importantes. La lamivudina no fue mutagénica en ensayos bacterianos, pero mostró actividad en un ensayo citogenético *in vitro* y en el ensayo del linfoma de ratón. La lamivudina no fue genotóxica *in vitro* en dosis que produjeron concentraciones plasmáticas unas 40-50 veces mayores que las concentraciones plasmáticas clínicas previstas. Debido a que la actividad mutagénica *in vitro* de la lamivudina no pudo confirmarse en ensayos *in vivo*, se llega a la conclusión de que la lamivudina no debería representar un peligro genotóxico para los pacientes que reciban tratamiento.

Los resultados de los estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas y ratones no mostraron un potencial carcinogénico relevante para el ser humano.

Tenofovir

Los estudios preclínicos realizados en ratas, perros y monos revelaron efectos sobre órganos diana en el tracto gastrointestinal, los riñones y el hueso, así como una disminución de la concentración sérica de fosfato. La toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia (monos) y como una reducción de la densidad mineral ósea (ratas y perros). Los resultados de los estudios realizados en ratas y en monos indicaron que existía una disminución relacionada con la sustancia en la absorción intestinal de fosfato con una posible reducción secundaria de la densidad mineral ósea. Sin embargo, no pudo extraerse ninguna conclusión sobre los mecanismos que subyacen a estas reacciones adversas.

Se realizaron estudios sobre la reproducción en ratas y conejos. No se observó ningún efecto sobre los parámetros de apareamiento o fertilidad ni sobre ningún parámetro relacionado con el embarazo o con el feto. No se observaron alteraciones fetales manifiestas de los tejidos blandos o esqueléticos. El Tenofovir disoproxil fumarato redujo el índice de viabilidad y el peso de las crías en estudios de toxicidad periposnatal.

Los estudios de genotoxicidad han mostrado que el Tenofovir disoproxil fumarato fue negativo en el ensayo de micronúcleos de médula ósea de ratón *in vivo* pero positivo para la inducción de mutaciones directas en el ensayo de células de linfoma de ratón L5178Y *in vitro* en presencia o en ausencia de activación metabólica por S9. El Tenofovir disoproxil fumarato fue positivo en el ensayo de Ames (cepa TA 1535) en dos de tres estudios, una vez en presencia de la mezcla S9 (aumento de 6,2 a 6,8 veces) y una vez sin la mezcla S9. El Tenofovir disoproxil fumarato también fue débilmente positivo en un ensayo de síntesis de DNA no programada *in vivo/in vitro* en hepatocitos primarios de rata.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

El Tenofovir disoproxil fumarato no mostró ningún potencial carcinógeno en un estudio de carcinogenicidad oral a largo plazo en ratas. Un estudio de carcinogenicidad oral a largo plazo en ratones mostró una incidencia baja de tumores duodenales, que se consideraron probablemente relacionados con concentraciones locales altas de Tenofovir disoproxil fumarato en el tracto gastrointestinal en una dosis de 600 mg/kg al día. Aunque no está claro el mecanismo de formación de tumores, es improbable que los hallazgos tengan relevancia para el ser humano.

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, hidroxipropil-celulosa, laurilsulfato de sodio, lactosa monohidrato, estearato de magnesio y **óxido de hierro amarillo**.

Recubrimiento: **polivinil** alcohol, dióxido de titanio **macrogol 4000 y talco**.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

~~24~~ **36** meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar en el envase original. Proteger de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartulina o cartón, impreso o etiquetado, que contiene frasco de PEAD, opaco, rotulado, con tapa de polipropileno con desecante.

Tamaño del envase: **X** comprimidos.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación y eliminación

Ninguna especial.

Referencias bibliográficas**Fuentes de referencia general para esta Ficha Técnica:**

Fichas técnicas aprobadas por la FDA de Estados Unidos para NDA 208255, SYMFI LO, disponibles en:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208255s000lbl.pdf

Ficha Técnica europea de Sustiva, disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/000249/WC500058311.pdf

Ficha Técnica europea de Viread, disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000419/WC500051737.pdf

Viread, US prescribing information, available at: www.gilead.com/pdf/viread_pi.pdf

Ficha Técnica europea de Epivir, disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000107/WC500027572.pdf

WHO: Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Available at:

http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf

Further references relevant to sections of the SmPC include:**Sección 4,5**

van Leth et al Lancet. 2004;363:1253-63 European SmPC Telzir. Available at:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000534/WC500035345.pdf

European SmPC Crixivan. Available at:

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
AVONZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Product_Information/human/000128/WC500035730.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000128/WC500035730.pdf)

Smith et al. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(8): 3558-3561

Kaletra, Scientific Discussion. Available at:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Scientific_Discussion/human/000368/WC500039040.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000368/WC500039040.pdf)

European SmPC Aptivus. Available at:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Product_Information/human/000631/WC500025936.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000631/WC500025936.pdf)

European SmPC Prezista. Available at:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Product_Information/human/000707/WC500041756.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000707/WC500041756.pdf)

Sriwiryajan et al. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:479-83

European SmPC Vfend: Available at:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf)

German P, et al. 14th CROI, Los Angeles, February 2007, abstract 577

DiCenzo et al. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4328-4331

SE Cohn et al. Clin Pharm Ther 2007; 81:222-7

Clarke et al. Br J Clin Pharmacol 2001; 51:213-17.

Wire et al. AIDS 2004;18:897-907

Aarnoutse et al. Clin Pharmacol Ther 2002;71:57-67

European SmPC Invirase. Available at:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Product_Information/human/000113/WC500035084.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000113/WC500035084.pdf)

Reyataz, US prescribing information, available at: packageinserts.bms.com/pi/pi_reyataz.pdf

Sección 4,6.

www.apregistry.com. Antiretroviral Pregnancy Registry. Available at: WHO: Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599818_eng.pdf

Sección 5,1

Gallant et al, JAMA 2004 ;292 :191-201

The Stanford HIV drug resistance database, available at: <http://hivdb.stanford.edu>

Sección 5,2

Haas et al. AIDS 2004 ;18:2391-400

Klein et al. Pharmacogenet Genomics 2005;15:861-73

Barreiro et al. J Infect Dis 2007;195:973-9



Fab. Por:

M/s, Mylan Laboratories Limited, Plot No. 11,12 & 13

Indore SEZ, Phase-II, Pharma Zone, Sector-3,

Pithampur, Dist.- Dhar, MP-454775, India