

TRIVENZ®

Efavirenz 600 mg-Emtricitabina 200 mg Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg Comprimidos recubiertos Vía oral

Industria Argentina Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Efavirenz.....	600,00 mg
Emtricitabina.....	200,00 mg
Tenofovir disoproxil fumarato.....	300,00 mg
Povidona.....	37,79 mg
Esferas de azúcar.....	37,79 mg
Hidropropilcelulosa tipo LF.....	9,60 mg
Hidroxiopropilcelulosa LH 32.....	1,65 mg
Lauryl sulfato de sodio.....	12,00 mg
Croscarmelosa sódica.....	48,00 mg
Celulosa microcristalina.....	178,60 mg
Hidroxiopropilcelulosa EF.....	38,40 mg
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200).....	8,00 mg
Crospovidona.....	129,00 mg
Estearato de magnesio.....	8,00 mg
Talco.....	10,60 mg
Hipromelosa 2910/5.....	16,20 mg
Poli(etilenglicol) 8000.....	4,35 mg
Dióxido de titanio.....	10,85 mg
Lactosa monohidrato micronizada.....	8,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Trivenz™ es una asociación de dosis fija de los antirretrovirales Efavirenz, Emtricitabi-na y Tenofovir Disoproxil Fumarato. Clasificación terapéutica ATC: J05AR06.

INDICACIONES

Trivenz™ es indicado solo como un régimen completo o en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección de VIH-1 en adultos y pa-cientes pediátricos con peso igual o mayor 40 Kg.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES Mecanismo de acción Trivenz™ es una combinación a dosis fija de las drogas antivirales Efavirenz, Emtrici-tabina 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 com-petitiva de la transcriptasa reversa del VIH-1. La transcriptasa inversa del VIH-2 y las ADN polimerasas humanas α, β, γ y δ no son inhibidas por Efavirenz.

Emtricitabina: Es un análogo nucleosído de citidina, es fosforilada por las enzimas celulares para formar Emtricitabina trifosfato. Emtricitabina trifosfato inhibe la activi-dad de la transcriptasa reversa del HIV-1, compitiendo con el sustrato natural desoxi-citidina 5´ trifosfato y mediante su incorporación en el ADN viral inopiente que da lu-gar a la terminación de la cadena de ADN. Emtricitabina 5´-trifosfato es un inhibidor de la ADN polimerasa de mamíferos α, β, ε, γ y la polimerasa y delADN mitocondrial.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Es un nucleósido acíclico diéster fosfonato, análo-go de la adenosina monofosfato. Tenofovir Disoproxil Fumarato requiere una hidról-sis diéster inicial para la conversión a Tenofovir y posterior fosforilaciones por enz-imas celulares para formar Tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inhibe la activi-dad 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 difosato es un inhibidor débil de las polimerasas de mamíferos α, β y la polimerasa y delADN mitocondrial.

Actividad antiviral

Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato: Según la bibliografía con-sultada, se llevaron a cabo estudios combinados que evaluaron la actividad antiviral en el cultivo celular de Emtricitabina y Efavirenz juntos, Efavirenz y Tenofovir juntos, y Emtricitabina y Tenofovir juntos. Se observaron efectos antivirales aditivos a sinérgicos.

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 1,7-25 nM en líneas celulares linfoblastoides, células mononuclea-res periféricas y cultivos macrófagos/monocitos. Efavirenz exhibe actividad antiviral aditiva contra VIH-1 en cultivo celular cuando se combina con inhibidores no nucleó-sidos 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 revestidos (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: Se llevaron a cabo estudios para evaluar la actividad antiviral en el cultivo celular de Emtricitabina frente a los aislados de laboratorio y clínicos de VIH-1 en líneas celulares linfoblastoides, la línea celular MAGI-CCR5 y células mononu-clearas de sangre periférica.

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 µM (0,0003-0,158 µg/mL). La combinación de Emtricitabina con INTRs (abacavir, lami-vudina, estavudina, zalcitabina y zidovudina), INNTRs (delavirdina, Efavirenz y nevirapina) y IPs (amprenavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir) presenta efectos sinérgi-cos adicionales. Emtricitabina exhibe actividad antiviral en cultivo celular contra re-vestimientos A, B, C, D, E, F y G de VIH-1 (los valores EC₅₀ oscilan entre 0,007-0,075 µM) y muestra actividad específica contra VIH-2 (los valores EC₅₀ oscilan entre 0,007-1,5 µM).

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Se llevaron a cabo estudios para evaluar la activi-dad antiviral en el cultivo celular de Tenofovir frente a los aislados de laboratorio y clí-nicos de VIH-1 en líneas celulares linfoblastoides, células primarias de monocitos/macrófagos y linfocitos de sangre periférica. Los valores EC₅₀ para Tenofovir contra aislados de laboratorio y clínicos del VIH-1 están en el rango de 0,04-8,5 µM.

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 adio-nales sinérgicos. Tenofovir exhibe actividad antiviral en cultivo celular contra cla-ros A, B, C, D, E, F, y G de VIH-1 (los valores EC₅₀ oscilan entre 0,5-2,2 µM) y muestra actividad específica de la cepa contra VIH-2 (los valores EC₅₀ oscilan entre 1,6 µM y 5,5 µM).

Resistencia

Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato: 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 identifica-ron las sustituciones de aminoácidos M18V/I y/o K65R en el RT viral. Además, Tenofovir ha seleccionado una sustitución de K70E en la transcriptasa inversa del VIH-1 y reduce la susceptibilidad al Tenofovir.

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 13/19 pacientes analizados en tratamiento con Emtricitabina + Tenofovir DF y en 21/29 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 2/19 de aislados de pacientes tratados con Emtricitabina + Tenofovir DF y en 10/29 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 aislados entre 8 y 47 pacientes que recibieron Tenofovir desarrollaron la susti-tución de K65R durante 144 semanas de terapia, 7 de éstos ocurrieron en las primeras 48 semanas de tratamiento y uno en la Semana 96. En pacientes que recibieron tra-tamiento, 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 sustitucio-nes de RT en las posiciones del aminoácido 98, 100, 101, 103, 105, 108, 188, 189, 225, 227 y 230 en pacientes que no respondieron al tratamiento con Efavirenz en combinación con otros antirretrovirales. Otras mutaciones de resistencia observa-das por resultar comúnmente incluyeron L100I (7%), K101E/Q/R (14%), V108I (11%), G190S/T/A (7%), P225H (18%) y M230I/L (11%).

Los aislados de VIH-1 con susceptibilidad reducida a Efavirenz emergieron rápida-mente bajo selección en cultivo celular (aumento en más de 380 veces en el valor de EC₅₀). La caracterización genotípica de estos virus identificó sustituciones que resultan en sustituciones de aminoácidos individuales L100I o V179D, sustituciones dobles L100I/V108I y sustituciones triples L100I/V179D/Y181C en RT.

Emtricitabina: Han sido seleccionados aislados de VIH resistentes a Emtricitabina en cultivo y estudios clínicos. Los análisis genotípicos de estos aislados mostraron que la susceptibilidad reducida a Emtricitabina estaba asociada con una sustitución en el gen RT de VIH-1 en el codón 184 que dio como resultado con una substitución del aminoácido de metionina por valina o isoleucina (M184V/I).

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Han sido seleccionados aislados de VIH-1 con su-sceptibilidad reducida a Tenofovir 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

Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato: 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 didano-sina. Por lo tanto, la resistencia cruzada entre estos fármacos puede ocurrir en pa-cientes cuyo virus alberga alguna o ambas de estas sustituciones de aminoácidos.

Efavirenz: Los aislados clínicos caracterizados 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 NRTI probados en cultivo celular mantuvieron la susceptibilidad a Efavirenz.

Emtricitabina: Los aislados resistentes a Emtricitabina (M184V/I) tuvieron resisten-cia cruzada a lamivudina y zalcitabina pero mantuvieron la susceptibilidad en cultivo celular a didanosina, estavudina, Tenofovir, zidovudina, y NNRTIs (delavirdina, Efa-virenz, y nevirapina). Los aislados de VIH-1 que contenían la sustitución de K65R, seleccionados *in vivo* mediante abacavir, didanosina, Tenofovir y zalcitabina, de-mostraron 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 dida-nosina (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 abaca-vir, 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. La sustitución K70E seleccionada clínicamente por Tenofovir DF pre-sentó susceptibilidad reducida a abacavir, didanosina, Emtricitabina, y lamivudina. Los aislados de VIH-1 de pacientes cuyo VIH-1 expresó una media de 3 sustitucio-nes 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 sustitucio-nes asociadas resistentes a zidovudina tuvieron una respuesta reducida a los princi-pios activos de Trivenz™. Hay información limitada para pacientes cuyos virus expre-saron una sustitución Y115F, sustitución Q151, o inserción doble de T69S, los cuales tuvieron una respuesta reducida.

Farmacodinámia Efectrofiología cardiaca

Efavirenz: Se realizó un estudio en sujetos con genotipo CYP2B6 * 6/* 6. Luego de la administración de 600 mg de dosis diaria durante 14 días, se observó una relación positiva entre la concentración de efavirenz y la prolongación del QTc.

Farmacodinámia Absorción

Efavirenz: En pacientes infectados por el VIH, los picos de las concentraciones plasmá-ticas de Efavirenz se lograron entre las 3 a 6 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 ± 3,7 µM, la C_{max} 5,6 ± 3,2 µM y el AUC fue de 184 ± 73 µM.h.

Emtricitabina: Se absorbe rápidamente con picos de concentraciones plasmáticas de 1 a 2 horas post-dosis. 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 ± 0,7 µg/ml (media ± DE). La concentración mínima plasmática media en estado estacionario a las 24 horas después de la dosis fue de 0,09 µg/ml y la AUC fue 10,0 ± 3,1 µg.h/ml durante un interva-lo de dosificación de 24 horas. La biodisponibilidad media absoluta fue del 93%.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: 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 ± 0,4 horas (media ± DE) y los valores de la C_{max} y AUC fueron 296 ± 90 ng/ml y 2.287 ± 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 incre-mentó la media de AUC y la C_{max} de Efavirenz en 28% y 79%, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. En comparación con la administ-ración en ayunas, la dosificación de Tenofovir Disoproxil Fumarato y Emtricitabina en combinación ya sea con una comida rica en grasas o ligera incrementó la media de AUC y C_{max} media 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 concentraciones en el intervalo de 0,02 a 200 µg/ml. La unión *in vitro* de Tenofovir a proteínas plasmáticas humanas es < 0,7% y es inde-pendiente de la concentración sobre un rango de 0,01 a 25 µg/ml.

Metabolismo

Estudios *in vitro* sugieren que CYP3A4 y CYP2B6 son las principales isoenzimas responsables de metabolizar Efavirenz. Efavirenz ha demostrado inducir enzimas CYP, lo que resulta en la inducción de su propio metabolismo. Los metabolitos de Emtricitabina incluyen los diastereoisómeros 3´-sulfóxido 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 Tras la administración de emtricitabina radiomarcada, aproximada-mente el 86% se recupera en la orina y el 13% se recupera como metabolitos. Des-pués de la administración oral, la semivida de eliminación de Emtricitabina es de aproximadamente 10 horas.

Tenofovir se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, con una clearance renal en adultos con función renal normal de 243 ± 33 ml/min (media ± DE). Después de una dosis oral única, la vida media de elimina-ción del Tenofovir es de aproximadamente 17 horas.

Poblaciones especiales

Efavirenz: La farmacocinética de Efavirenz en sujetos infectados con VIH-1 parece ser similar entre los grupos raciales estudiados.

Emtricitabina: No se han identificado diferencias farmacocinéticas debido a la raza después de la administración de Emtricitabina.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Se contaba con números insuficientes de grupos raciales y étnicos distintos del caucásico para determinar adecuadamente las posi-bles diferencias farmacocinéticas entre estas poblaciones después de la administ-ración de Tenofovir DF.

Género

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 40 kg.

Anchianos

La farmacocinética de Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir no ha sido evaluada en ancianos (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 Efa-virenz debería ser mínimo.

Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato: La farmacocinética de Emtricitabi-na y Tenofovir DF están alteradas en pacientes con insuficiencia renal. En indivi-duos con un clearance de creatinina menor a 50 mL/min, la C_{max} y AUC_{0-∞} de Emtrici-bina y Tenofovir aumentaron.

Pacientes con insuficiencia hepática

Efavirenz: La farmacocinética de Efavirenz no se ve afectada en pacientes con insu-ficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh). No hay información suficiente para determinar si la insuficiencia hepática moderada o severa (Clase B o C de Child-Pugh) afecta la farmacocinética de Efavirenz.

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

Tenofovir Disoproxil Fumarato: La farmacocinética de Tenofovir después de una dosis de 300 mg de Tenofovir DF se ha estudiado en sujetos no infectados por el VIH con insuficiencia hepática de moderada a grave. La insuficiencia hepática no afecta de forma significativa la farmacocinética de Tenofovir.

POSOLOGIA /DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Pruebas previas a la iniciación, y durante el tratamiento con Trivenz™

Antes o al inicio del tratamiento con Trivenz™, los pacientes deben ser examinados para detectar la infección por el virus de la hepatitis B. Se debe evaluar la creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina estimado, la glu-cosa en la orina y la proteína en orina en todos los pacientes, previo al inicio y durante el uso de Trivenz™, en un horario clínicamente apropiado. En pacientes con enferme-dad renal crónica, también se debe evaluar fósforo en suero.

Controlé la función hepática antes y durante el tratamiento con Trivenz™ Se deben realizar pruebas de embarazo, previo al inicio del tratamiento con Trivenz™ en adolescentes y adultos en edad fértil.

Dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos que pesen como mi-nimo 40 kg

Trivenz™ es un producto de combinación de tres dosis fijas que contiene 600 mg de Efavirenz (EFV), 200 mg de Emtricitabina (FTC) y 300 mg de Tenofovir Disoproxil Fu-

marato (TDF). La dosis recomendada de Trivenz™ en adultos y pacientes pediátricos que pesan como mínimo 40 kg es de un comprimido una vez al día, tomada por vía oral con el estómago vacío. La dosificación a la hora de acostarse puede mejorar la tolerabilidad de los síntomas del sistema nervioso.

POBLACIONES ESPECIALES

Pacientes con insuficiencia renal moderada o grave

Trivenz™ no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración estimada de creatinina por debajo de 50 ml/min).

Pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave

No se recomienda Trivenz™ en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (Child Pugh B o C).

Ajuste de la dosis con rifampicina

Si Trivenz™ se coadministra con rifampicina en pacientes que pesan 50 kg o más, to-me un comprimido de Trivenz™ una vez al día, seguida de una dosis adicional de 200 mg por día.

Via de administración:

CONTRAINDICACIONES

Trivenz™ está contraindicado en pacientes en los que se ha demostrado previamente hipersensibilidad clínica significativa, (ej. Síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, o erupciones tóxicas de la piel) a Efavirenz, un componente de Trivenz™. La coadministración de Trivenz™ con voriconazol o elbasvir/grazoprevir está contra-indicada.

ADVERTENCIAS

Post-tratamiento de exacerbación aguda de la hepatitis B

Se han informado exacerbaciones agudas graves del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que están coinfectados con VIH-1 y VHB y han discontinuado productos que contienen Emtricitabina (FTC) y/o Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF), que son componentes de Trivenz™.

Monitoreo estrechamente la función hepática con seguimiento clínico y de laborato-rio por al menos varios meses en pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB y se debe discontinuar Trivenz™. En caso de ser apropiado, puede justificarse la iniciación de la terapia antihepatitis B.

Acidosis láctica, hepatomegalia severa con esteatosis

Se han reportado acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis incluyendo casos fatales, con el uso de análogos nucleosídos incluyendo Tenofovir Disoproxil Fumarato y Emtricitabina, dos componentes de Trivenz™, solos o en combinación con otros antirretrovirales. El tratamiento con Trivenz™ debe suspenderse en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad (lo que puede incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de elevaciones marcadas de transaminasas).

Hepatotoxicidad

Se han notificado casos posteriores a la comercialización de hepatitis, incluida la he-patitis fulminante que progresa a insuficiencia hepática que requirió un trasplante o la muerte, en pacientes tratados con Efavirenz, un componente de Trivenz™. Los in-formes han incluido pacientes con enfermedad hepática subyacente, incluida la coinfección con hepatitis B o C, y pacientes sin enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables.

Trivenz™ no se recomienda para pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Se recomienda una monitorización cuidadosa para pacientes con insuficien-cia hepática leve que reciben Trivenz™.

Se recomienda el control de las enzimas hepáticas antes y durante el tratamiento para todos los pacientes. Considere discontinuar Trivenz™ en pacientes con elevacio-nes persistentes de transaminasas séricas mayores de cinco veces el límite superior del rango normal.

Se debe interrumpir Trivenz™ si la elevación de las transaminasas séricas va acom-pañada de signos o síntomas clínicos de hepatitis o descompensación hepática.

Riesgo de reacciones adversas o pérdida de respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas

El uso concomitante de Trivenz™ y otros medicamentos puede resultar en interaccio-nes medicamentosas potencialmente significativas, algunas de las cuales puede conducir a:

- Pérdida del efecto terapéutico del fármaco concomitante o Trivenz™ y posible desar-rollo de resistencia.

- Posible reacción adversa clínicamente significativa ante el aumento de la exposi-ción a Trivenz™ o al fármaco concomitante.

Se ha observado prolongación de QTc con el uso de EFV. Considere alternativas a Trivenz™ cuando se administre conjuntamente con un medicamento con riesgo cono-cido de Torsade de Pointes o cuando se administra a pacientes con alto riesgo de Torsade de Pointes.

Consulte la Tabla 1: Interacciones de drogas establecidas y otras potencialmente significativas para conocer los pasos para prevenir o administrar estas posibles y co-nocidas interacciones significativas con drogas, incluyendo las recomendaciones. Considere el potencial de interacciones de drogas antes y durante la terapia con Tri-venz™ y revise los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con Trivenz™.

Exacerbación aguda grave de la hepatitis B en 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 o al iniciar la terapia antirretroviral. Se han reportado exacer-baciones severas de hepatitis B (ej. descompensación o insuficiencia hepática) en pacientes coinfectados con VHB y HIV-1 y han discontinuado Emtricitabina o Tenofo-vir DF, dos componentes de Trivenz™. 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 suspender el tratamiento con Trivenz™. En caso de ser apropiado, puede justificarse la iniciación de un tratamiento antih hepatitis B, especialmente en pacientes con enfermedades del hígado o cirrosis, ya que las exa-cerbaciones de la hepatitis post-tratamiento, puede impulsar la descompensación y la falla hepática.

Rash

Según la bibliografía consultada, se ha presentado erupción cutánea de nueva apa-rición en pacientes tratados con 600 mg de efavirenz. Se ha reportado en pacientes adultos tratados con efavirenz, erupción asociada con ampollas, descamación hú-meda o ulceración, erupción de grado 4 (por ejemplo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson). Se produjeron erupciones cutáneas maculopapulares de le-ves a moderadas, dentro de las primeras 2 semanas de iniciar el tratamiento con EFV (el tiempo medio para el inicio de la erupción en adultos fue de 11 días) y en la mayoría de los sujetos que continuaron el tratamiento con EFV, la erupción se resol-vió dentro de 1 mes (duración media, 16 días).

Puede reiniciarse el tratamiento con Trivenz™ en pacientes que hayan interrumpido el mismo debido a rash. Trivenz™ debe discontinuarse en pacientes que desarrollen rash severo asociado con formación de ampollas, descamación, afectación de las mucosas o fiebre.

Antihistamínicos apropiados y/o corticoesteroides pueden mejorar la tolerancia y acelerar la curación de la erupción. Se debe considerar una terapia alternativa para pacientes que han tenido reacciones cutáneas potencialmente mortales (ej. síndro-me de Stevens-Johnson). La experiencia con efavirenz en sujetos que discontinuaron otros agentes antirre-trovirales de la clase NNRTI es limitada. Se han tratado con efavirenz, diecinueve pacientes que discontinuaron nevirapina debido a rash. Nueve de estos pacientes desarrollaron rash leve a moderado mien-tras recibían terapia con efavirenz, y dos de estos pacientes discontinuaron el tra-tamiento debido a rash.

Según la bibliografía

Droga concomitante:	Efecto	Comentario clínico
Nombre de la droga		
Agentes antivirales para VIH		
Inhibidor de la proteasa: atazanavir	↓ atazanavir: ↑ Tenofovir	La coadministración de atazanavir con Efavirenz o Tenofovir DF disminuye las concentraciones plasmáticas de atazanavir. No hay suficiente información que respalde las recomendaciones sobre dosificación para atazanavir o atazanavir/ritonavir en combinación con Trivenz [®] .
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.
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.
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.
darunavir/ritonavir	↑ Tenofovir	Consulte toda la información de prescripción de lopinavir/ritonavir para informarse sobre la correcta coadministración con Tenofovir Disoproxil Fumarato o Tenofovir, como es el caso para Trivenz [®] . Trivenz [®] debe ser discontinuado en pacientes que desarrollen reacciones adversas asociadas a Tenofovir Disoproxil Fumarato. Monitoree a los pacientes que reciben Trivenz [®] concomitantemente con darunavir con booster de ritonavir para reacciones adversas asociadas a Tenofovir Disoproxil Fumarato. Se debe discontinuar Trivenz [®] en pacientes que desarrollen reacciones adversas asociadas a Tenofovir Disoproxil Fumarato.
ritonavir	↑ ritonavir ↑ Efavirenz	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 anomalidades 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.
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	Consultar el prospecto de maraviroc para más información.
INTR, didanosina	↑ didanosina	Los pacientes que reciben Trivenz [®] y didanosina deben ser monitoreados estrechamente para reacciones adversas asociadas a didanosina. Se debe discontinuar didanosina en pacientes que desarrollen reacciones adversas asociadas a didanosina. Las concentraciones altas de didanosina pueden potenciar las reacciones adversas asociadas a didanosina, incluyendo pancreatitis, y neuropatía. La supresión de recuentos de células CD4+ se observó en pacientes que recibieron Tenofovir Disoproxil Fumarato con didanosina 400 mg a diario. En pacientes con peso mayor a 60 kg, se debe reducir la dosis de didanosina a 250 mg cuando se coadministra con Trivenz [®] . En pacientes con peso menor a 60 kg, se debe reducir la dosis de didanosina a 200 mg, cuando se coadministra con Trivenz [®] . Cuando se coadministra Trivenz [®] con didanosina, se deben administrar bajo condiciones de ayuno o con comida liviana (menos de 400 Kcal, 20% de grasa).
Otros INNTRs	↑ o ↓ 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	La importancia clínica de esta interacción no ha sido completamente evaluada.
Agentes antivirales para Hepatitis C		
Inhibidores de la proteasa		
boceprevir	↓ boceprevir	La concentración plasmática de boceprevir disminuye cuando se coadministra con Efavirenz, lo cual puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico. Debe evitarse esta combinación.
elbasvir/grazoprevir	↓ elbasvir ↓ grazoprevir	La coadministración de Trivenz [®] con elbasvir/grazoprevir está contraindicada, debido a que puede generar pérdida de la respuesta virológica de elbasvir/grazoprevir.
glecaprevir/pibrentasvir	↓ pibrentasvir ↓ glecaprevir	La coadministración de Trivenz [®] con elbasvir/grazoprevir está contraindicada, debido a que puede generar pérdida de la respuesta virológica de glecaprevir/pibrentasvir.
ledipasvir/sofosbuvir	↑ Tenofovir	Los pacientes que reciben Trivenz [®] en forma concomitante con ledipasvir/sofosbuvir, deben ser monitorizados para reacciones adversas asociadas a Tenofovir Disoproxil Fumarato.
simeprevir	↓ simeprevir ↔ Efavirenz	No se recomienda la administración concomitante de simeprevir junto con Efavirenz, debido a que puede producirse DISMINUCIÓN del efecto terapéutico de simeprevir.

sofosbuvir/velpatasvir	↑ Tenofovir ↓ velpatasvir ↓ voxilaprevir	No se recomienda la coadministración de Efavirenz con regímenes que contienen sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
Otros agentes		
Anticoagulantes		
warfarina	↑ o ↓ warfarina	Efavirenz aumenta o disminuye los efectos y concentraciones plasmáticas.
Anticonvulsivantes		
carbamazepina	↓ carbamazepina ↓ Efavirenz	No hay suficiente información para realizar una recomendación sobre la dosis de Trivenz [®] . Se debe usar tratamiento anticonvulsivante alternativo.
fenitoína fenobarbital	↓ anticonvulsivante ↓ Efavirenz	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.
Antidepresivos		
bupropion	↓ bupropion	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.
sertralina	↓ sertralina	Los aumentos de la dosis de sertralina deben guiarse por la respuesta clínica.
Antifúngicos		
itraconazol	↓itraconazol ↓ hidrox-itraconazol	Debido a que no se puede realizar una recomendación sobre la dosis de itraconazol, debe considerarse un tratamiento antifúngico alternativo.
ketocoazol	↓ketocoazol	No se realizaron ensayos de interacción de drogas entre Efavirenz - Emtricitabina -Tenofovir Disoproxil Fumarato y ketocoazol. Efavirenz tiene el potencial de reducir las concentraciones plasmáticas de ketocoazol.
posaconazol	↓ posaconazol	Evitar el uso concomitante a menos que el beneficio supere el riesgo.
voriconazol	↓ voriconazol ↑ Efavirenz	La coadministración de Trivenz [®] junto con voriconazol está contraindicada, debido a que puede impulsar la reducción del efecto terapéutico de voriconazol y aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas a Efavirenz
Antiinfecciosos		
claritromicina	↓ claritromicina ↑ metabólito 14-OH	Considere alternativas a los antibióticos macrólidos debido al riesgo de prolongación del intervalo QT.
Antimicrobacterial		
rifabutina	↓ rifabutina	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.
rifampina	↓ Efavirenz	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.
Antimaláricos		
artemeter/lumefantrina	↓ artemeter ↓ dihidroartemisinina ↓ lumefantrina	Considere alternativas a artemeter/lumefantrina debido al riesgo de prolongación del intervalo QT.
atovaquona/proguanil	↓ atovaquona ↓ proguanil	No se recomienda la administración concomitante de Atovaquona/proguanil con Trivenz [®]
Bloqueadores de canales de calcio		
diltiazem	↓ diltiazem ↓ desacetil diltiazem ↓ N-monodesmetil diltiazem	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.
Otros (ej. felodipina, nifedipina, verapamilo)	↓ bloqueadores de calcio	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).
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: etinilestradiol/norgestimato	↓ metabolitos activos de norgestimato	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 progesterina (levonorgestrel y norelgestromina). No se observan efectos de etinilestradiol/norgestimato sobre las concentraciones plasmáticas de Efavirenz.
Implante: etonogestrel	↓ etonogestrel	Además de los anticonceptivos orales debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera confiable. Se esperan exposiciones disminuidas de etonogestrel. Existen reportes de falla anticonceptiva con etonogestrel en pacientes expuestos a Efavirenz.

Ensayo de interferencia con Efavirenz

Efavirenz no se une a receptores cannabinoides. Se ha informado sobre casos de resultados de test de cannabinoides en orina falso positivo con algunos test de detección para cannabinoides, por lo que se recomienda métodos de detección más específicos.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos 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 nin-

gún 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 mecanismo 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 hámster chino, ensayos de aberración cromosómica en linfocitos de sangre periférica humana o células de ovario de hámster 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 que posean las mismas neoplasias que 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 el ratón machos y hembras en aproximadamente 30 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 ratas, 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 Disoproxil Fumarato 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 hubo 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.

Uso en poblaciones especiales Embarazo

Resumen de riesgo

Existen informes de casos retrospectivos de defectos del tubo neural en bebés cuyas madres estuvieron expuestas a regímenes que contienen Efavirenz en el primer trimestre del embarazo.

Los datos prospectivos obtenidos en los registros de embarazo bajo tratamiento antirretroviral en EE. UU. no son suficientes para evaluar adecuadamente este riesgo. Aunque no se ha establecido una relación causal entre la exposición a Efavirenz en el primer trimestre y defectos del tubo neural, se han observado malformaciones similares en estudios realizados en monos a dosis similares a la dosis en humanos. Además, las toxicidades fetales y embrionias se produjeron en ratas en una dosis 10 veces menor que la exposición en humanos a la dosis humana clínica recomendada (RHD) de Efavirenz. Debido al posible riesgo de defectos del tubo neural, no se recomienda el uso de Efavirenz en el primer trimestre del embarazo. Evite el embarazo mientras recibe Trivenz[®] y durante 12 semanas después de la interrupción. Aconseje a las pacientes embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Los datos disponibles en los registros mencionados no muestran un aumento en el riesgo general de defectos congénitos mayores para Efavirenz, Emtricitabina o Tenofovir Disoproxil Fumarato en comparación con la tasa de fondo para defectos congénitos mayores del 2,7% en una población de referencia del Programa Metropolitano de Defectos Congénitos de Atlanta, Estados Unidos.

La tasa de aborto espontáneo no se informa en los registros de embarazo bajo tratamiento antirretroviral en Estados Unidos. La tasa de antecedentes estimada de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos en la población general de EE. UU. es del 15-20%. Se desconoce el riesgo de fondo de los principales defectos de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. En los registros mencionados se utiliza como población de referencia la registrada en el Programa Metropolitano de Defectos Congénitos de Atlanta, Estados Unidos, para defectos de nacimiento en la población general. Este programa evaluó a las madres y los bebés de un área geográfica limitada y no incluye los resultados de los nacimientos que ocurrieron con menos de 20 semanas de gestación.

En los estudios de reproducción animal, no se observaron efectos adversos del desarrollo cuando se administraron Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato por separado en dosis/exposiciones ≥60 (FTC), ≥14 (TDF) y 2,7 (Tenofovir) por el RHD de la combinación de Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir DF a dosis fija.

Datos de humanos Efavirenz:

En informes retrospectivos posteriores a la comercialización se encontraron indicios consistentes con defectos del tubo neural, incluido meningomielocel, en bebés de madres expuestas a regímenes que contienen Efavirenz en el primer trimestre. Según los informes prospectivos obtenidos de los registros de embarazo bajo tratamiento antirretroviral en EE. UU. de 1.217 exposiciones a regímenes que contienen Efavirenz durante el embarazo, resultantes en nacimientos vivos (incluidos más de 1.023 nacidos vivos expuestos en el primer trimestre y 194 expuestos en el segundo /tercer trimestre), no hubo aumento en los defectos de nacimiento en general con Efavirenz en comparación con la tasa de defectos de nacimiento de fondo del 2,7% en la población de referencia de EE. UU. del Programa Metropolitano de Defectos Congénitos de Atlanta. La prevalencia de defectos congénitos en los nacidos vivos fue del 2,3% (IC 95%: 1,5% a 3,5%) con la exposición al primer trimestre de regímenes que contienen Efavirenz, y 1,5% (IC 95%: 0,3% a 4,5%) con la segunda exposición en el tercer trimestre a regímenes que contienen Efavirenz. Uno de estos defectos reportados prospectivamente con la exposición al primer trimestre fue un defecto del tubo neural. También se informó prospectivamente de un caso único de anofalmia con exposición al Efavirenz en el primer trimestre. Este caso también incluyó hendiduras faciales oblicuas severas y bandas amnióticas, que tienen una asociación conocida con anofalmia.

Emtricitabina: En base a los informes prospectivos obtenidos en los registros de embarazo bajo tratamiento antirretroviral en EE. UU. de 4.005 exposiciones a regímenes que contienen Emtricitabina durante el embarazo, resultantes en nacimientos vi-

vos (incluidos 2.785 expuestos en el primer trimestre y 1.220 expuestos en el segundo/tercer trimestre), no hubo aumento en los de defectos nacimiento con Emtricitabina en comparación con la tasa de defectos de nacimiento de fondo de 2,7% en la población de referencia de EE. UU. del Programa Metropolitano de Defectos Congénitos de Atlanta. La prevalencia de defectos congénitos en los nacidos vivos fue del 2,4% (IC 95%: 1,9% a 3,1%) con la exposición al primer trimestre a regímenes que contie-nen Emtricitabina y 2,3% (IC 95%: 1,5% a 3,3%) con la segunda/tercera exposición trimestral a regímenes que contienen Emtricitabina.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Según los informes prospectivos obtenidos en los registros de embarazo bajo tratamiento antirretroviral en EE. UU. de 5.105 exposiciones a regímenes que contienen Tenofovir Disoproxil Fumarato durante el embarazo, resultantes en nacimientos vivos (incluidos 3.535 expuestos en el primer trimestre y 1.570 expuestos en el segundo/tercer trimestre), no hubo un aumento en los principales defectos de nacimiento con Tenofovir Disoproxil Fumarato en comparación con la tasa de fondo de defectos de nacimientos del 2,7% en la población de referencia de EE. UU. del Programa Metropolitano de Defectos Congénitos de Atlanta. La prevalencia de defectos de nacimiento en los nacidos vivos fue del 2,3% (IC 95%: 1,8% a 2,9%) con la exposición al primer trimestre a regímenes que contienen Tenofovir Disoproxil Fumarato y 2,2% (IC 95%: 1,6% a 3,1%) con la segunda exposición en el tercer trimestre a regímenes que contienen Tenofovir Disoproxil Fumarato.

Datos de animales:

Efavirenz: Se han estudiado los efectos del Efavirenz sobre el desarrollo embriofetal en tres especies no clínicas (monos cynomolgus, ratas y conejos). En monos, se administró 60 mg/kg/día de Efavirenz a hembras embarazadas durante (día 20 a 150 de gestación). Las exposiciones sistémicas a fármacos (AUC) de la hembra fueron 1,3 veces mayores que las exposiciones en el RHD, con concentraciones de fármaco venoso umbilical fetal aproximadamente 0,7 veces los valores maternos. Tres de 20 fetos/infantas tenían una o más malformaciones; no hubo fetos mal formados o infantes de hembras tratadas con placebo. Las malformaciones que ocurrieron en estos tres fetos de mono incluyeron anencefalia y anofthalmia unilateral en el feto, microftalmia en un segundo y paladar hendido en el tercero. No se estableció NOAEL (nivel de efecto adverso observable) para este estudio porque sólo se evaluó una dosis. En ratas, se administró Efavirenz durante la organogénesis (días 7 a 18 de gestación) o desde el día 7 de gestación hasta el día 21 de lactancia a 50, 100 o 200 mg/kg/día. La administración de 200 mg/kg/ día en ratas se asoció con un aumento en la incidencia de resorciones tempranas, y las dosis de 100 mg/kg/día y mayores se asociaron con mortalidad neonatal temprana. El AUC en el NOAEL (50 mg/kg/día) en este estudio de ratas fue 0,1 veces mayor que en humanos en el RHD. Las concentraciones de drogas en la leche en la lactancia el día 10 fueron aproximadamente 8 veces más altas que en el plasma materno. En las conejas preñadas, el Efavirenz no fue ni embrionario ni teratogénico cuando se administró en dosis de 25, 50 y 75 mg/kg/día durante el período de organogénesis (días de gestación 6 a 18). El AUC en el NOAEL (75 mg/kg/día) en conejos fue 0,4 veces mayor que en humanos en el RHD.

Emtricitabina: Se administró Emtricitabina por vía oral a ratones preñados (a 0, 250, 500 o 1.000 mg/kg/día) y conejos (a 0, 100, 300 o 1.000 mg/kg/día) a través de organogénesis (en los días de gestación 6 a 15 y de 7 a 19, respectivamente). No se observaron efectos toxicológicos significativos en los estudios de toxicidad embriofetal realizados con Emtricitabina en ratones a exposiciones (AUC) aproximadamente 60 veces más altas y en conejos a aproximadamente 120 veces más altas que las exposiciones en humanos en el RHD.

En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratones, se administró Emtricitabina por vía oral a dosis de hasta 1000 mg/kg/día; no se observaron efectos adversos significativos directamente relacionados con el fármaco en las crías expuestas diariamente previo al nacimiento (en el útero) hasta la madurez sexual a exposiciones diarias (AUC) de aproximadamente 60 veces más altas que las exposiciones humanas en el RHD.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Se administró Tenofovir Disoproxil Fumarato por vía oral a ratas gestantes (a los 0, 50, 150 o 450 mg/kg/día) y conejos (a 0, 30, 100 o 300 mg/kg/día) durante la organogénesis (en los días de gestación 7 a 17 y de 6 a 18, respectivamente).

No se observaron efectos toxicológicos significativos en los estudios de toxicidad embriofetal realizados con Tenofovir Disoproxil Fumarato en ratas, con dosis hasta 14 veces mayores que las basadas en relación al área de superficie corporal, y en conejos con dosis hasta 19 veces mayores que las basadas en relación al área de superficie corporal. En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, el Tenofovir Disoproxil Fumarato se administró por vía oral durante la lactancia a dosis de hasta 600 mg/kg/día; no se observaron efectos adversos en los descendientes a exposiciones de aproximadamente 2,7 veces más altas a Tenofovir que las exposiciones humanas en el RHD.

Lactancia

Resumen de riesgo

Se recomienda que las madres infectadas con VIH-1 no amamentan a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH-1. Con base en datos publicados limitados, se ha demostrado que Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir están presentes en la leche materna humana.

No se conoce si los componentes de Trivenz[®] afectan la producción de leche o tienen efectos sobre el niño amamantado. Debido a la posibilidad de: (1) transmisión del VIH (en bebés VIH-negativo); (2) desarrollo de resistencia viral (en bebés VIH positivos); y (3) reacciones adversas en lactantes alimentados con leche materna similares a las observadas en adultos, instruya a las madres a no amamantar si están recibiendo Trivenz[®].

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Pruebas de embarazo

Se deben realizar pruebas de embarazo en adultos y adolescentes en edad fértil antes del inicio del tratamiento con Trivenz[®] debido al riesgo potencial de defectos del tubo neural.

Anticoncepción

Aconsejar a los adultos y adolescentes con potencial reproductivo sobre el uso de anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Trivenz[®] y durante 12 semanas después de suspender el tratamiento con Trivenz[®], debido a la larga vida media de efavirenz, un componente de Trivenz[®]. Los métodos hormonales que contienen progesteroná pueden presentar eficacia reducida en pacientes bajo tratamiento con Trivenz[®]. Se deben utilizar siempre anticonceptivos de barrera en combinación con otros métodos anticonceptivos

Empleo en pediatría

La efectividad y seguridad de Efavirenz - Emtricitabina - Tenofovir Disoproxil Fumarato como un régimen completo para el tratamiento de la infección por HIV-1 fue establecida en pacientes pediátricos con peso corporal mayor o igual a 40 Kg. Trivenz[®] debe administrarse únicamente a pacientes pediátricos de 12 años o mayores con un peso corporal mayor o igual a 40 Kg. Debido a que Trivenz[®] es un comprimido combinado a dosis fija, no puede realizarse con Trivenz[®] ajustes en la dosis de cada componente individual recomendados para pacientes menores de 12 años.

Empleo en ancianos

Trivenz[®] debe administrarse con precaución a ancianos 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 CYP450 P450 y la limitada experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática, se debe tener precaución al administrar Trivenz[®] a estos pacientes.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas son:

- Exacerbaciones agudas graves de la Hepatitis B en pacientes coinfectados con HIV-1 y HBV
- Rash
- Hepatotoxicidad
- Síntomas psiquiátricos
- Síntomas del sistema nervioso
- Nuevo inicio o empeoramiento de la insuficiencia renal
- Toxicidad embrio-fetal
- Defectos de pérdida ósea y mineralización
- Convulsiones
- Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis
- Síndrome de reconstitución inmune
- Redistribución de grasa

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 incluyen 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 simiars 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).

En pacientes tratados con Emtricitabina 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. 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 adulos con excepción de anemia e hiperpigmentación para Emtricitabina.

Anormalidades de laboratorio

Colesterol en ayunas: > 240 mg/dL
Creatinina 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 posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Efavirenz, Emtricitabina o Tenofovir DF. Debido a que las reacciones posteriores a la comercialización se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición al fármaco.

Efavirenz

- Trastornos cardíacos: palpitaciones
- Trastornos del oído y laberinto: tinnitus y vértigo
- Trastornos endócrinos: ginecomastia
- Trastornos visuales: visión anormal
- Trastornos gastrointestinales: constipación, mal absorción
- Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: astenia
- Trastornos hepatobiliares: aumento de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, hepatitis.
- Trastornos del sistema inmune: reacciones alérgicas
- Trastornos del metabolismo o nutricionales: redistribución/acumulación de la grasa corporal, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
- Trastornos del tejido conectivo o musculoesquelético: artralgia, mialgia, miopatía
- Trastornos del sistema nervioso: coordinación anormal, ataxia, encefalopatía, trastornos en el equilibrio y coordinación cerebelosa, convulsiones, hipoestesia, parestesia, neuropatía, temblor.
- Trastomos psiquiátricos: reacciones agresivas, agitación, delirios, labilidad emocional, manía, neurosis, paranoia, psicosis, suicidio, catatonia.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: enrojecimiento, eritema multiforme, dermatitis fotoalérgica, síndrome