

TRIVENZ®

EFAVIRENZ 600 mg - EMTRICITABINA 200 mg

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:
Emtricitabina 200 mg, Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg; Efavirenz 600 mg
Excipientes: Esferas de azúcar, Povidona, Hidroxipropilcelulosa tipo LF, Hidroxipropilcelulosa LH 32, Lauril sulfato de sodio, Croscarmellose sódica, Hidroxipropilcelulosa EF, Celulosa Microcristalina, Dióxido de Silicio Coloidal, Crospovidona, Estearato de Magnesio, Hipromelosa 2910/5, Polietilenglicol 8000, Talco, Dióxido de Titanio, Lactosa Monohidrato Micronizada c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Trivenz es una asociación de dosis fija de los antirretrovirales Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir disoproxil fumarato.
Código ATC: J05AR06.

INDICACIONES

Trivenz está indicado solo como un régimen completo o en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección de VIH-1 en adultos o pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica

Trivenz es una combinación a dosis fija de las drogas antivirales efavirenz, emtricitabina y disoproxil fumarato.

Efavirenz:

Es un inhibidor no nucleosídico de transcriptasa reversa (TR) del HIV-1. La actividad de efavirenz es mediada predominantemente por la inhibición no competitiva de la transcriptasa reversa del VIH-1. La transcriptasa inversa del VIH-2 y las ADN polimerasas humanas α , β y γ no son inhibidas por efavirenz.

Emtricitabina:

La emtricitabina, un análogo nucleosídico de citidina, es fosforilada por las enzimas celulares para formar emtricitabina trifosfato. Emtricitabina trifosfato inhibe la actividad de la transcriptasa reversa del HIV-1, compitiendo con el sustrato natural desoxicitidina 5' trifosfato y mediante su incorporación en el ADN viral incipiente que da lugar a la terminación de la cadena de ADN. Emtricitabina 5' trifosfato es un inhibidor de la ADN polimerasa de mamíferos α , β y γ y la polimerasa γ del ADN mitocondrial.

Tenofovir disoproxil fumarato:

Tenofovir DF es un nucleosídico acíclico diéster fosfonato, análogo de la adenosina monofosfato. Tenofovir DF requiere una hidrólisis diéster inicial para la conversión a tenofovir y posterior fosforilaciones por enzimas celulares para formar el tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inhibe la actividad de la TR del VIH-1 compitiendo con el sustrato natural deoxiadenosina 5' trifosfato y luego de la incorporación al ADN, por la terminación de la cadena de ADN. Tenofovir difosfato es un inhibidor débil de las polimerasas de mamíferos α , β y la polimerasa γ del ADN mitocondrial.

Actividad antiviral:

Efavirenz: La concentración de efavirenz que inhibe la replicación de las cepas adaptadas en laboratorio de tipo salvaje y aislados clínicos en cultivo celular en 90-95% oscila entre 1,7-25nM en líneas celulares linfoblastoides, células mononucleares periféricas y cultivos macrófagos monocitos. Efavirenz exhibe actividad antiviral aditiva contra VIH-1 en cultivo celular cuando se combina con inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa inversa (delavirdina y nevirapina), inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina y zidovudina), inhibidores de proteasa (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir), y el inhibidor de fusión enfuvirtidina. Efavirenz demuestra ser un aditivo a la actividad antiviral antagonista en cultivo celular con atazanavir. Efavirenz demuestra actividad antiviral contra la mayoría de aislados B no resistentes (subtipos A, AE, AG, C, D, F, G, J, Y, N) pero tiene menor actividad antiviral contra los virus grupo O. Efavirenz no es activo contra VIH-2.

Emtricitabina: El 50% de los valores de concentración efectiva (EC50) de emtricitabina contra aislados de laboratorio y clínicos de VIH están en el rango de 0,0013-0,64 μ M (0,0003-0,158 μ g/mL). La combinación de emtricitabina con INTRs (abacavir, lamivudina, estavudina, zalcitabina y zidovudina), INNTRs (delavirdina, efavirenz y nevirapina) e IPs (amprenavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir) presenta efectos sinérgicos adicionales.

Emtricitabina exhibe actividad antiviral en cultivo celular contra revestimientos A, B, C, D, E, F y G de VIH-1 (los valores EC50 oscilan entre 0,007-0,075 μ M) y muestra actividad específica contra VIH-2 (los valores EC50 oscilan entre 0,007-1,5 μ M).

Tenofovir disoproxil fumarato: Los valores EC50 para tenofovir contra aislados de laboratorio y clínicos de VIH-1 están en el rango de 0,04-8,5 μ M.

Para la combinación de tenofovir con INTRs (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina y zidovudina), INNTRs (delavirdina, efavirenz, y nevirapina), e IPs (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir), se observan efectos adicionales sinérgicos.

Tenofovir exhibe actividad antiviral en cultivo celular contra clados A, B, C, D, E, F, G y O de VIH-1 (los valores EC50 oscilan entre 0,5-2,2 μ M) y muestra actividad específica de la cepa contra VIH-2 (los valores EC50 oscilan entre 1,6 μ M y 5,5 μ M).

Resistencia

Aislados de VIH-1 con menor susceptibilidad a la combinación de emtricitabina y tenofovir han sido seleccionados en cultivo celular. Los análisis genotípicos de estos aislados identificaron las sustituciones de aminoácidos M18V/I y/o K65R en el RT viral.

En aislados de VIH-1 la resistencia genotípica a efavirenz, predominantemente la sustitución de K103N, fue la forma más común de resistencia que se desarrolló. La resistencia a efavirenz ocurrió en 9/12 (75%) pacientes analizados en tratamiento con emtricitabina + tenofovir DF y en 16/22 (73%) pacientes analizados en tratamiento con combinación de dosis fija de zidovudina/lamivudina. La sustitución del aminoácido M184V, asociada con la resistencia a emtricitabina y lamivudina, se observó en 2/12 (17%) de aislados de pacientes tratados con emtricitabina + tenofovir DF y en 7/22 (32%) de aislados de pacientes tratados con zidovudina/lamivudina. Durante las 48 semanas, ningún paciente desarrolló una mutación de K65R detectable en su VIH según fue analizado mediante análisis genotípico estándar. Los datos disponibles son insuficientes para evaluar el desarrollo de la mutación de K65R luego de exposición prolongada a este régimen.

Los aislados entre 8 y 47 pacientes que recibieron tenofovir DF desarrollaron la sustitución de K65R durante 144 semanas de terapia. 7 de estos ocurrieron en las primeras 48 semanas de tratamiento y uno en la Semana 96. En pacientes que recibieron tratamiento, 14/304 (5%) de pacientes tratados con tenofovir DF con falla virológica hasta la semana 96 mostraron >1.4 veces (promedio 2.7) de reducción de la susceptibilidad a tenofovir. Los análisis genotípicos de los aislados resistentes exhibieron una mutación en el gen VIH-1 RT dando como resultado la sustitución del aminoácido K65R.

Efavirenz: Se han obtenido aislados clínicos con reducción de la susceptibilidad en cultivo celular a efavirenz. La sustitución del aminoácido observada frecuentemente en estudios clínicos con efavirenz es K103N (54%). Se observó una o más sustituciones de RT en las posiciones del aminoácido 98, 100, 101, 103, 106, 108, 190, 225, 227 y 230 en pacientes que no respondieron al tratamiento con efavirenz en combinación con otros antirretrovirales. Otras mutaciones de resistencia observadas por resultar comúnmente incluyeron L100I (7%), K101E/Q/R (14%), V108I (11%), G190S/T/A (7%), P225H (18%) y M230I/L (11%).

Emtricitabina: Aislados de VIH resistentes a emtricitabina han sido seleccionados en cultivo y estudios clínicos. Los análisis genotípicos de estos aislados mostraron que la susceptibilidad reducida a emtricitabina estaba asociada con una sustitución del aminoácido de metionina por valina o isoleucina (M184V).

Tenofovir disoproxil fumarato: Aislados de VIH-1 con susceptibilidad reducida a tenofovir han sido seleccionados en cultivos celulares. Estos virus expresaron una mutación de K65R en RT y mostraron una reducción 2-4 veces en la susceptibilidad a tenofovir.

Resistencia Cruzada

Se ha observado resistencia cruzada entre INNTRs. También se ha observado resistencia cruzada entre ciertos INTRs. Las sustituciones M184V/I y/o K65R seleccionadas en cultivo celular mediante la combinación de emtricitabina y tenofovir también se observaron en algunos aislados de VIH-1 en pacientes que no respondieron al tratamiento con tenofovir en combinación con lamivudina o emtricitabina, o ya sea abacavir o didanosina. Por lo tanto, la

Insuficiencia renal: debido a que Trivenz es una combinación a dosis fija, no debe prescribirse para pacientes que requieran ajustes de dosis tal como aquellos con insuficiencia renal moderada o severa. (Clearance de creatinina menos a 50mL/min).

Coadministración con Rifampina: Cuando Trivenz se administra con Rifampina a pacientes con un peso de 50 kg o más, se recomienda una dosis adicional de 200 mg/día de efavirenz.

CONTRAINDICACIONES

Trivenz está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad clínicamente significativa a efavirenz, un componente de Trivenz. (E). Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme o erupciones cutáneas tóxicas).

Drogas contraindicadas

Para algunas drogas, la competición por CYP3A4 de efavirenz puede resultar en una inhibición de su metabolismo y provocar reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales. (E). Arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria). Las drogas que están contraindicadas en combinación con Trivenz se listan en la siguiente tabla.

Tabla 1: Drogas que están contraindicadas o no recomendadas para el uso con Trivenz

Clase de droga: Nombre de la droga	Comentario clínico
Antifúngicos: Voriconazol	Efavirenz disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol. También, voriconazol aumenta significativamente la concentración plasmática de efavirenz, lo que puede aumentar el riesgo de efectos adversos relacionados con efavirenz. Debido a que Trivenz es un producto de combinación a dosis fija, la dosis de efavirenz no puede modificarse.
Derivados del ergot (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina)	Posibles reacciones adversas serias o mortales tales como toxicidad por ergot aguda caracterizada por vasospasmo periférico o isquemia de las extremidades y otros tejidos.
Clase de droga: Nombre de la droga	Comentario clínico
Benzodiazepinas: midazolam, triazolam	Posibles reacciones adversas serias o mortales tales como aumento o prolongación de la sedación o depresión respiratoria.
Bloqueadores de canales de calcio: Bepridil	Posibles reacciones adversas serias o mortales tales como arritmias cardíacas.
Agente de motilidad gastrointestinal: cisaprida	Posibles reacciones adversas serias o mortales tales como arritmias cardíacas.
Neurolepticos: pimozida	Posibles reacciones adversas serias o mortales tales como arritmias cardíacas.
Hierba de St. John (Hypericum perforatum)	Puede llevar a pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a efavirenz o a una clase de inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa. (INNTRs).

ADVERTENCIAS

Acidosis láctica, hepatomegalia severa con esteatosis y exacerbación de la hepatitis B posterior al tratamiento.
Se han reportado acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis incluyendo casos fatales, con el uso de análogos nucleosídicos incluyendo Tenofovir DF, un componente de Trivenz en combinación con otros antirretrovirales. La mayoría de estos casos se han dado en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a nucleosídicos pueden ser factores de riesgo.

Se debe tener especial precaución cuando se administran análogos nucleosídicos a pacientes con factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática, sin embargo, también se han reportado casos en pacientes que no tenían factores de riesgo. El tratamiento con Trivenz debe suspenderse en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (lo que puede incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de elevaciones marcadas de transaminasas)
Trivenz no está aprobado para el tratamiento de la infección con el virus de la hepatitis B crónica (VHB) y la seguridad y eficacia de Trivenz no ha sido establecida en pacientes coinfectados con VHB y VIH-1. Se han reportado exacerbaciones severas de la hepatitis B en pacientes que han discontinuado el tratamiento con emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato, que son componentes de Trivenz. Debe monitorizarse la función hepática con seguimiento clínico y de laboratorio durante varios meses en pacientes que están coinfectados con VIH-1 y VHB y discontinuar Trivenz. En caso de ser necesario iniciar la terapia anti hepatitis B.

Hepatotoxicidad

Se recomienda realizar un monitoreo de las enzimas hepáticas antes y durante el tratamiento para pacientes con enfermedad hepática subyacente, incluyendo infección por el virus de la hepatitis B o C, pacientes con un aumento significativo y pacientes en tratamiento con otras medicaciones asociadas con la toxicidad hepática. Algunos de los reportes de insuficiencia hepática ocurrieron en pacientes con enfermedad hepática preexistente o con otros factores de riesgo identificables. El monitoreo de las enzimas hepáticas debe también considerarse para aquellos pacientes con disfunción hepática preexistente u otros factores de riesgo. En pacientes con un aumento permanente de las transaminasas séricas mayor a 5 veces el límite superior normal, es necesario evaluar el beneficio de continuar el tratamiento con Trivenz frente a los riesgos desconocidos de toxicidad hepática.

Pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB

Se recomienda que todos los pacientes con VIH-1 sean evaluados por la presencia de VHB crónico antes de iniciar la terapia antirretroviral. Trivenz no ha sido aprobado para el tratamiento de la infección crónica por VHB, y la seguridad y eficacia de Trivenz no han sido establecidas en pacientes coinfectados con VHB y HIV-1. Se han reportado exacerbaciones severas de hepatitis B en pacientes coinfectados con VHB y HIV-1 y han discontinuado emtricitabina o tenofovir DF, dos componentes de Trivenz. En algunos pacientes infectados con VHB y tratados con emtricitabina, las exacerbaciones de hepatitis B fueron asociadas con la descompensación hepática y falla hepática. Los pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB deben ser cuidadosamente monitoreados con seguimiento clínico y de laboratorio por al menos varios meses luego de terminar el tratamiento con Trivenz. En caso de ser apropiado, puede justificarse la iniciación de un tratamiento antihépatitis B.

Interacción de drogas

Las concentraciones plasmáticas de efavirenz pueden ser alteradas por sustratos, inhibidores o inductores de CYP3A4. Asu vez, efavirenz puede alterar las concentraciones plasmáticas de drogas metabolizadas por CYP3A4 o CYP2B6.

Coadministración con productos relacionados

No debe administrarse junto con Trivenz ningún producto que contenga los mismo principios activos (emtricitabina, tenofovir DF, efavirenz) ya sea en combinación con otros agentes antirretrovirales o solos. Tampoco debe administrarse con productos que contengan lamivudina debido a la similitud de esta última con emtricitabina.

Síntomas psiquiátricos

Se han descrito reacciones adversas psiquiátricas en pacientes tratados con efavirenz: depresión severa, ideación suicida, intentos de suicidio, conducta agresiva, reacciones paranoicas y reacciones maníacas. Otros factores que se asocian con un aumento en la ocurrencia de estos síntomas son antecedentes de abuso de drogas, antecedentes psiquiátricos y recepción de medicación psiquiátrica al momento del tratamiento con efavirenz. Los pacientes con experiencias adversas psiquiátricas graves deben solicitar una evaluación médica inmediata para estar relacionados con el uso de efavirenz, y si es así, para determinar si los riesgos de continuar con la terapia superan los beneficios.

Síntomas del sistema nervioso

Estos síntomas incluyen: mareos, insomnio, problemas de concentración, somnolencia, sueños anormales, alucinaciones, euforia, confusión, agitación, amnesia, estupor, pensamiento anormal y despersonalización. Estos síntomas en general se desarrollan durante la primer o segunda semana de tratamiento y se resuelven luego de la segunda a cuarta semana. Debe

resistencia cruzada entre estos fármacos puede ocurrir en pacientes cuyo virus alberga alguna o ambas de estas sustituciones de aminoácidos.

Efavirenz: En estudios clínicos controlados previamente como resistentes a efavirenz también fueron fenotípicamente resistentes en cultivo celular a delavirdina y nevirapina en comparación con el basal. Los aislados virales clínicos resistentes a delavirdina y/o nevirapina con sustituciones asociadas con la resistencia a NNRTI (A98G, L100I, K101E/P, K103N/S, V106A, Y181X, Y188X, G190X, P225H, F227L, o M230L) mostraron reducción de la susceptibilidad a efavirenz en cultivo celular. Más del 90% de aislados resistentes a NNRTI probados en cultivo celular mantuvieron la susceptibilidad a efavirenz.

Emtricitabina: Los aislados resistentes a emtricitabina (M184V/I) tuvieron resistencia cruzada a lamivudina y zalcitabina pero mantuvieron la susceptibilidad en cultivo celular a didanosina, estavudina, zalcitabina y zidovudina, y NNRTIs (delavirdina, efavirenz y nevirapina). Los aislados de VIH-1 que contenían la sustitución de K65R, seleccionados in vivo mediante abacavir, didanosina, tenofovir y zalcitabina, demostraron reducción de la susceptibilidad a la inhibición mediante emtricitabina. Los virus que albergaban mutaciones que propiciaban reducción de la susceptibilidad a estavudina y zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, y K219Q/E) o didanosina (L74V) permanecieron sensibles a emtricitabina.

Tenofovir disoproxil fumarato: La mutación K65R seleccionada mediante tenofovir también se selecciona en algunos pacientes infectados con VIH-1 tratados con abacavir, didanosina, o zalcitabina. Los aislados de VIH-1 con la mutación K65R también mostraron reducción de la susceptibilidad a emtricitabina y lamivudina. Por lo tanto, la resistencia cruzada entre fármacos puede ocurrir en pacientes cuyo virus alberga la mutación K65R. Los aislados de VIH-1 de pacientes cuyo VIH-1 expresó una media de 3 sustituciones de aminoácido de RT asociado con zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, o K219Q/E/N) mostraron una disminución 3.1 veces en la susceptibilidad a tenofovir. Los pacientes cuyos virus expresaron una sustitución L74V sin sustituciones asociadas resistentes a zidovudina tuvieron una respuesta reducida a Trivenz. Hay información limitada para pacientes cuyos virus expresaron una sustitución Y115F, sustitución Q151, o inserción doble de T69S, los cuales tuvieron una respuesta reducida.

FARMACOCINETICA

Absorción

En pacientes infectados por el VIH, los picos de las concentraciones plasmáticas de efavirenz se lograron entre las 3-5 horas y se alcanzaron concentraciones plasmáticas en equilibrio estacionario entre 6 a 10 días. Con la administración de 600 mg de efavirenz una vez al día, el pico de la concentración en estado estacionario (C_{max}) fue de 12,9 \pm 3,7 μ M, la C_{50} fue 3,2 μ M y el AUC fue de 184 \pm 73 μ M.h

Emtricitabina se absorbe rápidamente con picos de concentraciones plasmáticas de 1 a 2 horas postdosis. Después de la administración oral de varias dosis de emtricitabina a pacientes infectados por el VIH, la C_{max} en estado estacionario fue 1,8 \pm 0,7 μ g/ml, la C_{50} en estado estacionario fue 0,09 \pm 0,07 μ g/ml y la AUC fue 10,0 \pm 3,1 μ g.h/ml durante un intervalo de dosificación de 24 horas. La biodisponibilidad media absoluta fue del 93%.

Después de la administración oral de una dosis única de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato a pacientes infectados por el VIH en ayunas, las concentraciones máximas de tenofovir se alcanzaron en una hora y los valores de la C_{max} y AUC fueron 296 \pm 90 ng/ml y 2.287 \pm 685 ng.h/ml, respectivamente. La biodisponibilidad oral de tenofovir a partir de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes en ayunas fue aproximadamente del 25%.

Efectos de los alimentos en la absorción oral

La asociación emtricitabina + efavirenz + tenofovir disoproxil fumarato no ha sido evaluada en presencia de alimentos.

La administración de comprimidos de efavirenz con una comida rica en grasas incrementó la media de AUC y la C_{max} de efavirenz en 26% y 79%, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. En comparación con la administración en ayunas, la dosificación de tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina en combinación ya sea con una comida rica en grasas o no incrementó la media de AUC y C_{max} de tenofovir en un 35% y 15%, respectivamente, sin afectar a las exposiciones a emtricitabina.

Distribución

Efavirenz presenta una alta unión (aproximadamente 99.5-99.75%) a proteínas plasmáticas humanas, en especial a albúmina.

La unión *in vitro* de emtricitabina a proteínas plasmáticas humanas es < 4% y resultó independiente de las concentración en el intervalo de 0,02 a 200 μ g/ml.

La unión *in vitro* de tenofovir a proteínas plasmáticas humanas es < 0,7% y es independiente de la concentración sobre un rango de 0,01 a 25 μ g/ml.

Biotransformación

Estudios *in vitro* sugieren que CYP3A4 y CYP2B6 son las principales isoenzimas responsables de metabolizar efavirenz.

Los metabolitos de emtricitabina incluyen los diastereoisómeros 3'-sulfoxido y su ácido glucurónico conjugado.

Eliminación

Efavirenz posee una semivida relativamente larga, de 52-76 horas tras dosis únicas, y de 40 a 55 horas tras dosis múltiples. Aproximadamente un 14 a 34% de la dosis de efavirenz marcada radiactivamente se recupera en la orina (mayormente como metabolitos) y entre 16-61% en heces (mayormente como droga inalterada).

Emtricitabina se elimina por una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa con un clearance renal normal en adultos de 213 \pm 89 mL/min. El 86% de la dosis se recupera en orina y el 13% de se recupera en forma de metabolitos. Después de la administración oral, la semivida de eliminación de emtricitabina es de aproximadamente 10 horas.

Tras una dosis oral, la vida de eliminación media de tenofovir es aproximadamente 17 horas. Tenofovir es excretado por una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa con un clearance renal en adultos con función renal normal de 2432 \pm 33 mL/min. Aproximadamente un 70 a 80% de la dosis se recupera en orina de forma inalterada.

Poblaciones especiales

Raza: Los datos limitados sugieren que la farmacocinética no varía en los distintos grupos raciales.

Sexo: La farmacocinética de emtricitabina y tenofovir y efavirenz es similar en pacientes masculinos y femeninos.

Pacientes pediátricos

Trivenz sólo debe administrarse a pacientes pediátricos a partir de 12 años y con un peso igual o mayor a los 40kg.

Pacientes geriátricos

La farmacocinética de efavirenz, emtricitabina y tenofovir no ha sido evaluada en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad).

Pacientes con insuficiencia renal

Efavirenz: La farmacocinética de efavirenz no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, menos del 1% de efavirenz se excreta inalterado en orina, por lo tanto el impacto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de efavirenz debería ser mínimo.

Emtricitabina y Tenofovir disoproxil fumarato: La farmacocinética de emtricitabina y tenofovir DF están alteradas en pacientes con insuficiencia renal. En individuos con un clearance de creatinina menor a 50mL/min, la C_{max} y AUC $_{0-24}$ de emtricitabina y tenofovir aumentaron.

Pacientes con insuficiencia hepática

Efavirenz: La farmacocinética de efavirenz no se ve afectada en pacientes con insuficiencia hepática leve. No hay información suficiente para determinar si la insuficiencia hepática moderada o severa afecta la farmacocinética de efavirenz.

Emtricitabina: La farmacocinética de emtricitabina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática leve, sin embargo, emtricitabina es metabolizada de manera significativa por las enzimas hepáticas, por lo tanto el impacto de la insuficiencia hepática será limitado.

Tenofovir disoproxil fumarato: La insuficiencia hepática no afecta de forma significativa la farmacocinética de tenofovir.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Adultos y pacientes pediátricos de 12 años o mayores con un peso corporal mínimo de 40 kg:

La dosis recomendada de Trivenz es de un comprimido, tomado por vía oral, una vez al día con el estómago vacío. La administración a la hora de dormir puede mejorar la tolerabilidad de los síntomas del sistema nervioso.

informarse a los pacientes que estos síntomas comunes tienden a mejorar con la continuación del tratamiento y no son predictivos de la posterior aparición de síntomas psiquiátricos menos frecuentes. La administración a la hora de dormir puede mejorar la tolerancia a estos síntomas del sistema nervioso.

Los pacientes deben ser advertidos sobre el potencial de efectos aditivos del SNC cuando Trivenz se utiliza de manera concomitante a la ingesta de alcohol y otras drogas psicoactivas.

Consejos

Se han observado convulsiones en pacientes que reciben efavirenz, generalmente en pacientes con historial médico conocido de convulsiones. Se debe tener precaución para pacientes con antecedentes de convulsiones.

Los pacientes que reciben medicación anticonvulsivante concomitante que se metabolizan principalmente por el hígado, como fenitoína y fenobarbital, pueden necesitar un seguimiento periódico de los niveles plasmáticos.

Insuficiencia renal

Emtricitabina y tenofovir se eliminan principalmente por el riñón, sin embargo, efavirenz no. Debido a que Trivenz es una combinación a dosis fija y la dosis individual de sus componentes no puede alterarse, los pacientes con clearance de creatinina menor a 50 mL/min no deben recibir tratamiento con Trivenz.

Hay evidencia sobre reportes de insuficiencia renal severa y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia) con el uso de tenofovir DF.

Se recomienda evaluar el clearance de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Trivenz y durante el mismo. Se debe realizar un monitoreo rutinario del clearance de creatinina, fosforo sérico, glucosa y proteínas en orina en pacientes con riesgo de insuficiencia renal, incluyendo aquellos que han experimentado previamente eventos renales mientras recibían Adefovir Dipivoxil.

Debe evitarse el uso de Trivenz con la administración reciente o concomitante de un agente nefrotóxico (por ejemplo, dosis altas o múltiples de fármacos antiinflamatorios no esteroideos –AINEs). Se han reportado casos de insuficiencia renal severa, luego del comienzo de dosis altas o múltiples de AINEs, en pacientes infectados con VIH con factores de riesgo para la insuficiencia renal, que parecieron estables con el uso de Tenofovir. Algunos pacientes requirieron hospitalización y terapia de reemplazo renal. Deben considerarse alternativas a AINEs, de ser necesario, en pacientes con disfunción renal.

Los niveles séricos de la hormona paratiroidea y de vitamina D también son mayores en pacientes en tratamiento con tenofovir DF.

Según la bibliografía consultada se llevaron a cabo estudios clínicos evaluando tenofovir DF en pacientes pediátricos y adolescentes. Bajo circunstancias normales, la DMO aumenta rápidamente en pacientes pediátricos. En pacientes infectados por VIH de 2 hasta 18 años de edad, los efectos óseos fueron similares a aquellos observados en pacientes adultos y sugieren un aumento de la reabsorción. Se observan tendencias similares en pacientes adolescentes con hepatitis B crónica de 12 a 18 años de edad. En los pacientes pediátricos, el crecimiento del esqueleto (altura) parece no estar afectado. Para más información consultar el prospecto de Tenofovir DF.

Los efectos de los cambios en la DMO y marcadores bioquímicos asociados a tenofovir DF en la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fractura se desconocen. Deben considerarse evaluaciones de la DMO para pacientes adultos y pediátricos que tienen antecedentes de fractura ósea patológica y otros factores de riesgo para osteoporosis o pérdida de masa ósea. Aunque el efecto de la suplementación con calcio y vitamina D no ha sido estudiado, pueden ser beneficiosos para los pacientes. Si se sospecha de anomalías óseas se debe realizar una consulta adecuada.

Efectos de mineral ósea:

Tenofovir está asociado con una mayor disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y el aumento de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo en pacientes infectados con VIH, lo que sugiere un aumento de la reabsorción en relación a los comparadores.

Los niveles séricos de la hormona paratiroidea y de vitamina D también son mayores en pacientes en tratamiento con tenofovir DF.

Según la bibliografía consultada se llevaron a cabo estudios clínicos evaluando tenofovir DF en pacientes pediátricos y adolescentes. Bajo circunstancias normales, la DMO aumenta rápidamente en pacientes pediátricos. En pacientes infectados por VIH de 2 hasta 18 años de edad, los efectos óseos fueron similares a aquellos observados en pacientes adultos y sugieren un aumento de la reabsorción. Se observan tendencias similares en pacientes adolescentes con hepatitis B crónica de 12 a 18 años de edad. En los pacientes pediátricos, el crecimiento del esqueleto (altura) parece no estar afectado. Para más información consultar el prospecto de Tenofovir DF.

La coadministración de atazanavir con Trivenz no se recomienda debido a que la coadministración de atazanavir con efavirenz o tenofovir disminuye las concentraciones plasmáticas de atazanavir. Además atazanavir aumenta las concentraciones de tenofovir. No hay suficiente información para apoyar las recomendaciones de dosificación para atazanavir o atazanavir/ritonavir en combinación con Trivenz.

Tabla 2: Interacciones de drogas establecidas y potencialmente importantes

Droga concomitante: Nombre de la droga	Efecto	Comentario clínico
Agentes antivirales para VIH		
Inhibidor de la proteasa: Atazanavir	↓ atazanavir; ↑ tenofovir	No se recomienda la coadministración de atazanavir con Trivenz. La coadministración de atazanavir con efavirenz o tenofovir DF disminuye las concentraciones plasmáticas de atazanavir. Se desconoce el efecto combinado de efavirenz más tenofovir DF sobre las concentraciones plasmáticas de atazanavir. También, atazanavir aumenta las concentraciones de tenofovir. No hay suficiente información que respalde las recomendaciones sobre dosificación para atazanavir o atazanavir/ritonavir en combinación con Trivenz.
Inhibidor de la proteasa: Fosamprenavir cálcico	↓ amprenavir	Fosamprenavir (sin booster): no se han establecido dosis apropiadas de fosamprenavir y Trivenz con respecto a seguridad y eficacia. Fosamprenavir/ritonavir: Se recomienda un adicional de 100 mg/día (300 mg totales) de ritonavir cuando Trivenz se administra con fosamprenavir/ritonavir una vez al día. No se requiere cambios en la dosis de ritonavir cuando Trivenz se administra con fosamprenavir más ritonavir dos veces al día.
Inhibidor de la proteasa: indinavir	↓ indinavir	Se desconoce la dosis óptima de indinavir, cuando se administra en combinación con efavirenz. Un aumento en la dosis de indinavir a 1000 mg cada 8 horas no compensa el aumento en el metabolismo de esta droga debido a efavirenz.
Droga concomitante: Nombre de la droga	Efecto	Comentario clínico
Inhibidor de la proteasa: lopinavir/ritonavir	↓ lopinavir ↑ tenofovir	No utilizar una única dosis diaria de lopinavir/ritonavir. Se recomienda un ajuste en la dosis de lopinavir/ritonavir cuando se coadministran con efavirenz, o tenofovir. Los pacientes deben ser monitoreados por posibles reacciones adversas asociadas con tenofovir. La combinación de ritonavir 500 mg administrados cada 12 horas con efavirenz 600 mg una vez al día está asociada con una mayor frecuencia de reacciones adversas (ej mareos, náusea, parestesia) y anomalías de laboratorio (aumento de enzimas hepáticas). Se recomienda un seguimiento de los valores de las enzimas hepáticas cuando Trivenz se usa en combinación con ritonavir.
Inhibidor de la proteasa: saquinavir	↓ saquinavir	No se han establecido dosis apropiadas de la combinación de efavirenz y saquinavir/ritonavir con respecto a la seguridad y eficacia.
CCR5 coreceptor antagonista: maraviroc	↓ maraviroc	Efavirenz disminuye las concentraciones plasmáticas de maraviroc. Consultar el prospecto de maraviroc para más información.
INTR: didanosina	↑ didanosina	Se debe tener precaución para la combinación de Trivenz con didanosina y los pacientes recibiendo está combinación deben ser monitoreados por reacciones adversas asociadas a didanosina incluyendo pancreatitis, acidosis láctica y neuropatía. Se recomienda una reducción de la dosis de didanosina cuando se coadministran con Tenofovir DF. Para más información consultar el prospecto de didanosina.
INTR: Otros INNTRs	↑ o ↓ de efavirenz y/o INNTR	La combinación de dos INNTR no es beneficiosa. Trivenz contiene efavirenz y no debe coadministrarse con otros INNTRs.
Inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa: raltegravir	↓ raltegravir	Efavirenz reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir. La importancia clínica de esta interacción no ha sido completamente evaluada.
Agentes antivirales para Hepatitis C		
Inhibidor de la proteasa: boceprevir	↓ boceprevir	La concentración plasmática de boceprevir disminuye cuando se coadministran con efavirenz, lo cual puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico. Debe evitarse esta combinación.
Inhibidor de la proteasa: telaprevir	↓ telaprevir ↓ efavirenz	La administración concomitante de telaprevir y efavirenz resulta en una reducción en las exposiciones a telaprevir y efavirenz en el estado estacionario.
Otros agentes		
Anticoagulante: warfarina	↑ o ↓ de warfarina	Efavirenz aumenta o disminuye los efectos y concentraciones plasmáticas.
Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	↓ carbamazepina ↓ efavirenz ↓ anticonvulsivante ↓ efavirenz	No hay suficiente información para realizar una recomendación sobre la dosis de Trivenz. Se debe usar tratamiento anticonvulsivante alternativo. Posible reducción de los niveles plasmáticos de efavirenz y/o anticonvulsivante; se debe llevar a cabo un seguimiento periódico de los niveles plasmáticos del anticonvulsivante.
Droga concomitante: Nombre de la droga	Efecto	Comentario clínico
Antidepresivos: bupropion, sertralina	↓ bupropion ↓ sertralina	Se cree que el efecto de efavirenz sobre la exposición a bupropion se debe a la inducción del metabolismo de bupropion. El aumento de la dosis de bupropion debe guiarse por la respuesta clínica, pero no debe excederse la dosis máxima recomendada de bupropion. Los aumentos de la dosis de sertralina deben guiarse por la respuesta clínica.
Antifúngicos: itraconazol, ketoconazol, posaconazol	↓ itraconazol ↓ hidroxitraconazol ↓ ketoconazol ↓ posaconazol	Debido a que no se puede realizar una recomendación sobre la dosis de itraconazol, debe considerarse un tratamiento antifúngico alternativo. Efavirenz tiene el potencial de reducir las concentraciones plasmáticas de ketoconazol. Evitar el uso concomitante a menos que el beneficio supere el riesgo.
Antiinfecciosos: claritromicina	↓ claritromicina ↑ metabolito 14-OH	La importancia clínica se desconoce. No se recomienda ajustes en la dosis de Trivenz cuando se administra con claritromicina. Deben considerarse alternativas a claritromicina, tales como azitromicina. No se han estudiado otros antibióticos macrólidos, tales como eritromicina en combinación con Trivenz.

Antimicrobacteriales: Rifabutina	↓ concentración rifabutina ↓ efavirenz	Aumentar la dosis diaria de rifabutina un 50%. Considerar aumentar al doble la dosis de rifabutina en regímenes donde rifabutina se administra dos o tres veces a la semana. Si Trivenz se coadministra con Rifampina a pacientes con un peso igual o mayor a 50 kg, se recomienda una dosis adicional de 200 mg/día de efavirenz. Los ajustes en la dosis de Diltiazem deben guiarse por la respuesta clínica (referirse al prospecto de diltiazem). No es necesario un ajuste en la dosis de Trivenz cuando se coadministra con diltiazem. No hay información disponible sobre las posibles interacciones de efavirenz con otros bloqueadores de canales de calcio que son sustratos de CYP3A4. Existe la posibilidad de una reducción en las concentraciones plasmáticas del bloqueador de canal de calcio. Los ajustes en la dosis deben realizarse en base a la respuesta clínica (referirse al prospecto del bloqueador de canal de calcio).
Rifampina	↓ diltiazem ↓ desacetil diltiazem ↓ N-monodesmetil diltiazem	
Bloqueadores de canales de calcio: diltiazem		
Otros (ej, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo)	↓ bloqueadores de calcio	
Inhibidores de la reductasa HMG-CoA: Atorvastatina, Pravastatina, Simvastatina	↓ atorvastatina ↓ pravastatina ↓ simvastatina	Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, Pravastatina y simvastatina disminuyen con efavirenz. Consultar el prospecto del inhibidor de la reductasa HMG-CoA para orientarse sobre la individualización de la dosis.
Anticonceptivos hormonales orales. Etilniletradiol/norgestimato	↓ metabolitos activos de norgestimato ↓ etonogestrel	Además de los anticonceptivos orales debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera confiable. Efavirenz no tiene efecto sobre la concentración de etinilestradiol pero disminuye los niveles de progestina (levonorgestrel y norelgestromina). No se observan efectos de etinilestradiol/norgestimato sobre las concentraciones plasmáticas de efavirenz. Además de los anticonceptivos orales debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera confiable. No se ha estudiado la interacción entre etonogestrel y efavirenz. Se esperan exposiciones disminuidas de etonogestrel. Existen reportes de falla anticonceptiva con etonogestrel en pacientes expuestos a efavirenz.
Implante: etonogestrel		
Inmunosupresores: Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y otros metabolizados por CYP3A	↓ Inmunosupresores	Se prevé una disminución en la exposición a los inmunosupresores debido a la inducción de CYP3A por efavirenz. Pueden requerirse ajuste en la dosis de inmunosupresores. Se recomienda un estrecho seguimiento de las concentraciones de inmunosupresores por al menos dos semanas (hasta que se alcancen concentraciones estables) cuando se comienza o finaliza el tratamiento con Trivenz.
Analgésicos narcóticos: Metadona	↓ metadona	La coadministración de efavirenz en pacientes infectados con VIH-1 con antecedentes de uso de drogas inyectables resulta en una disminución de los niveles plasmáticos de metadona y síndrome de abstinencia de opiáceos. La dosis de metadona se aumentó un 22% promedio para aliviar los síntomas de abstinencia. Los pacientes deben ser monitoreados por posibles signos de abstinencia y aumentar la dosis de metadona según sea necesario para aliviar los síntomas de abstinencia.

Ensayo de interferencia del Efavirenz:

Test de interacción Cannabinoide: Efavirenz no se une a receptores cannabinoideos. Para más información remitirse al prospecto de efavirenz.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Categoría D: Efavirenz puede causar daño fetal cuando se administra durante el primer trimestre de embarazo. Se debe evitar el embarazo en mujeres que están bajo tratamiento con Trivenz. Se debe combinar el método anticonceptivo barrera con otros métodos de anticoncepción (ej, anticonceptivos orales y otros anticonceptivos hormonales). Debido a la larga vida media de efavirenz, se recomienda usar métodos anticonceptivos adecuados por 12 semanas posteriores a la discontinuación de Trivenz. Las mujeres en edad fértil deben realizarse un test de embarazo antes de comenzar el tratamiento con Trivenz. Si esta droga se utiliza durante el primer trimestre de embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con Trivenz, debe ser informada sobre el potencial daño para el feto. No hay estudios adecuados y controlados de Trivenz en mujeres embarazadas. Trivenz debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio justifica el posible riesgo para el feto, como en mujeres embarazadas sin otra alternativa terapéutica.

Lactancia

Se recomienda a las madres no amamantar a sus hijos para evitar la transmisión postnatal del VIH-1. Tenofovir y emtricitabina se excretan en la leche materna. Debido a que se desconoce el riesgo de bajas exposiciones de emtricitabina y tenofovir en niños y debido al posible riesgo de transmisión del VIH-1, las madres deben recibir instrucciones sobre no amamantar a sus hijos mientras estén en tratamiento con Trivenz.

Empleo en pediatría

Trivenz debe administrarse únicamente a pacientes pediátricos de 12 años o mayores con un peso corporal mayor o igual a 40kg. Debido a que Trivenz es un comprimido combinado a dosis fija, los ajustes en la dosis de cada componente individual recomendados para pacientes menores de 12 años no puede realizarse con Trivenz.

Empleo en geriatría

Trivenz debe administrarse con precaución a pacientes de edad avanzada teniendo en cuenta la mayor frecuencia de disfunciones hepáticas, renales, cardíacas y enfermedades concomitantes o uso de otros medicamentos.

Insuficiencia Renal

Dado que este medicamento es una asociación fija, no deberá recetarse a los pacientes que precisan un ajuste de la dosificación, por ejemplo, los que sufren una disfunción renal moderada o severa (clearance de creatinina <50 ml/min).

Insuficiencia hepática

Trivenz no está recomendado para pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa debido a que no hay suficiente información para determinar una dosis apropiada. Los pacientes con insuficiencia hepática leve pueden recibir tratamiento con Trivenz a la dosis aprobada. Debido al extenso metabolismo de efavirenz mediado por citocromo P450 y la limitada experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática, se debe tener precaución al administrar Trivenz a estos pacientes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes que experimentan síntomas del SNC tales como mareos, impedimento en la concentración, y/o somnolencia deben evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir u operar maquinaria.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, DETERIORO DE LA FERTILIDAD

Efavirenz: Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratones y ratas se llevaron a cabo con efavirenz. Los ratones recibieron dosis con 0, 25, 75, 150, o 300 mg/kg/día por 2 años. Las incidencias de adenomas hepatocelulares y carcinomas y adenomas alveolares/pulmonares/bronquiolares aumentaron respecto de la información de referencia en hembras. No se observó aumentos en la incidencia tumoral respecto de la información de referencia en machos. En estudios en donde a las ratas se les administró efavirenz a dosis de 0, 25, 50, o 100 mg/kg/día por 2 años, no se observó ningún incremento en la incidencia tumoral respecto de la información de referencia. La exposición sistémica (en base a AUCs) en ratones fue de aproximadamente 1.7 veces que en humanos que reciben la dosis de 600 mg/día. La exposición en ratas fue menor que en humanos. Se desconoce el mecanis-

mo del potencial carcinogénico. Sin embargo, en ensayos de toxicología genética, efavirenz no mostró evidencia de actividad mutagénica o clastogénica en un grupo de estudios *in vitro* e *in vivo*. Estos incluyen ensayos de mutación bacteriana en *S. typhimurium* y *E. coli*, ensayos de mutación de mamíferos en células de ovario de hamster chino, ensayos de aberración cromosómica en linfocitos de sangre periférica humana o células de ovario de hamster chino, y un ensayo de micronúcleo de médula ósea de ratón. Dada la falta de actividad genotóxica de efavirenz, se desconoce la importancia para humanos de neoplasmas en ratones tratados con efavirenz.

Efavirenz no perjudicó el apareamiento o fertilidad de las ratas machos o hembras, y no afectó el esperma de las ratas machos tratados. No se vio afectado el desempeño reproductor de las crías nacidas de ratas hembras que recibieron efavirenz. Como resultado de la rápida depuración de efavirenz en ratas, las exposiciones sistémicas del fármaco alcanzadas en estos estudios fueron equivalentes o inferiores a las alcanzadas en humanos que recibieron dosis terapéuticas de efavirenz.

Emtricitabina: En estudios de carcinogenicidad a largo plazo de emtricitabina, no se encontró aumentos relacionados con el fármaco en la incidencia tumoral en ratones a dosis de hasta 750 mg/kg/día (26 veces la exposición sistémica humana a la dosis terapéutica de 200 mg/día) o en ratas a dosis de hasta 600 mg/día (31 veces la exposición sistémica humana a la dosis terapéutica).

Emtricitabina no fue genotóxica en la prueba bacteriana de mutación inversa (prueba de Ames), los ensayos de linfoma de ratón o micronúcleo de ratón.

Emtricitabina no afectó la fertilidad en ratas machos en aproximadamente 140 veces o en ratas machos y hembras en aproximadamente 60 veces más de exposiciones (AUC) que en humanos que recibieron la dosis diaria recomendada de 200 mg. La fertilidad fue normal en las crías de ratones expuestos diariamente desde antes de nacer (en el útero) durante la madurez sexual a exposiciones diarias (AUC) de aproximadamente 60 veces más que las exposiciones humanas a la dosis diaria recomendada de 200 mg.

Tenofovir disoproxil fumarato: Los estudios de carcinogenicidad oral a largo plazo de tenofovir DF en ratones y ratas se llevaron a cabo a exposiciones de hasta aproximadamente 16 veces (ratones) y 5 veces (ratas) de aquellas observadas en humanos a la dosis terapéutica para la infección del VIH. A dosis alta en ratones hembras, los adenomas hepáticos aumentaron a exposiciones de 16 veces que en humanos. En ratas, el estudio fue negativo para los hallazgos carcinogénicos a exposiciones de hasta 5 veces de las observadas en humanos a la dosis terapéutica.

Tenofovir DF fue mutagénico en el ensayo de linfoma de ratón *in vitro* y negativo en una prueba de mutagenicidad bacteriana *in vitro* (prueba Ames). En un ensayo de micronúcleo de ratón *in vivo*, tenofovir DF fue negativo cuando se administró a ratones machos.

No hubieron efectos en la fertilidad, desempeño del apareamiento o desarrollo embrionario temprano cuando se administró tenofovir DF a ratas machos a una dosis equivalente a 10 veces la dosis humana en base a las comparaciones del área de superficie corporal por 28 días antes del apareamiento y en ratas hembras por 15 días antes del apareamiento hasta el día siete de gestación. Sin embargo, hubo una alteración del ciclo estral en ratas hembras.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas son:

- Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis.
- Exacerbaciones severas de la Hepatitis B.
- Síntomas psiquiátricos.
- Sistema nervioso central.
- Nuevo inicio o empeoramiento de la insuficiencia renal.
- Rash.
- Hepatotoxicidad.
- Disminución de la densidad mineral ósea.
- Síndrome de reconstitución inmune.
- Interacción de drogas.

Para información adicional sobre efavirenz, emtricitabina o tenofovir DF en combinación con otros agentes antirretrovirales, consultar la información prescrita para estos productos.

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF incluyen: diarrea, náusea, fatiga, dolor de cabeza, mareos, depresión, insomnio, sueños anormales y rash. Las reacciones son generalmente consistentes con aquellas observadas para los componentes por separado.

De acuerdo con la bibliografía consultada, las siguientes reacciones adversas se observaron en estudios clínicos de efavirenz, emtricitabina o tenofovir DF en combinación con otros agentes antirretrovirales.

Efavirenz:

Las reacciones adversas más importantes fueron síntomas del sistema nervioso e incluyeron dolor, pérdida de concentración, sueños anormales, somnolencia, anorexia, dispepsia, dolor abdominal, nerviosismo y prurito. Se ha reportado pancreatitis aunque no se ha establecido la relación causal con efavirenz. También se observó un aumento de los niveles de amilasa sérica.

En pacientes pediátricos las reacciones son similares a aquellas en adultos con excepción de una mayor incidencia de rash.

Emtricitabina y tenofovir DF:

Las reacciones adversas más comunes fueron artralgia, tos, dispepsia, fiebre, mialgia, dolor, dolor abdominal, dolor de espalda, parestesia, neuropatía periférica (incluyendo neuritis periférica y neuropatía), neumonía, rinitis y rash (incluyendo rash, prurito, erupción maculopapular, urticaria, erupción vesiculobulosa, erupción pustulosa y reacción alérgica).

Se ha reportado decoloración de la piel, que se manifiesta por hiperpigmentación en las palmas de las manos y/o plantas de los pies, generalmente leve y asintomática. El mecanismo y la significancia clínica se desconocen.

En pacientes pediátricos se reportó además de las reacciones observadas en adultos con excepción de anemia e hiperpigmentación para emtricitabina.

Anormalidades de laboratorio:

- Colesterol en ayunas: > 240 mg/dL
- Creatina quinasa: Hombre > 990 U/L y Mujeres > 845 U/L
- Amilasa sérica: > 175 U/L
- Fosfatasa alcalina: > 550 U/L
- AST: Hombres > 180 U/L y Mujeres > 170 U/L
- ALT: Hombres > 215 U/L y Mujeres > 170 U/L
- Hemoglobina: < 8 mg/dL
- Hiperglicemia: > 250 mg/dL
- Hematuria: > 75 RBC/HPF
- Glicosuria: ≥ 3+
- Neutrófilos: < 750/mm³
- Triglicéridos en ayunas: > 750 mg/dL

Experiencia postmarketing

Efavirenz:

- Trastornos cardíacos:** palpitaciones.
- Trastornos del oído y laberinto:** Tinnitus y vértigo.
- Trastornos endocrinos:** Ginecomastia.
- Trastornos visuales:** visión anormal.
- Trastornos gastrointestinales:** Constipación, malabsorción.
- Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Astenia.

Trastornos hepatobiliares: aumento de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, hepatitis. Algunos reportes de insuficiencia hepática incluyendo casos en pacientes sin enfermedad hepática preexistente o factores de riesgo conocidos, se caracterizaron por un curso fulminante progresando en algunos casos a trasplante o la muerte.

Trastornos del sistema inmune: reacciones alérgicas.

Trastornos del metabolismo o nutricionales: redistribución/acumulación de la grasa corporal, hipercolesterolemia, hipertriglicéridemia.

Trastornos del tejido conectivo o musculoesquelético: artralgia, mialgia, miopatía.

Trastornos del sistema nervioso: coordinación anormal, ataxia, trastornos en el equilibrio y coordinación cerebelares, convulsiones, hipoestesia, parestesia, neuropatía, temblor.

Trastornos psiquiátricos: reacciones agresivas, agitación, ilusiones, labilidad emocional, manía, neurosis, paranoia, psicosis, suicidio.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: enrojecimiento, eritema multiforme, dermatitis fotoalérgica, síndrome de Stevens Johnson.

Tenofovir DF:

Trastorno del sistema inmune: reacción alérgica, incluyendo angioedema.

Trastornos del metabolismo y nutricionales: acidosis láctica, hipocalcemia, hipofosfatemia.

Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos:

Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal.

Trastornos hepatobiliares: esteatosis hepática, hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas (más comúnmente AST, ALT, gamma GT).

Trastornos de piel y subcutáneos:

Rash
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético: Rabdomiolisis, osteomalacia (manifestada como dolor de hueso el cual puede contribuir a fracturas), debilidad muscular, miopatía

Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal aguda, necrosis tubular aguda, síndrome Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluyendo casos agudos), diabetes nefrogénica, insuficiencia renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria

Trastornos generales y en el sitio de administración:

Astenia
Las siguientes reacciones adversas pueden ocurrir como consecuencia de una tubulopatía renal proximal: rabdomiolisis, osteomalacia, hipocalcemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia.

SOBREDOSIS

En caso de una sobredosis, el paciente debe ser monitoreado para determinar la toxicidad, incluyendo signos vitales y observación del estado clínico general, cuando sea necesario se debe brindar tratamiento estándar de apoyo.

La administración de carbono activado puede utilizarse para remover el efavirenz no absorbido. La hemodiálisis puede remover tanto a emtricitabina como tenofovir DF pero es poco probable que remueva a efavirenz de la sangre.

Efavirenz: Algunos pacientes que ingirieron 600 mg dos veces al día presentaron un aumento en los síntomas del sistema nervioso. Un paciente experimentó contracciones musculares involuntarias.

Emtricitabina: Se han administrado dosis de hasta 1200 mg. No se reportaron reacciones adversas.

La hemodiálisis remueve aproximadamente el 30% de la dosis de emtricitabina. Se desconoce si emtricitabina puede removerse por diálisis peritoneal.

Tenofovir disoproxil fumarato: Se han administrado dosis de 600 mg. No se reportaron reacciones adversas. Los efectos de dosis mayores se desconocen.

Tenofovir es removido eficientemente por hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente 54%.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4 962-6666
- Hospital A. Posadas: (011) 4 654-6648

PRESENTACION

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original, a una temperatura entre 15 - 30°C.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica"

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N° 58.304

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.,
Calle 3 N° 519, Parque Industrial Pilar - Buenos Aires.
D.T.: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 16/02/2017



Laboratorios RICHMOND



Este Medicamento es Libre de Gluten