



Agente antirretroviral inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (NNRTI). Se utiliza en el tratamiento del VIH en combinación con otros fármacos. Su larga semivida permite la administración una vez al día.

## **USO CLÍNICO**

Tratamiento antiviral combinado del virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) en adultos, adolescentes y niños  $\geq 3$  años de edad. **(A)**

Las Guías Para el Uso de Agentes Antirretrovirales en la Infección Pediátrica por VIH recomiendan el empleo de efavirenz en combinación con 2 fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos como terapia inicial en niños  $\geq 3$  años de edad (grado de recomendación **AI**).

**En Europa, su uso no está aprobado en niños menores de 3 años de edad o con un peso inferior a 13 Kg**, por lo que no se recomienda la administración en estos pacientes. En Estados Unidos, **la FDA ha autorizado su uso en niños > 3 meses.**

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

### **Niños $\geq$ 3 años de edad**

Ficha técnica

Dosis pediátrica de efavirenz para administrar una vez al día	
<b>Peso corporal (Kg)</b>	<b>Dosis de efavirenz</b>
13 hasta <15	200 mg/24 h
15 hasta <20	250 mg/24 h
20 hasta <25	300 mg/24 h
25 hasta <32,5	350 mg/24 h
32,5 hasta <40	400 mg/24 h
$\geq$ 40	600 mg/24 h (dosis de adultos)

### **Niños < 3 años de edad**

Las Guías Para el Uso de Agentes Antirretrovirales en la Infección Pediátrica por VIH, así como la FDA contempla la utilización en niños de 10 Kg, a dosis de 200 mg/día.

No se ha estudiado el uso de efavirenz en pacientes pediátricos con **insuficiencia hepática y/o renal**. La información disponible es relativa a adultos.

**Insuficiencia renal:** no es necesario ajuste de dosis.

**Insuficiencia hepática:** en insuficiencia leve o moderada (Child- Pugh A, B): no es necesario ajuste de dosis. Por ausencia de datos, no se recomienda su administración en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

### **Administración**

Se recomienda administrar con el estómago vacío, ya que la presencia de alimentos puede aumentar la absorción y provocar un aumento de la frecuencia de reacciones adversas. Con el objeto de mejorar la tolerancia de las reacciones adversas del sistema nervioso, se recomienda tomar la dosis al acostarse

En niños pequeños incapaces de tragar las cápsulas o para aquellos con dificultad de deglución, se podrá abrir el contenido de las cápsulas y administrar dispersado en una pequeña cantidad de alimentos para

### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Tratamiento concomitante con: astemizol, cisaprida, derivados ergóticos, *midazolam* v.o., pimozida, hipérico o Hierba de San Juan, *triazolam*.

## **PRECAUCIONES**

- Síntomas psiquiátricos: utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica o abuso de drogas. Hay que advertir a los padres que vigilen la aparición de trastornos psiquiátricos graves como depresión, psicosis o intento de suicidio.

-Síntomas del sistema nervioso: mareo, insomnio, somnolencia, alteraciones de la concentración, pesadillas. Normalmente se manifiestan durante el primer o segundo día de tratamiento y se resuelven en las 2 - 4 semanas de tratamiento. No son predictivos de la posterior aparición de síntomas psiquiátricos.

- Convulsiones: utilizar con precaución en pacientes epilépticos o historia de convulsiones.

-Rash cutáneo: **la incidencia de rash es mayor en niños que en adultos.** En niños, normalmente aparece a los 14 días de tratamiento, y se resuelve aproximadamente a los 9 días. Suspender el tratamiento si aparecen síntomas de rash cutáneo grave con ampollas, descamación, afectación de las mucosas o fiebre. Antes de iniciar el tratamiento con efavirenz en niños, deberá considerarse la administración de un tratamiento profiláctico con antihistamínicos.

- Hepatotoxicidad: monitorizar función hepática en pacientes con enfermedad hepática subyacente, incluida hepatitis por virus B o C o en tratamiento con fármacos hepatotóxicos. Se han notificado algunos casos de fallo hepático en pacientes sin patología hepática previa.

-Se recomienda régimen sin efavirenz en mujeres adolescentes con riesgo de embarazo. Se ha observado un riesgo potencial de teratogenia en el primer trimestre del embarazo. Si es preciso mantener el tratamiento con efavirenz en adolescentes con tratamiento anticonceptivo hormonal, se recomienda utilizar un método anticonceptivo de barrera suplementario.

- Durante el tratamiento con efavirenz pueden producirse dislipemias, se recomienda monitorizar triglicéridos y colesterol durante el tratamiento.

- Las cápsulas y comprimidos de efavirenz contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia a la lactosa no deben tomar este medicamento.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Las reacciones adversas en niños fueron generalmente similares a las observadas en los pacientes adultos.

La erupción cutánea se observó con mayor frecuencia en niños (46% de los pacientes frente a un 27% en adultos) y fue más frecuentemente de mayor intensidad (grave en el 5,3% de los niños).

Alteraciones del sistema nervioso central (18%): En general estos trastornos fueron menos frecuentes que en la población adulta y por lo general muy leves. Hay que tener en cuenta que los efectos adversos en el SNS tales como dificultad en la concentración, alteraciones del sueño o del comportamiento pueden ser más difíciles de identificar en niños.

Otros efectos adversos frecuentes son diarrea (39%), fiebre (21%), tos (16%), náuseas y vómitos (12%) y cefalea (11%)

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

### **Muy numerosas y de relevancia clínica.**

Efavirenz actúa como inductor/inhibidor de las enzimas del citocromo CYP450

### **Inhibidores de la proteasa del VIH**

Disminuye los niveles plasmáticos de atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, darunavir y ritonavir. En adultos las estrategias a seguir son múltiples: no administrar sin potenciar con ritonavir, aumentar la dosis de IP, o aumentar la dosis de ritonavir.

### **Anticoagulantes orales**

Efavirenz puede alterar el efecto anticoagulante. Monitorizar estrechamente el tiempo de protrombina

### **Antiepilépticos: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital**

Precaución. Puede producirse un descenso en las concentraciones plasmáticas del fármaco anticonvulsivante, efavirenz o ambos. Monitorizar los niveles plasmáticos de antiepiléptico y antirretroviral

### **Estatinas**

Algunos pacientes pueden requerir un aumento de dosis de estatinas, o sustituir/añadir otro fármaco a la terapia hipolipemiente

### **Antifúngicos**

Itraconazol, posaconazol: se recomienda utilizar un antifúngico alternativo, menos susceptible de interacción.

En el caso de voriconazol (adultos): reducir la dosis de efavirenz a 300 mg/día e incrementar la dosis de mantenimiento de voriconazol a 400 mg/12h.

### **Antibióticos macrólidos**

Disminuye las concentraciones plasmáticas de claritromicina. Evitar la asociación con claritromicina. Azitromicina no requiere ajuste de dosis.

### **Inmunosupresores**

Puede disminuir las concentraciones plasmáticas de *ciclosporina*, *sirolimus*, *tacrolimus*. Monitorizar niveles/eficacia del inmunosupresor

### **Metadona**

Efavirenz aumenta el metabolismo de metadona. Vigilar signos y síntomas de abstinencia. Puede ser necesario aumentar la dosis de metadona.

### **Rifampicina**

Potente inductor del CYP3A4 (más que efavirenz). Puede disminuir las concentraciones plasmáticas de efavirenz. Adultos peso >60 kg , puede incrementarse la dosis de efavirenz a 800 mg/día si es bien tolerado.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

### **Excipientes**

**Cápsulas:** núcleo de la cápsula, laurilsulfato de sodio, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, almidón glicolato sódico, gelatina, laurilsulfato de sodio, óxido de hierro amarillo (E172), dióxido de titanio (E171), dióxido de sílice (E551), ácido carmínico (E120), indigotina.

**Comprimidos:** croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio, hidroxipropilcelulosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), macrogol 400, óxido de hierro amarillo (E172), cera carnauba, propilenglicol, ácido carmínico (E120), indigotina (E132)

No requiere condiciones especiales de conservación

**Presentaciones comerciales.** Las presentaciones disponibles en España pueden consultarse online en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima> , y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace **Presentaciones** correspondiente a cada ficha.

En combinación: **Atripla**<sup>®</sup> (emtricitabina/tenofovir/efavirenz) aprobado por la FDA en adolescentes ≥12 años y ≥40 Kg (En España: **off label**).

## **BIBLIOGRAFÍA**

**-Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children: Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection.** National Institute of Health. Bethesda, MD. 2011. Available from URL: <http://aidsinfo.nih.gov> [Fecha acceso 8 de noviembre de 2012].

**-Ficha técnica Sustiva® Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA** [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) - [fecha de acceso 8 de noviembre de 2012]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

**-Sustiva® Product Information** at Drugs@FDA:<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> [Fecha acceso 8 de noviembre de 2012]

**-Micromedex Healthcare® Series** [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson MICROMEDEX DRUGDEX® System. 1974-2012. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>. [fecha de acceso 8 de noviembre de 2012]

-Mensa J. **Guía Terapéutica antimicrobiana**. 20<sup>th</sup> edición. Molins del Rei, Barcelona, 2012.

-Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. **Pediatric and Neonatal Dosage Handbook**. 18th ed. American Pharmacists Association, editor. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.

**-Efavirenz (EFV) in HIV-Infected and HIV/Tuberculosis (TB) Coinfected Children.** <http://www.clinicaltrials.gov/> [fecha de acceso 8 de noviembre de 2012].

**Fecha de actualización: Junio 2016.**

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**