

**INFORMACIÓN PARA EL SUJETO Y FORMULARIO DE
CONSENTIMIENTO INFORMADO
Y
AUTORIZACIÓN PARA REVELAR INFORMACIÓN MÉDICA**

Título: Ensayo clínico en fase III, multicéntrico, a doble ciego, aleatorizado y comparado con tratamiento activo para evaluar la seguridad y la eficacia del MK-1439A administrado una vez al día, en comparación con ATRIPLA™ administrado una vez al día, en sujetos con infección por el VIH-1 que no han recibido tratamiento previo

Nombre del estudio:

Protocolo n.º: MK-1439A-021

Patrocinador del estudio: Merck Sharp & Dohme Corp. (una subsidiaria de Merck & Co., Inc.)

Médico del estudio: Pablo Tebas, MD
(215) 662-6059 (Médico de guardia del programa de inmunodeficiencia)
- número las 24 horas
(215) 349-8092 - número del consultorio

Se lo invita a participar en un estudio de investigación. Este documento de consentimiento contiene información que lo ayudará a decidir si desea participar. Dedique el tiempo necesario para leer con detenimiento el presente documento y haga cualquier pregunta que tenga al médico o al personal del estudio. No debe firmar este documento hasta que entienda toda la información que se presenta en las siguientes páginas y hasta que le hayan respondido a su entera satisfacción todas sus preguntas sobre la investigación.

Si no es completamente sincero con el médico del estudio con respecto a su historia clínica, podría hacerse daño al participar en este estudio.

El patrocinador, Merck Sharp & Dohme Corp., pagará al médico (o a la institución) del estudio para que lleve a cabo este estudio.

El estudio ha sido aprobado por Schulman Institutional Review Board (un comité institucional de revisión). Schulman Institutional Review Board es un comité independiente establecido para ayudar a proteger los derechos de los sujetos de investigación.

Acerca de este estudio

Se lo invita a participar en este estudio de investigación porque tiene VIH para la cual no ha recibido tratamiento.

El objetivo de este estudio es:

- probar la seguridad del medicamento del estudio, MK1439A;
- evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia del MK-1439A administrado diariamente, en comparación con ATRIPLA™.

Este es un estudio de investigación para evaluar un medicamento experimental (MK-1439A) cuya venta no ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de Estados Unidos, y el medicamento comparador, ATRIPLA™, que está disponible con receta médica. Puede que existan razones que le impidan participar en este estudio. Algunas de ellas son las siguientes:

- Que sea usted menor de 18 años.
- Que no sea portador del VIH-1.
- Que tenga antecedentes de una afección, o la padezca actualmente, que pudiera introducir un factor de confusión en los resultados del estudio o que pudiera interferir con su participación a lo largo del estudio.
- Que actualmente consuma drogas ilícitas o de uso recreativo, o tenga antecedentes recientes de uso excesivo o adicción a bebidas alcohólicas o drogas. Hable con el médico del estudio si tiene antecedentes de drogadicción o alcoholismo.
- Que haya recibido tratamiento para una infección por un virus distinto al VIH-1, como puede ser la hepatitis B, con un medicamento que es activo contra el VIH-1, incluidos adefovir, tenofovir, entecavir, emtricitabina o lamivudina, entre otros.
- Que se sepa o se haya documentado que presenta resistencia a los medicamentos del estudio, incluidos el MK-1439, efavirenz, emtricitabina, lamivudina y/o tenofovir.
- Que haya participado en un estudio con un compuesto o dispositivo experimental en el plazo de los 30 días previos a la firma del consentimiento informado, o prevé participar en un estudio de ese tipo que involucre un compuesto o un dispositivo experimental en el curso de este estudio.
- Que haya usado ciertos medicamentos inmunosupresores en el transcurso de los 30 días antes del inicio del tratamiento de este estudio o se prevea que los necesitará durante el curso de este estudio. Nota: Si es necesario, se permitirán tandas breves de corticosteroides (un medicamento que imita el efecto de una hormona producida por el organismo) para tratar enfermedades como el asma.
- Que tenga un diagnóstico actual (activo) de hepatitis aguda.
- Que su médico haya determinado que usted padece una enfermedad hepática en estado avanzado.

- Que sea mujer y esté embarazada, amamantando, tenga previsto concebir o donar óvulos (en cualquier momento a lo largo del estudio, desde el comienzo del estudio hasta 12 semanas después de recibir la última dosis del medicamento del estudio) o sea hombre que tenga previsto donar espermatozoides (en cualquier momento a lo largo del estudio, desde el comienzo del estudio hasta 12 semanas después de recibir la última dosis del medicamento del estudio).
- Que usted o un familiar inmediato (cónyuge, padre, madre, tutor legal, hermano o hijo) trabajen en el centro del estudio o formen parte del personal del patrocinador involucrado directamente en este ensayo.

El médico o el personal del estudio le explicarán estos motivos y cualquier otro por el cual no se le permita ingresar en este estudio.

En este estudio participarán aproximadamente 680 personas. Usted participará en el estudio durante unas 104 semanas. Para este estudio se usará la inscripción competitiva. Esto significa que cuando el número deseado de sujetos haya ingresado en la fase de tratamiento del estudio, se cerrará la inscripción. Por lo tanto, es posible que usted esté en la fase de selección, listo para entrar en la fase de tratamiento, y que se lo retire sin su consentimiento, si el número deseado de sujetos ya ha ingresado en la fase de tratamiento del estudio.

¿Qué se me pedirá que haga?

Si participa en el estudio, tendrá que hacer lo siguiente:

- Visitar al médico del estudio unas 13 veces.
- Conversar con el médico sobre sus antecedentes médicos.
- Rellenar todos los días en la casa un diario del medicamento del estudio y un cuestionario electrónico en la clínica durante algunas de las visitas.
- Informar al médico del estudio sobre las enfermedades u otros problemas que presente mientras esté en el estudio.
- Informar al médico del estudio todos los medicamentos que use mientras participe en el estudio, incluidos aquellos adquiridos con o sin receta médica, como vitaminas, suplementos a base de plantas medicinales o aspirina.
- Ayunar (no comer ni beber nada) durante al menos 8 horas antes de las visitas 2 (día 1), 6 (semana 24), 8 (semana 48) y visita 12 (semana 96). Además, permanecerá en el centro del estudio (durante aproximadamente 2 horas) en las visitas 6 (semana 24) y 8 (semana 48). Se le extraerán dos muestras de sangre en estas 2 visitas, una antes de administrarle la dosis y de 30 minutos a 2 horas después de administrársela (usted seguirá en ayunas hasta que le hayan extraído la segunda muestra de sangre).
- Llevar consigo una tarjeta que indicará a todos los médicos que lo atiendan que usted participa en un estudio, para que sepan de qué trata el estudio.
- Tomar el (los) medicamento(s) del estudio según las instrucciones:

- Tomará todos los medicamentos del estudio una vez al día. Se le entregarán frascos con comprimidos de los medicamentos del estudio (identificados como Frasco A y Frasco B). Se le asignará tomar comprimidos de los frascos (A y B) cada día. Comenzará a tomar el medicamento del estudio el día de la aleatorización y tomará un comprimido de cada uno de los frascos asignados durante el período de tratamiento del estudio, una vez al día. Tomará un comprimido del frasco A (MK1439A o el placebo equivalente, es decir, un comprimido que no contiene principio activo, a veces llamado una “píldora de azúcar”) una vez al día independientemente de las comidas, aproximadamente a la misma hora todos los días. Tomará un comprimido del frasco B (ATRIPLA™ o el placebo equivalente) una vez al día a la hora de acostarse, con el estómago vacío.
- Almacenar el medicamento del estudio según se le indicó.
- Cuando tome el medicamento del estudio, apuntarlo en la tarjeta del diario del paciente que se le entregó. Llevar consigo la tarjeta del diario y todos los frascos de medicamento del estudio a cada una de las visitas del estudio.

Se le asignará al azar ya sea 100 mg de MK-1439 (con un placebo equivalente a ATRIPLA™) o ATRIPLA™ (con un placebo equivalente a MK-1439). Tiene una probabilidad del 50% de recibir MK-1439A y una probabilidad del 50% de recibir ATRIPLA™. Se incluyen los placebos equivalentes a los medicamentos del estudio en este estudio para asegurar que el tratamiento que le asignen (MK-1439 o ATRIPLA™) permanecerá a ciego. Por ciego se entiende que ni usted ni el médico del estudio sabrán cuál de estos dos medicamentos del estudio recibe usted. En caso de emergencia, el médico del estudio podrá obtener esta información.

Si sus análisis de sangre arrojan resultados anómalos en las pruebas hepáticas, el médico o el personal del estudio le pedirán más muestras de sangre para determinar por qué los resultados no son normales. Si decide dar las muestras adicionales, el personal del estudio le informará la cantidad de muestras adicionales de sangre que se obtendrán y qué tipos de análisis se harán.

Los análisis que podrían hacerse son, entre otros, los de detección del VIH y de la hepatitis viral, para determinar si el VIH o la hepatitis son la razón por la cual los resultados de sus pruebas hepáticas no son normales. Quizás deba firmar otro formulario de consentimiento para que le realicen estos análisis, según la región donde usted viva.

El patrocinador recibirá los resultados de sus análisis de sangre, al igual que los de todos los demás análisis clínicos. Es posible que los resultados positivos de los análisis de hepatitis viral y del VIH deban informarse a las autoridades de salud locales, de conformidad con la legislación local.

Usted debe decidir si desea dar las muestras adicionales y que le hagan estos análisis. Sin embargo, si decide no dar las muestras adicionales ni realizarse estos análisis, es posible que tenga que retirarse del estudio por su propia seguridad (ya que sin ellos no será posible identificar la causa de los resultados anormales en las pruebas hepáticas).

¿Qué ocurrirá durante las visitas del estudio?

En las visitas del estudio, el médico o el personal del estudio podrían seguir todos o algunos de los siguientes procedimientos para evaluar si el medicamento del estudio está surtiendo efecto y/o para vigilar su salud:

- Le entregarán una tarjeta de identificación del sujeto.
- Le proporcionarán el medicamento del estudio y las instrucciones.
- Examinarán sus antecedentes médicos y de uso de medicamentos.
- Le realizarán un examen físico.
- Le medirán los signos vitales (lo que incluye la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la temperatura).
- Le preguntarán si tiene o ha tenido algún efecto secundario grave.
- Le harán un electrocardiograma (ECG) para medir la actividad eléctrica del corazón.
- Se confirmará si usted (o su pareja) usan métodos anticonceptivos aceptables y adecuados.
- Le harán análisis de hepatitis B y C. De conformidad con la legislación local, es posible que los resultados positivos de estas pruebas deban informarse a las autoridades de salud locales.

Su información personal puede entregarse si las leyes así lo exigen. Si tiene un resultado positivo para el VIH, la hepatitis B o la hepatitis C, por ley, debemos informar la infección al Departamento de Salud de la Ciudad de Filadelfia (City of Philadelphia Health Department/PA Department of Health). Informaremos su nombre, sexo, raza/origen étnico y el mes y año de su nacimiento. Esto es para mantener un registro de cuántas personas en los EE. UU. tienen la infección por VIH. También es para asegurarse de que los estados reciban suficiente dinero del gobierno federal para apoyar la atención médica de las personas que viven con VIH. El Departamento de Salud no comparte los nombres de las personas infectadas con VIH con nadie más. Retira todos los identificadores personales, como su nombre, antes de dar la información sobre la cantidad de infecciones por VIH al gobierno federal. Tenga en cuenta que es probable que esta información ya se haya enviado al Departamento de Salud de la Ciudad de Filadelfia ya que el análisis para detectar el VIH no es el primero que se le realiza.

- Le extraerán muestras de sangre y le pedirán muestras de orina para lo siguiente:
 - Determinar la concentración del virus en el organismo.
 - Realizar análisis de rutina por seguridad.
 - Realizar una prueba de embarazo.
 - Medir la concentración del medicamento del estudio en su organismo. Este proceso se conoce como farmacocinética (Pharmacokinetics, PK).

- Se le extraerá una muestra de sangre para realizar la investigación genética planificada. Sus muestras de sangre y tejido contienen genes, que están formados por ADN (ácido desoxirribonucleico), y que sirven de “manual de instrucciones” para las células que componen el organismo. La investigación genética es el estudio de las variaciones en el ADN, que pueden afectar la respuesta de su organismo a los tratamientos farmacológicos. El patrocinador analizará las variaciones en su ADN. Esto se usará para entender hasta qué punto sus características genéticas afectan la respuesta de su organismo al (a los) tratamiento(s) que reciba. Su información genética se analizará junto con los datos clínicos que se recopilen durante este estudio. Su muestra de sangre también se podría usar para contribuir a diseñar nuevas pruebas. Los resultados están destinados únicamente para investigación.
- También se le pedirá que participe en una investigación biomédica futura optativa. Se le pedirá que lea y firme un consentimiento informado por separado donde se describe la investigación biomédica futura optativa.

¿Qué efectos podrían causarme las pruebas?

Podría sentir molestias o algunas incomodidades durante algunas de estas pruebas. También puede que haya algunos riesgos, los cuales pueden incluir:

- Toma de muestra de sangre: la obtención de sangre del brazo podría causar dolor, moretones, sangrado, mareos y, en casos poco frecuentes, desfallecimiento o infección.
- El electrocardiograma (ECG) puede causar molestias mínimas cuando las derivaciones electrocardiográficas se adhieren y se retiran de la piel.
- Permanecer en ayunas durante 8 horas podría causar mareos, dolor de cabeza, molestias estomacales o desfallecimiento.

Información sobre el (los) medicamento(s) del estudio

ATRIPLA™ es un producto elaborado por Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC, no por el patrocinador. El placebo equivalente a ATRIPLA™ lo elabora el patrocinador para que tenga el mismo aspecto que ATRIPLA™, conforme a la legislación que rige los ensayos clínicos. Ni el placebo ni este estudio cuentan con el patrocinio o la aprobación de Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC, ni están afiliados a esta.

MK-1439A

El patrocinador está evaluando el MK-1439A como tratamiento para la infección por VIH-1. El MK-1439A es un solo comprimido compuesto de 3 medicamentos diferentes. Los medicamentos que componen el MK-1439A son el MK-1439 (doravirina), la lamivudina y el tenofovir disoproxilo fumarato. La lamivudina y el tenofovir disoproxilo fumarato están aprobados como tratamiento para la infección por el VIH-1; el patrocinador está evaluando el MK-1439 (doravirina).

El MK-1439A se ha administrado a unos 364 pacientes infectados por el VIH-1 en una dosis única de 100 mg de doravirina, 300 mg de lamivudina y 300 mg de tenofovir disoproxilo fumarato.

MK-1439

Merck & Co., Inc. está evaluando el MK-1439 para determinar si produce algún efecto en el tratamiento del VIH-1.

El MK-1439 se ha administrado en las siguientes dosis:

- Dosis únicas de hasta 1200 mg y dosis múltiples diarias de hasta 750 mg durante 10 días y de hasta 100 mg durante 17 días a unos 284 hombres sanos.
- Dosis únicas de hasta 100 mg a 162 mujeres, 12 ancianas, 12 ancianos, todos sanos, y a 6 hombres y 2 mujeres con insuficiencia hepática moderada.
- Dosis múltiples de hasta 200 mg, una vez al día durante 7 días, sin otros medicamentos aprobados para el tratamiento del VIH, a 12 hombres jóvenes infectados por el VIH-1.
- Dosis múltiples de hasta 200 mg una vez al día combinadas con otros medicamentos aprobados para el tratamiento del VIH (tratamiento combinado) administradas a unos 214 hombres y 18 mujeres infectados por el VIH-1 que nunca antes habían tomado medicamentos para tratar dicha infección. Este estudio sigue en curso. Hasta la fecha, el período más largo que un paciente ha tomado MK-1439 en este estudio es de aproximadamente 24 meses. En este estudio, los pacientes tomarán el MK-1439 durante un máximo de dos años.

Lamivudina

La lamivudina es un medicamento aprobado que se vende con receta médica. Se utiliza para tratar el VIH-1.

Tenofovir

El tenofovir disoproxilo fumarato es un medicamento aprobado que se vende con receta médica. Se utiliza para tratar las infecciones por el VIH-1 y por el virus de la hepatitis B (VHB).

ATRIPLA™

ATRIPLA™ es un medicamento aprobado que se vende con receta médica en Estados Unidos y en la mayoría de los mercados más importantes. ATRIPLA™ está disponible en forma de comprimido sólido de administración oral. Se utiliza para tratar el VIH-1.

ATRIPLA™ contiene 3 medicamentos: SUSTIVA® (efavirenz), EMTRIVA® (emtricitabina) y VIREAD® (tenofovir disoproxilo fumarato, también conocido como tenofovir DF) combinados en un comprimido. ATRIPLA™ puede usarse por sí solo

como régimen completo, o en combinación con otros medicamentos contra el VIH-1 para tratar a personas infectadas por dicho virus. El VIH es el virus que causa el SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

¿Qué efectos secundarios podrían causar el (los) medicamento(s) del estudio?

MK-1439A

Los efectos secundarios que se enumeran a continuación se informaron en el 2% o más de los sujetos infectados por el VIH-1 que participaban en un estudio sobre el MK-1439A, y el médico del estudio consideró que podrían haber sido causados por el MK-1439A:

- Sueños anormales
- Dificultad para conciliar el sueño o permanecer dormido
- Náuseas
- Diarrea
- Fatiga
- Pesadillas
- Mareos
- Dolor de cabeza
- Somnolencia

La mayoría de los efectos secundarios informados fueron de intensidad leve o moderada.

MK-1439

Los siguientes efectos secundarios se han informado en el 2% o más de los hombres y mujeres sanos que participaron en estudios con el MK-1439:

- Mareos o mareos al cambiar de posición
- Fiebre
- Náuseas y dolor o malestar estomacal
- Dolor de espalda
- Somnolencia
- Dolor de cabeza o migrañas
- Diarrea o heces blandas
- Fatiga
- Dolor o rigidez muscular o en las articulaciones
- Nariz congestionada, goteo o molestia nasal

Los siguientes efectos secundarios fueron informados más de una vez por hombres con infección por el VIH que participaron en un estudio con el MK-1439 administrado solo durante 7 días:

- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Diarrea

Los efectos secundarios observados con el MK-1439 en personas sanas o en hombres infectados por el VIH que recibieron el MK-1439 solo, generalmente fueron de intensidad leve y de corta duración.

Los efectos secundarios considerados de intensidad moderada fueron los siguientes:

- Un evento de mareos
- Un evento de dolor en las rodillas
- Un evento de fatiga
- Dos eventos de dolor de cabeza
- Un evento de inflamación del intestino delgado
- Un evento de diarrea
- Un evento de vómitos
- Un evento de sofoco
- Dos eventos de alteraciones en los valores de los análisis de sangre que podrían indicar daño hepático
- Un evento de alta concentración de azúcar en sangre

El siguiente efecto secundario fue considerado de intensidad grave:

- Una persona se desmayó momentáneamente. El médico del estudio no consideró que esto estuviera relacionado con el MK-1439.
- Una persona sintió por un momento que se desmayaba. El médico del estudio no consideró que esto guardara relación con el MK-1439.

Los dos efectos secundarios enumerados a continuación fueron graves:

- Una persona presentó una alteración en un análisis de sangre que podría indicar daño hepático. El médico del estudio consideró que los cambios en los valores de los análisis de sangre probablemente fueron el resultado de una infección por el virus de la hepatitis que la persona contrajo antes de tomar el MK-1439.
- Una persona presentó sarcoidosis (inflamación de los ganglios linfáticos, los pulmones, el hígado, los ojos, la piel u otros tejidos). El médico del estudio no consideró que esto estuviera relacionado con el MK-1439. Se consideró que los siguientes efectos secundarios guardaban relación con el MK-1439 y ocurrieron en el 2% o más de los sujetos cuando se administró MK-1439 de la siguiente manera:
- Dosis desde 25 mg hasta 200 mg una vez al día, en combinación con otros medicamentos aprobados para el tratamiento del VIH, durante un máximo de 96 semanas consecutivas, a 115 hombres y a 9 mujeres, todos infectados por el VIH-1.

- Una dosis de 100 mg una vez al día, conjuntamente con otros medicamentos aprobados para el tratamiento del VIH, durante un máximo de 48 semanas consecutivas, a 99 hombres y a 9 mujeres, todos infectados por el VIH-1.
- Sueños anormales
- Diarrea o heces blandas
- Mareos
- Dificultad para conciliar el sueño y/o permanecer dormido
- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Trastornos del sueño
- Pesadillas
- Cansancio

Estos efectos secundarios en su mayoría fueron de intensidad leve o moderada, de corta duración, salvo un caso de dificultad para conciliar el sueño que se consideró grave.

Cuatro pacientes dejaron de tomar el medicamento debido a un efecto secundario considerado relacionado con el MK-1439 al tomarlo con otros medicamentos antirretrovirales:

- 1 debido a debilidad
- 1 debido a epigastralgiás (dolor en la parte superior del abdomen), insomnio (dificultad para conciliar el sueño o permanecer dormido) y náuseas
- 1 debido a trastornos del sueño (interrupción del sueño)
- 1 debido a alucinaciones

Lamivudina

Se han informado los siguientes efectos secundarios graves que ocurrieron a algunos pacientes tratados con lamivudina:

- Inflamación del páncreas.
- Aumento del ácido en la sangre, cuyos síntomas pueden incluir: sensación de mucha debilidad o cansancio, dolor muscular inusual, dificultad para respirar, dolor de estómago acompañado de náuseas o vómitos, sensación de frío (especialmente en los brazos y las piernas), mareos o vahídos y ritmo cardíaco irregular o acelerado.
- Empeoramiento de la hepatitis B (en los pacientes infectados por el virus de la hepatitis B), si se deja de tomar lamivudina.
- Agrandamiento del hígado, acompañado de cambios en la distribución de la grasa en las células hepáticas.
- Cambios en la ubicación y el volumen de los depósitos de grasa en el cuerpo.

- Cuando se comienzan a tomar medicamentos para el VIH, pueden producirse cambios en el sistema inmunitario (síndrome de reconstitución inmunitaria). El sistema inmunitario puede fortalecerse y empezar a combatir las infecciones que han estado ocultas en el organismo durante mucho tiempo.
- Problemas óseos que pueden incluir dolor en los huesos, ablandamiento o porosidad en los huesos (lo que puede derivar en fracturas).

Se han observado los siguientes efectos secundarios frecuentes en personas que han tomado lamivudina:

- | | | |
|--|---------------------------------|---|
| • Tos | • Diarrea | • Dificultad para conciliar el sueño y/o permanecer dormido |
| • Fiebre | • Sensación de malestar general | • Caída del cabello |
| • Dolor de cabeza | • Falta de energía | • Molestias y dolores musculares o articulares |
| • Síntomas nasales, incluidos irritación, goteo nasal y congestión nasal | • Náuseas | • Erupción |
| • Dolor estomacal o retorcijones | • Vómitos | |

Se han observado los siguientes efectos secundarios menos frecuentes en personas que han tomado lamivudina:

- | | | |
|---|---|---------------|
| • El organismo produce insulina (una hormona que disminuye la concentración de azúcar en la sangre) pero no la usa eficazmente. | • Degradación de células musculares, lo que causa problemas renales | • Escalofríos |
| • Disminución de la cantidad de células sanguíneas que combaten infecciones | • Disminución de la cantidad de células que intervienen en la coagulación sanguínea | • Depresión |

- Mareos
- Incapacidad para producir las células sanguíneas que transportan el oxígeno o disminución del número de estas
- Hepatitis
- Altas concentraciones de azúcar en sangre
- Aumento de los valores en las pruebas de la función hepática, que puede ser signo de problemas hepáticos
- Aumento en la cantidad de grasas en la sangre
- Aumento del colesterol
- Indigestión
- Inflamación del páncreas, que podría causar dolor y molestia abdominal y podría requerir hospitalización y tratamiento intravenoso
- Inapetencia o disminución del apetito
- Alteraciones en los nervios, que podrían causar entumecimiento, dolor o debilidad Hormigueo o entumecimiento de los brazos, las piernas, las manos y los pies
- Reacción alérgica grave y potencialmente mortal
- Piel hinchada

Se han observado los siguientes efectos secundarios en personas que han tomado lamivudina pero que no participaban en estudios:

- Urticaria
- Picazón
- Debilidad

Tenofovir

Los efectos secundarios más frecuentes observados en las personas que han tomado tenofovir son:

- Erupción
- Picazón en la piel
- Dolor
- Mareos
- Distensión abdominal
- Diarrea
- Dolor de estómago
- Vómitos
- Náuseas
- Fiebre
- Dolor de cabeza
- Depresión
- Debilidad
- Dificultad para conciliar el sueño y/o permanecer dormido

Los efectos secundarios graves potencialmente mortales que se han observado en algunos pacientes que tomaban tenofovir son:

- Problemas hepáticos: entre los síntomas se incluyen coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, orina oscura, heces de color claro, pérdida del apetito durante varios días o más, náuseas y dolor de estómago.
- Aumento del ácido en la sangre, cuyos síntomas pueden incluir: sensación de mucha debilidad o cansancio, dolor muscular inusual, dificultad para respirar, dolor de estómago acompañado de náuseas o vómitos, sensación de frío (especialmente en los brazos y las piernas), sensación de mareo o de desvanecimiento y ritmo cardíaco irregular o acelerado.
- Aparición de problemas renales o empeoramiento de los existentes, entre otros, insuficiencia renal.
- Problemas óseos que pueden incluir dolor, reblandecimiento o adelgazamiento de los huesos (lo que puede derivar en fracturas).
- Cambios en la capacidad del organismo para combatir infecciones.

Los efectos secundarios menos frecuentes observados en pacientes que tomaban tenofovir son:

- Dolor de espalda o de pecho
- Dolor en las articulaciones
- Dolores musculares
- Falta de energía
- Infección de los senos paranasales
- Infección de las vías respiratorias superiores
- Sudoración
- Pérdida de peso
- Cambios en la distribución y el volumen de grasas en el cuerpo

- Cambios en los nervios que pueden producir adormecimiento, dolor o debilidad
- Ansiedad
- Resfriado común
- Neumonía
- Aumento de gases
- Malestar estomacal
- Pérdida del deseo de comer

Se han observado los siguientes efectos secundarios adicionales en personas que han tomado tenofovir pero que no participaban en estudios:

- Bajas concentraciones de potasio en sangre, que pueden causar calambres musculares o latidos cardíacos irregulares
- Bajas concentraciones de fosfato, lo cual puede causar debilidad o degradación muscular, dolor en los huesos y confusión
- Inflamación del páncreas, la glándula abdominal encargada de producir insulina y otras sustancias necesarias para la digestión de los alimentos
- Alteraciones en los análisis de sangre que pueden indicar lesiones en el páncreas, una glándula abdominal encargada de producir insulina y otras sustancias
- Reacciones alérgicas (que pueden incluir erupción, urticaria, inflamación y problemas para respirar)
- Debilidad muscular
- Falta de aire
- Aumento de la micción
- Degradación de células musculares, lo que causa problemas renales
- Pérdida de líquidos debido a una función renal anómala
- Exceso de proteínas en la orina

necesarias para la
digestión de los
alimentos

ATRIPLA™

Efectos secundarios más frecuentes:

- Alteraciones en los análisis de sangre que podrían indicar lesiones musculares
- Mareos
- Náuseas
- Depresión
- Disminución de la concentración de fosfato en sangre
- Sensación de debilidad
- Erupción
- Dificultad para dormir
- Diarrea
- Dolor de cabeza
- Vómitos
- Sueños anormales

Otros efectos secundarios posibles:

- Cansancio
- Dificultad para concentrarse
- Somnolencia
- Gases
- Pérdida del apetito
- Problemas digestivos
- Reacciones alérgicas
- Dolor de estómago
- Distensión abdominal
- Aumento de la cantidad de grasas en sangre
- Baja concentración de glóbulos blancos
- Cambios en los valores de los análisis, que podrían indicar problemas en el páncreas
- Trastornos de la coordinación y el equilibrio
- Manchas en la piel
- Picazón
- Dolor

Otros efectos secundarios poco frecuentes:

- Conducta irritable
- Hipertrofia mamaria en el varón
- Disminución de la concentración de potasio (sal en el cuerpo)
- Boca seca
- Mala memoria
- Aumento del colesterol
- Vista borrosa
- Escalofríos
- Disminución del deseo sexual
- Sensación de vértigo
- Alucinaciones
- Aumento de la creatinina, una sustancia que indica si sus riñones están funcionando adecuadamente
- Desconfianza
- Paranoia
- Zumbido en los oídos
- Pensamientos extraños
- Inflamación de la cara, los labios, la lengua o la garganta
- Pérdida de la memoria
- Descomposición del tejido muscular
- Confusión
- Disminución de la sensibilidad
- Rubor
- Habla incoherente
- Aumento del apetito
- Alteración del estado anímico
- Cambios en la personalidad
- Convulsiones
- Suicidio o intentos de suicidio
- Coloración amarilla en los ojos (ictericia)

Los siguientes efectos secundarios son raros:

- Alteración de la vista
- Hígado graso
- Cambios en la grasa corporal
- Sensación de frío en las extremidades
- Orina oscura
- Aumento del volumen de orina

- Arritmia
- Erupción con picazón, reacción a la luz solar
- Insuficiencia renal
- Heces de color claro
- Aturdimiento
- Palpitaciones
- Adelgazamiento o reblandecimiento de los huesos
- Sed
- Dificultad para respirar
- Alteración de la motricidad

Otros efectos secundarios importantes e información para los pacientes que usan ATRIPLA™:

- Se ha observado prolongación del intervalo QT con el uso de efavirenz, uno de los medicamentos que componen ATRIPLA. La prolongación del intervalo QT es una perturbación de la actividad eléctrica del corazón.
- Lactoacidosis: algunos medicamentos para el tratamiento del VIH, como ATRIPLA™, pueden producir una enfermedad rara, pero grave llamada lactoacidosis con hepatomegalia. Las náuseas y el cansancio que no mejoran pueden ser síntomas de lactoacidosis. Esta enfermedad puede causar la muerte en algunos casos. Las mujeres, las personas obesas y aquellas que hayan tomado medicamentos para combatir el VIH por largo tiempo corren un mayor riesgo de sufrir lactoacidosis y hepatomegalia. La lactoacidosis es una emergencia médica y debe recibir tratamiento hospitalario.
- Hipersensibilidad grave, reacciones cutáneas o erupciones potencialmente mortales (incluidos síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme): a veces estas reacciones cutáneas y erupciones pueden agravarse y requerir tratamiento en el hospital. Algunos síntomas de reacción alérgica grave incluyen: problemas respiratorios, sibilancias, mareos o desfallecimiento, opresión en la garganta o ronquera, aceleración de los latidos del corazón o palpitaciones en el pecho (taquicardia), sudoración, hinchazón de la cara, los labios o la lengua, dolor muscular o articular, ampollas o lesiones cutáneas, llagas o úlceras bucales.
- Se han informado reacciones cutáneas graves, tales como el síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme; reacciones neuropsiquiátricas adversas (incluidas depresión intensa, muerte por suicidio, conducta pseudosicótica, convulsiones), eventos hepáticos graves, inflamación del páncreas y lactoacidosis (a veces mortal).
- Las personas en terapia antirretroviral pueden sufrir cambios en la distribución de la grasa corporal. Los cambios podrían incluir una mayor cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y del cuello (“cuello de bisonte”), en las mamas y alrededor de la espalda, el pecho y el abdomen. También podría producirse pérdida de la grasa de las piernas, los brazos y la cara. Se desconocen la causa precisa y el efecto a largo plazo de estos trastornos.

- Cambios en el sistema inmunitario (síndrome de reconstitución inmunitaria): pueden ocurrir cuando se empiezan a tomar medicamentos para el VIH. El sistema inmunitario puede fortalecerse y empezar a combatir las infecciones que han estado ocultas en el organismo durante mucho tiempo.
- Problemas hepáticos que pueden poner en peligro la vida: se han informado ligeros aumentos de los valores en los análisis de la función hepática. Estos aumentos se resolvieron por lo general con la suspensión del medicamento y en otros casos se resolvieron espontáneamente. Estos incrementos casi nunca exigieron interrumpir permanentemente la administración del medicamento. En raras ocasiones se han documentado reacciones hepáticas más graves (incluidos casos que han tenido consecuencias mortales), en pacientes que sufrían afecciones preexistentes graves (como infecciones por hepatitis).
- Se han observado convulsiones en pacientes que reciben efavirenz, especialmente los que tienen antecedentes médicos de haberlas padecido.
- Los sujetos que sufren enfermedades hepáticas como hepatitis B o C crónica, en tratamiento con antirretrovirales combinados, corren un mayor riesgo de sufrir problemas hepáticos graves y posiblemente mortales. El médico puede hacerle análisis de sangre para determinar la función de su hígado, o quizás le cambie el medicamento.
- Si usted tiene una infección por hepatitis B, el médico considerará cuidadosamente cuál es el mejor tratamiento disponible para usted. Se ha observado que el tenofovir disoproxil fumarato y la emtricitabina, dos de los principios activos en el medicamento ATRIPLA™, muestran un cierto grado de actividad contra el virus de la hepatitis B, aunque la emtricitabina no está aprobada para el tratamiento de infecciones causadas por este virus. Quizás empeoren los síntomas de su hepatitis tras la suspensión de la administración de ATRIPLA™.
- Diabetes y altas concentraciones de azúcar en sangre (hiperglucemia): algunas personas que toman una combinación de medicamentos para el VIH que incluye ATRIPLA™ pueden tener altas concentraciones de azúcar en sangre, contraer diabetes o que esta empeore si la padecen.
- Las mujeres no deben quedar embarazadas mientras reciben ATRIPLA™ y por 12 semanas luego de suspenderlo. Se han observado defectos congénitos graves en las crías de animales y en bebés de mujeres que han recibido tratamiento con efavirenz (un componente de ATRIPLA™) durante el embarazo. Se desconoce si efavirenz ocasionó dichos defectos congénitos. Si usted es mujer y queda embarazada, avísele de inmediato al profesional médico que la atiende. Si usted es mujer y planea quedar embarazada, también debe informárselo al profesional médico que la atiende.
- Las mujeres participantes no deben depender únicamente de anticonceptivos hormonales, como comprimidos, inyecciones o implantes, pues ATRIPLA™

puede anular su eficacia. Estas mujeres deben usar un método anticonceptivo de barrera fiable, como preservativos (condones) o diafragmas, además de los anticonceptivos que ya estén usando. Efavirenz, uno de los ingredientes de ATRIPLA™, puede permanecer en la sangre por un período después de que se interrumpa el tratamiento. Por consiguiente, deberá seguir usando los métodos anticonceptivos por 12 semanas después de suspender ATRIPLA™.

¿Existen otros riesgos?

Se han informado otros efectos secundarios menos frecuentes con el uso del medicamento en este estudio. El médico o el personal del estudio se los explicarán.

¿Existen riesgos desconocidos?

Administrar el medicamento del estudio solo o junto con otros medicamentos podría ocasionar otros efectos secundarios o generar otros riesgos que se desconocen en este momento. Cualquier medicamento podría producirle una reacción alérgica que puede poner en peligro la vida si no se la trata de inmediato.

¿Existen riesgos para el embarazo?

Se desconoce si el (los) medicamento(s) del estudio podría(n) afectar a un bebé en gestación o a un lactante. No se le permitirá participar en el estudio si está embarazada, intentando quedar embarazada o está amamantando. Si puede tener hijos, el médico del estudio le hará una prueba de embarazo en sangre y/o en orina antes del comienzo del estudio y durante este.

Si puede tener hijos y no desea practicar la abstinencia (no tener relaciones sexuales), debe usar un método anticonceptivo confiable, desde el principio del estudio hasta 12 semanas después de tomar su última dosis del medicamento del estudio (aunque su participación en el estudio terminará cuando hayan transcurrido 14 días de haber tomado la última dosis del medicamento del estudio). También debe aceptar no donar óvulos, desde el principio del estudio hasta 12 semanas después de tomar su última dosis del medicamento del estudio (aunque su participación en el estudio terminará cuando hayan transcurrido 14 días de haber tomado la última dosis del medicamento del estudio).

En este estudio se permiten los siguientes métodos anticonceptivos:

Método único (se acepta uno de los siguientes):

- dispositivo intrauterino (DIU);
- vasectomía de la pareja masculina de una mujer participante del estudio.

Método combinado (exige el uso de dos de los siguientes métodos):

- diafragma con espermicida (no se puede usar en combinación con el capuchón cervical con espermicida);
- capuchón cervical con espermicida (solamente para las mujeres que no hayan dado a luz);
- esponja anticonceptiva (solamente para las mujeres que no hayan dado a luz);
- preservativo masculino o femenino (no se pueden usar juntos);
- anticonceptivo hormonal: píldora anticonceptiva oral (de estrógeno/gestágeno o gestágeno solamente), parche cutáneo anticonceptivo, anillo vaginal anticonceptivo, inyección anticonceptiva subcutánea o implante anticonceptivo subcutáneo.

Usted deberá seguir las instrucciones del médico sobre el uso de anticonceptivos tras finalizar el estudio. El médico quizás le pida que siga usando anticonceptivos durante 12 semanas después de haber tomado la última dosis del medicamento del estudio.

Se recomienda enfáticamente el uso de métodos anticonceptivos de barrera para reducir el riesgo de la transmisión del VIH-1 durante el contacto sexual.

Si queda embarazada durante el estudio, debe notificar inmediatamente al médico del estudio. Se suspenderá la administración del medicamento del estudio y la **retirarán** del estudio.

Es posible que existan otros riesgos si usted es hombre y su pareja está embarazada o está intentando quedar embarazada. Si es hombre y su pareja puede tener hijos, ambos deben usar un método anticonceptivo confiable, desde el principio del estudio hasta 12 semanas después de tomar su última dosis del medicamento del estudio (aunque su participación en el estudio terminará cuando hayan transcurrido 14 días de haber tomado la última dosis del medicamento del estudio). En este estudio se permiten los siguientes métodos anticonceptivos:

Método único (se acepta uno de los siguientes):

- dispositivo intrauterino (DIU);
- vasectomía.

Método combinado (exige el uso de dos de los siguientes métodos):

- diafragma con espermicida (no se puede usar en combinación con el capuchón cervical con espermicida);
- capuchón cervical con espermicida (solamente para las mujeres que no hayan dado a luz);
- esponja anticonceptiva (solamente para las mujeres que no hayan dado a luz);

- preservativo masculino o femenino (no se pueden usar juntos);
- anticonceptivo hormonal: píldora anticonceptiva oral (de estrógeno/gestágeno o gestágeno solamente), parche cutáneo anticonceptivo, anillo vaginal anticonceptivo, inyección anticonceptiva subcutánea o implante anticonceptivo subcutáneo.

Se recomienda enfáticamente el uso de métodos anticonceptivos de barrera para reducir el riesgo de la transmisión del VIH-1 durante el contacto sexual.

Si su pareja queda embarazada durante el estudio, debe notificar inmediatamente al médico del estudio. También debe aceptar no donar espermatozoides, desde el principio del estudio hasta 12 semanas después de tomar su última dosis del medicamento del estudio (aunque su participación en el estudio terminará cuando hayan transcurrido 14 días de haber tomado la última dosis del medicamento del estudio).

Información adicional que usted tiene que conocer

¿Me comunicarán si durante el estudio se descubre información nueva?

Se le comunicará oportunamente toda información nueva e importante que pueda influir en su decisión de permanecer en el estudio.

Si sufro una lesión a consecuencia del medicamento del estudio, ¿quién pagará las facturas del médico y del hospital?

Si resulta lesionado como consecuencia directa del medicamento del estudio o de un procedimiento requerido en el plan del estudio, el patrocinador del estudio pagará los gastos razonables del tratamiento médico (el tratamiento habitual).

El patrocinador determinará si el medicamento del estudio ha causado la lesión y si los gastos son razonables, teniendo en cuenta la evaluación que realice el médico del estudio, las evaluaciones del sujeto realizadas por otros médicos, la experiencia del patrocinador con el medicamento del estudio y otros factores relevantes.

El patrocinador del estudio ni University of Pennsylvanianiano tiene previsto proporcionar ningún otro tipo de compensación. Al firmar este documento de consentimiento usted no renuncia a ninguno de sus derechos legales ni exime al patrocinador, al médico, al personal ni al centro del estudio de la responsabilidad por errores o conducta indebida intencional.

Si se lesiona durante este estudio, el médico del estudio le explicará cuáles son las opciones de tratamiento médico que se encuentran a su disposición.

¿Qué beneficios podría obtener por participar en el estudio?

Si el medicamento del estudio surte efecto, podría obtener cierto beneficio. Por el contrario, si el medicamento del estudio no surte ningún efecto o si recibe el placebo, posiblemente no obtenga beneficios. La información que se obtenga con el estudio podría beneficiar a otras personas en el futuro.

¿Recibiré algún tipo de remuneración?

Usted recibirá un pago de \$50 dólares por visita a modo de ayuda para cubrir el costo del traslado y los gastos (que pueden incluir conceptos tales como estacionamiento, servicio de niñera, horas fuera del trabajo, comidas, etc.). Si se completan todas las visitas requeridas del estudio, la compensación total para el estudio será de \$650. Como parte de este estudio, se le dará la opción de recibir una ClinCard (similar a una tarjeta de débito). Si elige recibir la ClinCard, se le entregará un consentimiento por separado que describe el programa.

Tenga en cuenta que si recibe una compensación de más de \$600.00 en un año calendario por participar en estudios de investigación en University of Pennsylvania, debe proporcionar un número de identificación tributaria individual o el número de seguro social para fines impositivos.

¿Tendré gastos por participar en este estudio?

Algunas de las pruebas o de los tratamientos que se usan en este estudio podrían formar parte de su atención médica habitual y se emplearían para el mantenimiento de su salud aunque no participara en este estudio. Los gastos relacionados con dicha atención médica habitual se les facturarán a usted o a su compañía de seguros.

¿Cuáles son mis opciones si no participo en el estudio?

No tiene que participar en este estudio para recibir tratamiento para su infección por VIH. Si decide no participar o si decide retirarse de este estudio, sus opciones son, entre otras:

- Tratamientos alternativos para la infección por VIH, entre los que figuran combinaciones de varios medicamentos tomados en forma de píldoras individuales o de comprimidos combinados. Los tratamientos habituales incluyen 2 medicamentos de la clase de inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la retrotranscriptasa (reverse transcriptase inhibitors, NRTI) y un medicamento de la clase de inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI), de la clase de inhibidores de la proteasa (protease inhibitor, PI), o bien de la clase de inhibidores de la integrasa (integrase inhibitor, InSTI). Su médico le recetará la mejor opción dependiendo de los medicamentos que se encuentren a su disposición, tomando en cuenta las particularidades de su cuadro y las recomendaciones de tratamiento del país en el que esté.

Si tiene preguntas sobre tratamientos alternativos y sus posibles beneficios y riesgos, pídale más información al médico del estudio.

El médico del estudio conversará con usted sobre los riesgos y beneficios de estas opciones.

¿Quiénes podrán ver mis expedientes y saber que participo en el estudio?

La información sobre este estudio se entregará al patrocinador. También se entregará esta información a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos. A menos que la ley exija otra cosa, es posible que las siguientes personas u organismos vean y/o copien los expedientes médicos que lo identifican y el documento de consentimiento que firmó, con fines de investigación o de registro sanitario:

- el médico y el personal del estudio;
- el patrocinador del estudio;
- las personas que trabajan para o con el patrocinador;
- el comité institucional de revisión; y
- las agencias gubernamentales de otros países donde el medicamento del estudio pueda someterse a consideración para su aprobación.

Debido a la necesidad de transmitir información, no se puede prometer la confidencialidad absoluta. Los resultados del estudio podrían publicarse en revistas médicas o presentarse en reuniones médicas, pero no se revelará su identidad.

En un documento aparte, llamado autorización, se incluye una explicación más detallada de cómo se usará y compartirá su información médica. Si decide no firmar la autorización no se le permitirá participar en el estudio.

La parte de la autorización del consentimiento proporciona información más detallada sobre cómo University of Pennsylvania Health System (UPHS), la Facultad de Medicina y el investigador principal podrían usar y revelar su información médica personal, sujeto a los procedimientos de la University of Pennsylvania.

¿Qué información médica personal se recopila y usa en este estudio, y también se podría revelar a terceros?

La siguiente información médica personal se recopilará, usará para fines de investigación y podría ser revelada durante su participación en este estudio de investigación:

- Nombre, dirección, número de teléfono, fecha de nacimiento
- Número del seguro social (si recibe más de \$600 por participar en estudio de PENN, deberemos conocer su número de seguro social [SSN] para el W-9)
- Antecedentes médicos personales y familiares

- Medicamentos o terapias presentes y pasadas
- Resultados de exámenes físicos, análisis de laboratorio y procedimientos a los que se someta durante este estudio de investigación

¿Por qué se usa su información de contacto y médica personal?

Su información de contacto personal es importante para que el equipo de investigación pueda comunicarse con usted durante el estudio. Su información médica personal y los resultados de pruebas y procedimientos se recopilan como parte de este estudio de investigación. En algunas situaciones, su información médica personal podría usarse para ayudar a guiar su tratamiento médico.

¿Qué parte de nuestro personal puede usar o revelar su información médica personal?

Las siguientes personas pueden usar o revelar su información médica personal para este estudio de investigación:

El investigador principal y el equipo del estudio del investigador

Los integrantes autorizados del personal de UPHS y la Facultad de Medicina, y las oficinas de asistencia de University of Pennsylvania, quienes podrían necesitar su información para cumplir con sus obligaciones (por ejemplo, para supervisar y monitorear la investigación, para brindar tratamiento, para asuntos contables o de facturación, etc.).

¿Qué personas fuera de UPHS y la Facultad de Medicina podrían recibir su información médica personal?

Como parte del estudio, el investigador principal, el equipo del estudio y otras personas enumeradas anteriormente podrían revelar su información médica personal, incluidos los resultados de las pruebas y los procedimientos del estudio de investigación. Esta información puede revelarse a aquellas personas enumeradas a continuación:

Personas u organizaciones responsables de la administración del estudio:

- Patrocinador farmacéutico (Merck Sharp & Dohme Corp): Esta es la compañía que suministra los medicamentos para el estudio. La información referida a la seguridad y los efectos adversos debe recopilarse y monitorearse.
- Organizaciones de investigación por contrato: Los monitores visitarán el centro con regularidad para revisar los datos y asegurar la precisión y exhaustividad de la información antes de que se analicen los datos.

Organizaciones de supervisión normativa y de seguridad.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos y las agencias reguladoras de otros países

La Oficina de Protección para Investigaciones en Seres Humanos (Office of Human Research Protections)

El comité de monitoreo del estudio

Schulman Institutional Review Board

Después que se revele su información de salud personal a otros fuera de UPHS o la Facultad de Medicina, ya no estará protegida por la normativa federal de protección de la privacidad. Los datos se informan al patrocinador en Formulario de reporte de caso que lo identifican con un número del estudio único y no con su nombre ni número de expediente médico. La información respecto de su salud, como los efectos secundarios de los medicamentos del estudio que experimente se informarán solamente con un número codificado. Todas las muestras para el análisis se etiquetarán con su número del estudio, número de visita y fecha de su visita.

El investigador principal o el personal del estudio le informarán si se agrega alguien a la lista anterior durante su participación activa en el ensayo. Todos los agregados estarán sujetos a los procedimientos que University of Pennsylvania desarrolló para proteger su privacidad.

¿Cuánto tiempo podrán UPHS y la Facultad de Medicina usar y revelar su información médica personal?

Su autorización para usar su información médica protegida para este estudio en particular no caduca.

Su información puede conservarse en un depósito de la investigación (base de datos). Sin embargo, UPHS y la Facultad de Medicina no pueden reutilizar ni volver a revelar la información recopilada en este estudio para fines que no sean del estudio, con la siguiente excepción:

- Usted dio su autorización por escrito para que esto se haga
- La Junta de Revisión Institucional de University of Pennsylvania da su permiso después de asegurar que se tomaron los recaudos para salvaguardar su privacidad de manera adecuada
- Según lo permite la ley

¿Podrá usted tener acceso a sus expedientes?

Usted podrá acceder a parte o la totalidad de sus expedientes médicos después de que termine el estudio. El investigador principal no está obligado a entregarle información de la investigación que no forme parte de sus expedientes médicos.

¿Puedo cambiar de parecer?

Sí, en cualquier momento puede retirar su aprobación para permitir el uso y la revelación de su información médica personal como se describe aquí. Debe hacerlo por escrito al investigador principal a la dirección que figura en la primera página. Aunque retire su permiso, en la medida en que sea necesario para el estudio podremos seguir usando la información médica personal que se recopiló antes de que recibiéramos su solicitud por escrito para retirarlo. Si retira su autorización para usar su información médica personal, se lo retirará del estudio de investigación.

Si retira su permiso para usar cualquier muestra de sangre o tejido obtenido para este estudio, el patrocinador podría necesitar retener y usar las muestras que ya se hayan recopilado para cumplir con las obligaciones normativas y para mantener la integridad científica del estudio.

Se le entregará una copia de esta Autorización en virtud de la Ley de Portabilidad y Responsabilidad de los Seguros Médicos (Health Insurance Portability and Accountability Act, HIPAA) para el sujeto de una investigación que describe sus derechos a la confidencialidad y la privacidad para este estudio. También se le entregará la Notificación de las Prácticas de Privacidad de UPHS que contiene más información sobre la privacidad de su información médica personal.

¿QUÉ ES UN EXPEDIENTE MÉDICO ELECTRÓNICO?

Un expediente médico electrónico (Electronic Medical Record, EMR) es una versión electrónica del expediente de su atención dentro de un sistema de salud. Un EMR es simplemente una versión en computadora de su expediente médico en papel.

Si recibe atención o la ha recibido dentro del University of Pennsylvania Health System (UPHS) (como paciente ambulatorio u hospitalizado) y está participando en un estudio de investigación en University of Pennsylvania, los resultados de los procedimientos relacionados con la investigación (es decir, análisis de laboratorio, estudios por imágenes y procedimientos clínicos) podrían colocarse en un EMR existente que mantiene UPHS.

Si nunca ha recibido atención dentro de UPHS y está participando en un estudio de investigación de University of Pennsylvania que usa los servicios de UPHS, se creará un EMR para usted con el fin de mantener todos los resultados de los procedimientos que se le realicen como parte de este estudio de investigación. La creación de este EMR es obligatoria para que pueda participar en este estudio. A fin de crear su EMR, el equipo del estudio necesitará obtener información básica sobre usted que sería similar a la información que proporcionaría la primera vez que visite un hospital o instalación médica (es decir, su nombre, el nombre de su médico de cabecera, el tipo de seguro que tiene). Los resultados de los procedimientos de la investigación realizados como parte de su participación en el estudio (es decir, análisis de laboratorio, estudios por imágenes y procedimientos clínicos) podrían colocarse en este EMR.

Una vez colocados en su EMR, estos resultados están accesibles para que los integrantes apropiados del personal de UPHS que no son parte del equipo de investigación puedan verlos. La información dentro de su EMR también puede compartirse con otras personas que UPHS determine como apropiadas para tener acceso a su EMR (por ejemplo, compañías de seguros de salud, proveedores de discapacidad, etc.).

¿Se incluirá en un banco de datos de registro información sobre este estudio de investigación?

De conformidad con las leyes de EE. UU., en <http://www.ClinicalTrials.gov>, habrá una descripción de este estudio clínico. Este sitio web no incluirá información que pueda identificarlo. A lo sumo, incluirá un resumen de los resultados. Usted puede realizar búsquedas en este sitio web en cualquier momento.

¿A quién debo llamar si quiero hacer preguntas acerca de los siguientes temas?

- El estudio: al médico del estudio al número de teléfono indicado en la página uno de este documento de consentimiento.
- Una lesión relacionada con el estudio: al médico del estudio al número de teléfono indicado en la página uno de este documento de consentimiento. Si acude al hospital o a la sala de emergencias, informe al médico que lo atienda que está participando en un estudio de investigación.
- Mis derechos como sujeto de investigación o quejas sobre el estudio: llame a Schulman Institutional Review Board al 1-888-557-2472 en horas de oficina, de lunes a viernes de 8:00 a. m. a 6:00 p. m., hora del Este. Puede escribir a: Schulman Institutional Review Board, 4445 Lake Forest Drive, Suite 300, Cincinnati, Ohio 45242.

¿Puedo negarme a participar en el estudio y me pueden pedir que me retire del estudio?

Su decisión de participar en este estudio es voluntaria. Puede decidir no participar o puede retirarse del estudio por cualquier motivo sin sufrir sanciones ni perder los beneficios a los que tenga derecho y sin que esto afecte su atención médica en el futuro.

Si decide dejar de usar el medicamento del estudio, comuníquese con el médico del estudio.

Si en algún momento considera la posibilidad de retirarse del estudio, puede decidir si está dispuesto a seguir dando información o no. Si decide darla, esto sería útil para los objetivos del estudio. Para ayudarlo a decidir, el médico o el personal del estudio pueden indicarle a cuáles de los procedimientos del estudio tendrá que someterse y qué información se recopilará si suspende el tratamiento con el medicamento del estudio pero opta por seguir en el estudio. Si se retira del estudio por cualquier motivo, el médico del estudio podría pedirle que se someta a algunas pruebas de finalización del estudio.

En cualquier momento, el médico del estudio o el patrocinador pueden suspender su participación sin su consentimiento y por cualquier motivo, entre otros:

- si parece ser perjudicial para usted desde el punto de vista médico;
- si no sigue las instrucciones para participar en el estudio;

- si se descubre que usted no cumple los requisitos del estudio;
- si se cancela el estudio;
- por razones administrativas; o
- si la cantidad de sujetos deseada ha ingresado en la fase de tratamiento del estudio.

OPCIÓN DE NOTIFICACIÓN AL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA O ESPECIALISTA

Indique a continuación si desea que notifiquemos a su médico de atención primaria o especialista de su participación en este estudio.

- _____ Sí, deseo que el médico del estudio informe a mi médico de atención primaria o especialista sobre mi participación en este estudio.
- _____ No, no deseo que el médico del estudio informe a mi médico de atención primaria o especialista sobre mi participación en este estudio.
- _____ No tengo un médico de atención primaria o especialista.
- _____ El médico del estudio es mi médico de atención primaria o especialista.

Con mi firma abajo declaro aceptar lo siguiente:

- He leído y entendido este documento de consentimiento informado.
- He tenido la oportunidad de hacer preguntas a las cuales he recibido respuesta.
- Entiendo que participar en este estudio es un acto voluntario.
- Acepto voluntariamente participar en este estudio de investigación.
- Puedo decidir no participar en este estudio o abandonarlo en cualquier momento avisando al médico del estudio. No sufriré sanción alguna ni perderé ninguno de los beneficios a los que tenga derecho.
- Es posible que deba retirarme del estudio sin mi consentimiento si necesito otro tratamiento, no cumpla el plan del estudio, sufro una lesión relacionada con el estudio o por cualquier otro motivo.
- Si me retiro del estudio por cualquier motivo, el médico del estudio puede pedirme que me someta a algunas pruebas de finalización del estudio.
- No renuncio a ninguno de mis derechos legales al firmar este documento de consentimiento.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento.

Nombre en letra de imprenta del sujeto

Firma del sujeto

Fecha
(MM/DD/AAAA)

Nombre en letra de imprenta de la persona
que explicó el consentimiento

Firma de la persona que
explicó el consentimiento

Fecha
(MM/DD/AAAA)

CONSENTIMIENTO PARA LOS SUJETOS QUE NO PUEDEN LEER

El sujeto del estudio ha manifestado que no puede leer. Un integrante del personal del estudio le ha leído y le ha explicado el documento de consentimiento al sujeto, y este ha tenido la oportunidad de hacer preguntas al personal del estudio.

Nombre en letra de imprenta del testigo imparcial

Firma del testigo imparcial*

Fecha

*Testigo imparcial: una persona sin vinculación con el estudio clínico que no puede ser influenciada indebidamente por las personas que participan en el estudio, que asiste al proceso de consentimiento informado si el sujeto o su representante legalmente aceptable no pueden leer, y que lee el consentimiento informado, así como cualquier otra información escrita que se proporcione al sujeto. **Guidance for Industry E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance**



TRANSPERFECT

I, Yukimi Harada, hereby certify that the following is, to the best of my knowledge and belief, a true and accurate translation of the following document, "Tebas Main (UofPenn) 07-28-2017 MERGED" and "Tebas Extension (UofPenn) 07-28-2017 MERGED" from English into Spanish (LA).

Protocol Number: MK-1439A-021

IRB Number: 201502266

Principal Investigator: Pablo Tebas, MD

Material Type: Initial Approval

Yukimi Harada

Dated: Tuesday, January 23, 2018

LANGUAGE AND TECHNOLOGY SOLUTIONS FOR GLOBAL BUSINESS

THREE PARK AVENUE, 39TH FLOOR, NEW YORK, NY 10016 | T 212.689.5555 | F 212.689.1059 | WWW.TRANSPERFECT.COM

OFFICES IN 90 CITIES WORLDWIDE