



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-06258591-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-06258591-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada ZULETEL / EFAVIRENZ, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EFAVIRENZ 600 mg; aprobado por Certificado N° 55.589.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZULETEL / EFAVIRENZ, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EFAVIRENZ 600 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-28496408-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.589 cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2023-06258591-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.04.14 23:19:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.14 23:19:09 -03:00

Proyecto del prospecto
Industria Argentina

ZULETEL
EFAVIRENZ 600 mg
Comprimidos recubiertos
Venta Bajo Receta Archivada
Vía de administración: oral

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Efavirenz 600 mg

Excipientes:

Lactosa monohidrato 262 mg, Celulosa microcristalina 174 mg, Almidón glicolato de sodio 96 mg, Alcohol polivinílico/dióxido de titanio/PEG 3000/talco 39,725 m, Polivinilpirrolidona K30 30 mg, Estearato de magnesio 18 mg; Laurilsulfato de sodio 12 mg, Dióxido de silicio 8 mg, Óxido de hierro amarillo 250 mcg, Óxido de hierro rojo 25 mcg.

ACCION TERAPEUTICA

Antiviral inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa del virus de la inmunodeficiencia humano tipo 1.

Código ATC: J05AG03

INDICACIONES

Este medicamento en combinación con otros agentes antiretrovirales está indicado para el tratamiento de la infección con HIV-1.

ACCION FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción: Efavirenz es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (TR), del virus de la inmunodeficiencia humana tipo (HIV-1).

La actividad de Efavirenz es mediatizada predominantemente por una inhibición no competitiva de TR en HIV-1.

No se verifica el efecto inhibitor sobre TR en HIV-2 y las ADN polimerasas, alfa, beta, gama y delta.

Susceptibilidad HIV in vitro: la significancia clínica de susceptibilidad in vitro de HIV-1 a Efavirenz no ha sido establecida. La actividad antiviral in vitro de Efavirenz fue evaluada en líneas celulares linfoblastoides, células sanguíneas periféricas

mononucleares y cultivos de macrófago/monocito. El 90-95% de concentración inhibitoria (IC90-95) de Efavirenz para aislados de cultivos de tipo salvaje, resistentes a ZDV (Zidovudina), obtenidas en laboratorio, se encuentra entre 1.7 a 25nM. Efavirenz demostró actividad sinérgica contra el HIV-1 en cultivos celulares cuando se lo combinó con Zidovudina (ZDV), Didanosina o Indinavir (IDV).

Resistencia: los aislados de HIV-1 con susceptibilidad reducida a Efavirenz (>380 veces aumento en IC90) comparados con la línea básica, pueden emerger in vitro. Fueron monitoreados cambios fenotípicos (N=26) en aislados HIV-1 evaluables y cambios genotípicos (N=62) en virus plasmático de pacientes seleccionados tratados con Efavirenz en combinación con IDV, o con ZDV más Lamivudina. Se observaron una o más mutaciones TR en las posiciones de aminoácidos 100, 101, 103, 108, 190 y 225 en los 62 pacientes, con una frecuencia de por lo menos 10% comparado con la línea básica. La mutación en la posición 103 (K103N sustitución específica de lisina a asparagina, con incremento en el factor de resistencia de 18 a 33) fue la que se observó con mayor frecuencia (90%). Se observó una pérdida promedio en susceptibilidad (IC90) a Efavirenz de 47 veces en 26 aislados clínicos. Se evaluaron cinco aislados clínicos para ambos cambios genotípicos y fenotípicos desde la línea básica. Disminuciones en la susceptibilidad de Efavirenz (rango de 9 a > 312 veces el aumento en IC90) se observó en estos aislados in vitro comparados con la línea básica.

Los cinco aislados poseían por lo menos una de las mutaciones RT asociadas a Efavirenz.

No se ha establecido la importancia clínica de los cambios fenotípicos y genotípicos asociados al tratamiento con Efavirenz.

Resistencia cruzada: el perfil de resistencia cruzada de Efavirenz, Nevirapina y Delavirdina permite establecer que la sustitución en K103N produce una pérdida sensible de la capacidad opositora de estos 3 inhibidores. Es poco probable la resistencia cruzada entre Efavirenz y los inhibidores de proteasas HIV por las diferentes enzimas involucradas.

In vitro se ha observado la rápida emergencia de estrías HIV-1 que son resistentes cruzados a los inhibidores TR no nucleósidos. Trece aislados clínicos previamente caracterizados como resistentes a Efavirenz también fueron fenotípicamente resistentes a Nevirapina o Delavirdina in vitro comparado con la línea de base. Aislados de HIV-1 clínicamente derivados resistentes a ZDV chequeados in vitro, mantuvieron la susceptibilidad a Efavirenz

Farmacocinética

Absorción: las concentraciones plasmáticas pico de Efavirenz de 1.6-9.1mM se lograron después de 5 horas de dosis únicas de 100 mg a 1600 mg administradas a voluntarios no infectados. Los aumentos relacionados con la dosis en la Cmax y el ABC se observaron en dosis de hasta 1600 mg: los aumentos fueron menos que proporcionales sugiriendo una absorción disminuida en dosis más elevadas.

En pacientes infectados con HIV en estado estacionario, la media de la Cmax, la Cmin y el ABC fueron proporcionales a la dosis después de dosis diaria de 200 mg, 400 mg y 600 mg. En pacientes tratados con dosificaciones de 600 mg diarios de Efavirenz se obtuvieron valores de Cmax 12.9 mM, Cmin 5.6 mM y una ABC de 184 mM.h.

Las concentraciones plasmáticas pico fueron de aproximadamente 3-5 horas y las concentraciones plasmáticas de estado de equilibrio se lograron en 6-10 días.

Efecto de la comida sobre la absorción oral: en voluntarios no infectados, las comidas de composición normal no tuvieron un efecto apreciable sobre la biodisponibilidad de 100 mg de una formulación en investigación de Efavirenz administrada dos veces por día durante 10 días con comidas (desayuno: 662 kcal, 13.8g proteínas, 27.9 g grasas, 94.6 g carbohidratos; cena: 567 kcal, 44.5 g proteínas, 12.5 g de grasas, 73.8 g de carbohidratos).

La biodisponibilidad relativa de una dosis única de 1200 mg de Efavirenz aumentó el 50% al administrarse el medicamento antes de ingerir alimentos con fuerte contenido lipídico. La influencia de la alimentación sobre una dosis de 600 mg no ha sido evaluada

Distribución: Efavirenz posee una alta afinidad a unirse a proteínas plasmáticas principalmente albúminas. En pacientes infectados con HIV-1 (N:9) que recibieron Efavirenz 200 a 600 mg una vez por día durante un mínimo de 1 mes, las concentraciones en líquido cefalorraquídeo fueron de 0.26 a 1.19% (media 0.69%) de la concentración plasmática correspondiente. Esta proporción es aproximadamente 3 veces mayor que la fracción (libre) no ligada a la proteína plasmática de Efavirenz.

Metabolismo: estudios en humanos y estudios in vitro utilizando microsomas hepáticos humanos, demostraron que Efavirenz se metaboliza principalmente por el sistema citocromo P450 a metabolitos hidroxilados con una subsiguiente glucuronización de estos metabolitos hidroxilados. Estos metabolitos son esencialmente inactivos contra el HIV-1. Los estudios in vitro sugieren que CYP3A4 y CYP2B6 son los isozomas mayores responsables del metabolismo de Efavirenz.

Efavirenz ha demostrado inducir enzimas P450, resultando en la inducción de su propio metabolismo. Dosis múltiples de 200-400 mg por día durante 10 días resultaron en una amplitud menor de acumulación que la prevista (22-42% menor) y una vida media más corta de 40-55 horas (vida media de dosis única 52-76 horas).

Eliminación: Efavirenz tiene una vida media de 52-76 horas después de dosis únicas y de 40-55 horas después de dosis múltiples.

POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACION

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

Posología

Efavirenz debe administrarse en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. Con el objeto de mejorar la tolerancia de las reacciones adversas del sistema nervioso, se recomienda tomar la dosis al acostarse.

Adultos

La dosis recomendada de efavirenz en combinación con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) con o sin un IP es de 600 mg por vía oral, una vez al día.

Ajuste de dosis

Si efavirenz se coadministra con voriconazol, la dosis de mantenimiento de voriconazol debe incrementarse hasta 400 mg cada 12 horas y la dosis de efavirenz debe reducirse hasta un 50%, p. ej. hasta 300 mg una vez al día. Cuando se termine el tratamiento con voriconazol, la dosis inicial de efavirenz debe restablecerse.

Si efavirenz se coadministra con rifampicina a pacientes que pesen 50 kg o más, podría considerarse un aumento en la dosis de efavirenz hasta 800 mg/día

Niños:

Zuletel solamente puede ser administrado en niños capaces de tragar los comprimidos y con un peso corporal mayor a 40 Kg.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La farmacocinética de efavirenz no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, menos del 1% de una dosis de efavirenz se elimina inalterada en la orina, por lo que el impacto de la insuficiencia renal en la eliminación de efavirenz debería ser mínimo.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con enfermedad hepática leve pueden tratarse con su dosis normalmente recomendada de efavirenz. Los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente, por las reacciones adversas relacionadas con la dosis, especialmente los síntomas del sistema nervioso.

Forma de administración

Se recomienda la administración de Zuletel con el estómago vacío. Se ha observado un aumento de las concentraciones de efavirenz tras su administración

de con alimentos, lo que podría producir un aumento en la frecuencia de las reacciones adversas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición

Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C)

Administración concomitante con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil o alcaloides ergóticos (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina) porque la competición de efavirenz por CYP3A4 podría producir inhibición del metabolismo y la posible aparición de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales [por ejemplo arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria].
Administración concomitante con elbasvir (EBR) y grazoprevir (GZR) debido al potencial para disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de EBR y GZR.

Medicamentos a base de plantas medicinales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y de los efectos clínicos de efavirenz.

Pacientes con:

Antecedentes familiares de muerte súbita o de prolongación congénita del intervalo QTc en los electrocardiogramas, o con cualquier otra condición clínica conocida que prolongue el intervalo QTc.

Antecedentes de arritmias cardíacas sintomáticas o con bradicardia clínicamente relevante o con insuficiencia cardíaca congestiva acompañado por una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida.

Alteraciones graves del balance electrolítico, como hipopotasemia o hipomagnesemia.

Pacientes que estén tomando medicamentos que prolongan el intervalo QTc (proarrítmicos). Estos medicamentos incluyen:

- antiarrítmicos de las clases IA y III,
- neurolépticos, agentes antidepresivos,

ciertos antibióticos, incluyendo algunos agentes de las siguientes clases: macrólidos, fluoroquinolonas y agentes antifúngicos imidazólicos y triazólicos, ciertos antihistamínicos no sedantes (terfenadina, astemizol), cisaprida, - flecainida - ciertos antimaláricos, - metadona

ADVERTENCIAS

Efavirenz no debe utilizarse en monoterapia para el tratamiento de VIH ni añadirse como agente único a un tratamiento que fracasa. Como con el resto de los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (INNTIs), cuando efavirenz se administra en monoterapia, se produce la aparición de virus resistentes con rapidez. La elección de agentes antirretrovirales nuevos para utilizarse en combinación con efavirenz deberá tener en cuenta la posibilidad de resistencia viral cruzada. Cuando se prescriban medicamentos de forma conjunta con efavirenz, los médicos deberán consultar las Fichas técnicas correspondientes. Se debe informar a los pacientes que no se ha demostrado que los tratamientos antirretrovirales actuales incluyendo efavirenz, prevengan el riesgo de transmisión de VIH a otras personas a través del contacto sexual o contaminación sanguínea y por tanto, deben continuar utilizando las precauciones apropiadas. Si se interrumpe la administración de cualquier medicamento antirretroviral que forme parte de un tratamiento combinado porque se sospeche intolerancia, se considerará seriamente la interrupción simultánea del tratamiento antirretroviral completo. La terapia antirretroviral deberá reanudarse en el momento en el que se resuelvan los síntomas de intolerancia. No se recomienda la administración intermitente de medicamentos en monoterapia ni la reintroducción secuencial de agentes antirretrovirales debido al aumento del potencial de selección de virus resistentes.

Erupción cutánea: en ensayos clínicos con efavirenz se ha descrito casos de erupción de leve a moderada que generalmente se resuelven durante la terapia continuada. La administración de los antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados pueden mejorar la tolerancia y acelerar la resolución de la erupción. En menos del 1% de los pacientes tratados con efavirenz, se han descrito casos de erupción grave asociada con ampollas, descamación húmeda o úlceras. La

incidencia de eritema multiforme o de síndrome de Stevens-Johnson fue aproximadamente de 0,1%. Se debe suspender la administración de efavirenz a pacientes que hayan desarrollado erupción grave asociada con ampollas, descamación, afectación de las mucosas o fiebre. Si se suspende el tratamiento con efavirenz, debe considerarse la conveniencia de interrumpir el tratamiento con el resto de los agentes antirretrovirales para evitar el desarrollo de virus resistentes. Se ha notificado erupción en 26 de 57 niños (46%) tratados con efavirenz durante un período de 48 semanas y fue grave en tres pacientes. En los niños, se puede considerar la profilaxis con antihistamínicos adecuados antes de iniciar el tratamiento con efavirenz. Aquellos pacientes que hayan interrumpido el tratamiento con otros INNTIs debido a la erupción cutánea pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar dicha erupción durante el tratamiento con efavirenz.

Síntomas psiquiátricos: se han notificado efectos adversos psiquiátricos en pacientes tratados con efavirenz. Los pacientes con un historial previo de trastornos psiquiátricos parecen tener mayor riesgo de presentar estos efectos adversos psiquiátricos graves. En particular, la depresión grave fue más frecuente en aquellos pacientes con historial de depresión. También se han notificado casos de depresión grave, muerte por suicidio, delirios y comportamiento de tipo psicótico durante el período de post-comercialización. Se debe recomendar a los pacientes, que consulten con su médico inmediatamente en el caso de que presenten síntomas como depresión grave, psicosis o ideación suicida, para evaluar la posibilidad de que los síntomas puedan 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: En ensayos clínicos en los que los pacientes recibieron 600 mg de efavirenz, los síntomas descritos con mayor frecuencia, aunque no los únicos descritos, fueron: mareo, insomnio, somnolencia, alteraciones de la concentración, sueños anormales. Los síntomas del sistema nervioso, normalmente se manifiestan durante el primer o segundo día de tratamiento y generalmente se resuelven después de las primeras 2 – 4 semanas. Se debe informar a los pacientes de que, si presentan los síntomas frecuentes,

estos suelen mejorar con un tratamiento continuado y no son predictivos de la posterior aparición de cualquiera de los síntomas psiquiátricos menos frecuentes. La neurotoxicidad de aparición tardía, que incluye ataxia y encefalopatía (alteración de la conciencia, confusión, ralentización psicomotora, psicosis, delirio), se puede producir meses o años después de iniciar el tratamiento con efavirenz.

Convulsiones: raramente se han observado casos de convulsiones en pacientes en tratamiento con efavirenz, generalmente en pacientes con historial médico conocido de convulsiones. Los pacientes que reciben concomitantemente tratamientos anticonvulsivantes que se metabolizan mayoritariamente por vía hepática, como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, pueden necesitar monitorización periódica de los niveles plasmáticos. En un estudio de interacción de medicamentos, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina disminuyeron cuando la carbamazepina se co-administraba con efavirenz. Se debe tener precaución en cualquier paciente con un historial de convulsiones.

Alteraciones hepáticas: Algunas notificaciones postcomercialización de fallo hepático ocurrieron en pacientes que no tenían enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables. Debe considerarse la monitorización de las enzimas hepáticas para pacientes sin insuficiencia hepática preexistente u otros factores de riesgo.

Prolongación del intervalo QTc: Se ha observado prolongación del intervalo QTc con el uso de efavirenz. Se deben considerar alternativas a efavirenz cuando se coadministra con un fármaco con un riesgo conocido de Torsade de Pointes o cuando se administra a pacientes con mayor riesgo de Torsade de Pointes.

Efecto de los alimentos: la administración de Efavirenz con alimentos puede incrementar la exposición a efavirenz y conllevar un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas. Por lo tanto, se recomienda la administración de efavirenz con el estómago vacío y preferiblemente antes de acostarse. *Síndrome de Reconstitución Inmune:* cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los

síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses desde el inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Peso y parámetros metabólicos: Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Osteonecrosis: se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología de esta patología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática: Teniendo en cuenta el extenso metabolismo de efavirenz mediado por el citocromo P450 y que la experiencia clínica en pacientes con disfunción hepática crónica es limitada, se recomienda precaución en la administración de efavirenz a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente por si se producen efectos adversos dosis-dependientes, especialmente síntomas del sistema nervioso. Se realizarán análisis clínicos a intervalos periódicos para evaluar la alteración hepática. No se ha establecido la seguridad y eficacia de efavirenz en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes importantes.

Efavirenz está contraindicado en pacientes con trastornos hepáticos graves. Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con terapias antirretrovirales combinadas presentan un riesgo mayor de efectos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales. Los pacientes con alteración hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, presentan una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deben monitorizarse según la práctica estándar. Si hay evidencia de empeoramiento de la alteración hepática o elevaciones persistentes de las transaminasas séricas que superen en más de 5 veces el límite superior del rango normal, es necesario evaluar el beneficio de la continuación del tratamiento con efavirenz frente a los riesgos potenciales de toxicidad hepática significativa. En estos pacientes, se debe considerar la interrupción del tratamiento. En pacientes tratados con otros medicamentos asociados con toxicidad hepática, también se recomienda la monitorización de las enzimas hepáticas. En el caso de recibir un tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, se debe consultar también la información relacionada con esos medicamentos.

Insuficiencia renal: no se ha estudiado la farmacocinética de efavirenz en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, en orina se excreta menos del 1% de la dosis de efavirenz inalterada, de modo que el impacto de la insuficiencia renal en la eliminación de efavirenz debería ser mínimo. No hay experiencia del tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave y se recomienda que los pacientes en esta población se monitoricen cuidadosamente.

Pacientes de edad avanzada: no se ha evaluado un número suficiente de pacientes de edad avanzada en ensayos clínicos para determinar si responden de manera diferente a pacientes más jóvenes.

Población pediátrica:

Zuletel comprimidos recubiertos no son adecuados para niños que pesen menos de 40 kg y que no sean capaces de tragar los comprimidos.

Hipersensibilidad a la lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas

poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Efavirenz puede producir mareos, trastornos de la concentración y/o somnolencia. Se debe informar a los pacientes que, si presentan estos síntomas, deben evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas.

PRECAUCIONES

Generalidades

**Síntomas sobre el sistema nervioso:* existen informes de delirios y comportamiento inapropiado predominantemente en pacientes con una historia clínica de enfermedad mental o abuso de sustancias. También se informó en forma poco frecuente sobre depresiones agudas severas (incluyendo ideas e intentos de suicidio). Los pacientes que experimentaran estos síntomas deberán contactar inmediatamente a su médico ya que podría requerirse la interrupción del tratamiento.

El 52% de los pacientes que recibieron efavirenz tuvieron síntomas sobre el sistema nervioso central y síntomas psiquiátricos. Estos síntomas incluyeron, aunque no en forma limitante: vértigo, concentración deficiente, somnolencia, sueños anormales e insomnio. Estos síntomas por lo general comenzaron durante el primer o segundo día de tratamiento y se resolvieron generalmente después de las 2-4 semanas.

Deberá informarse a los pacientes que estos síntomas pueden aumentar si se continúa con el tratamiento. La dosificación administrada antes de acostarse mejora la tolerancia de estos síntomas y está recomendada durante las primeras semanas de tratamiento y en pacientes que continúan experimentando esos síntomas.

Los pacientes que reciben este medicamento deberán estar advertidos sobre el potencial de estos efectos sobre el SNC cuando se utiliza efavirenz en forma concurrente con alcohol o psicofármacos.

Deberá informarse a los pacientes de que este medicamento puede provocar vértigo, concentración defectuosa, y/o somnolencia. Estos pacientes deberán ser advertidos de que si experimentan estos síntomas deberán evitar tareas potencialmente riesgosas tales como manejar automóviles o manejar maquinas.

Erupciones cutáneas: erupción cutánea asociada con ampollas, descamado húmedo y ulceración, sucedió en el 1% de los pacientes tratados. El tiempo medio del comienzo de la erupción cutánea en adultos fue de 11 días y la duración media de 14 días.

La interrupción de la erupción cutánea fue del 1.7%.

La administración de este medicamento deberá interrumpirse en pacientes que desarrollen una erupción cutánea severa asociada con ampollas, descamado húmedo, complicación en las mucosas o fiebre. Los antihistamínicos apropiados y/o corticosteroides pueden mejorar la tolerancia y acelerar la resolución de la erupción.

Se informó sobre erupción cutánea en 23 de 57 pacientes pediátricos (40%) tratados con efavirenz. Dos pacientes pediátricos mostraron erupción cutánea grado 3 (uno una erupción asociada con fiebre, otro con urticaria), y dos pacientes tuvieron erupción cutánea grado 4 (eritema multiforme). El tiempo promedio del comienzo de la erupción en niños fue de 8 días. Deberá considerarse la profilaxis con antihistamínicos apropiados, antes de comenzar el tratamiento con efavirenz en niños.

Enzimas hepáticas: en aquellos pacientes con una historia conocida o con sospecha de infección con el virus de la Hepatitis B ó C, y en los pacientes tratados con otros medicamentos asociados con toxicidad hepática, se recomienda el monitoreo de las enzimas hepáticas. En los pacientes en los que se observen elevaciones persistentes de las transaminasas séricas mayores a 5 veces el límite superior normal, es necesario evaluar el beneficio de un tratamiento continuado con este medicamento respecto de los riesgos desconocidos de una toxicidad hepática significativa.

A causa del metabolismo extensivo del citocromo P450 mediatizado de Efavirenz y limitada experiencia clínica en pacientes con trastornos hepáticos, deberá actuarse con precaución en la administración de este medicamento a dichos pacientes.

Colesterol: deberá monitorearse el colesterol en pacientes tratados con efavirenz.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Efavirenz es un inductor *in vivo* de CYP3A4, CYP2B6 y UGT1A1. Las sustancias que sean sustratos de estas enzimas pueden presentar concentraciones plasmáticas disminuidas cuando se co-administran con efavirenz. Efavirenz también es un inhibidor *in vitro* de CYP3A4. En teoría, efavirenz podría aumentar inicialmente la exposición a los sustratos de CYP3A4, lo que justifica la precaución con los sustratos de CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico. Efavirenz puede ser un inductor de CYP2C19 y CYP2C9; sin embargo, también se ha observado inhibición *in vitro* y el efecto neto de la co-administración con sustratos de estas enzimas no está claro.

La exposición a efavirenz puede aumentar si se administra con medicamentos (por ejemplo, ritonavir) o alimentos (por ejemplo, zumo de pomelo) que inhiben la actividad de CYP3A4 o CYP2B6. Las sustancias o preparaciones a base de hierbas (por ejemplo extractos de *Ginkgo biloba* y hierba de San Juan) que inducen estas enzimas pueden dar lugar a concentraciones plasmáticas disminuidas de efavirenz. El uso concomitante de la hierba de San Juan está contraindicado. No se recomienda el uso concomitante de extractos de *Ginkgo biloba*

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc

Efavirenz está contraindicado con el uso concomitante de fármacos (que pueden causar prolongación del intervalo QTc y Torsade de Pointes) como: antiarrítmicos de las clases IA y III, neurolépticos y agentes antidepresivos, ciertos antibióticos incluidos algunos agentes de las siguientes clases:

macrólidos, fluoroquinolonas, agentes antifúngicos imidazólicos y triazólicos, ciertos antihistamínicos no sedantes (terfenadina, astemizol), cisaprida, flecainida, ciertos antimaláricos y metadona.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Contraindicaciones del uso concomitante

Efavirenz no debe administrarse de forma concomitante con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil o alcaloides ergóticos (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina), porque la inhibición de su metabolismo podría llevar a la posible aparición de efectos adversos graves y potencialmente mortales.

No se debe administrar efavirenz con elbasvir/grazoprevir debido a que se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir causadas por la inducción de enzimas metabolizadoras de medicamentos y/o proteínas de transporte y que se espera den lugar a la pérdida de respuesta virológica de elbasvir/grazoprevir.

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

La coadministración de efavirenz y la hierba de San Juan o cualquier otro medicamento a base de plantas medicinales que contenga hierba de San Juan está contraindicada. Los niveles plasmáticos de efavirenz pueden reducirse por el uso concomitante de la hierba de San Juan debido a la inducción de las enzimas que metabolizan y/o el transporte de proteínas por la hierba de San Juan. Si un paciente está tomando hierba de San Juan, se debe interrumpir su administración, comprobar los niveles víricos y, si es posible, los niveles de efavirenz. Los niveles de efavirenz pueden aumentar al interrumpir la administración de la hierba de San Juan y la dosis de efavirenz podría necesitar ajustes. El efecto inductor de la hierba de San Juan puede persistir como mínimo hasta 2 semanas después de interrumpir el tratamiento

Otras interacciones

Las interacciones entre efavirenz y los inhibidores de la proteasa, agentes antirretrovirales distintos de los inhibidores de la proteasa y otros medicamentos no antirretrovirales se enumeran en la Tabla, a continuación (aumento se indica como “↑”, disminución como “↓”, sin cambio como “↔”, y una vez cada 8 o 12 horas como “q8h” o “q12h”). Si están disponibles, los intervalos de confianza del 90% ó 95% aparecen entre paréntesis. Los ensayos se realizaron en sujetos sanos a menos que se indique lo contrario.

Interacciones entre efavirenz y otros medicamentos en adultos

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, Cmáx, Cmín con intervalos de confianza si están disponibles ^a (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
ANTIINFECCIOSOS		
Antivirales para el VIH		
Inhibidores de la Proteasa (IP)		
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg una vez al día/100 mg una vez al día/600 mg una vez al día, todos administrados con alimentos)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓9 a ↑10) Cmáx: ↑17%* (↑8 a ↑27) Cmín: ↓42%* (↓31 a ↓51)	No se recomienda la coadministración de efavirenz con atazanavir/ritonavir. Si se requiere la coadministración de atazanavir con un INNTI, podría considerarse un incremento en la dosis tanto de atazanavir como de ritonavir a 400 mg y 200 mg respectivamente, en combinación con efavirenz con una monitorización clínica cuidadosa
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg una vez al día/200 mg una vez al día/600 mg una vez al día, todos administrados con alimentos)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓10 a ↑26) Cmáx: ↔*/** (↓5 a ↑26) Cmín: ↑12*/** (↓16 a ↑49) (inducción CYP3A4) *Cuando se comparó 300 mg atazanavir/100 mg ritonavir una vez al día por la noche sin efavirenz. Esta disminución en la Cmín de atazanavir podría impactar negativamente en la eficacia de atazanavir. ** basado en comparación histórica	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg dos veces al día*/100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día) * más baja que las dosis recomendadas; se esperan	Darunavir: AUC: ↓ 13% Cmín: ↓ 31% Cmáx: ↓ 15% (inducción CYP3A4) Efavirenz:	Efavirenz en combinación con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día puede dar como resultado una Cmín de darunavir subóptima. Si se va a usar efavirenz en combinación con darunavir/ritonavir,

resultados similares con las dosis recomendadas.	AUC: ↑21% Cmín: ↑17% Cmáx: ↑15% (inhibición CYP3A4)	el régimen de tratamiento que se debe usar es darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Esta combinación debe utilizarse con precaución. Ver también el apartado de ritonavir más bajo
Fosamprenavir/ritonavir/ Efavirenz (700 mg dos veces al día/100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)	Interacción farmacocinética clínicamente no significativa	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos. Ver también el apartado de ritonavir más abajo.
Fosamprenavir/Nelfinavir/ Efavirenz	Interacción no estudiada	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
Fosamprenavir/Saquinavir/ Efavirenz	Interacción no estudiada	No se recomienda esta combinación ya que se espera que se reduzca significativamente la exposición a ambos IP.
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg una vez al día)	Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 a ↓ 47) Cmín: ↓ 40% Se observó una reducción similar en la exposición a indinavir cuando se administraron 1000 mg de indinavir q8h con 600 mg de efavirenz diariamente. (inducción CYP3A4) Efavirenz: Interacción farmacocinética clínicamente no significativa	Mientras no se establezca la importancia clínica de la reducción de las concentraciones de indinavir, la magnitud de la interacción farmacocinética observada debe tomarse en consideración cuando se seleccione un tratamiento que contenga tanto efavirenz como indinavir.
Indinavir/ritonavir/Efavirenz (800 mg dos veces al día/100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)	Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 a ↓ 32) ^b Cmáx: ↓ 17% (↓ 6 a ↓ 26) ^b Cmín: ↓ 50% (↓ 40 a ↓ 59) ^b Efavirenz: Interacción farmacocinética clínicamente no significativa. La media geométrica de la Cmín para indinavir (0,33 mg/l) cuando se administra con ritonavir y efavirenz fue mayor que la media histórica de la Cmín (0,15 mg/l) cuando indinavir se administró solo a 800 mg q8h. En pacientes infectados con VIH-1 (n = 6), las	No es necesario realizar un ajuste de dosis de efavirenz cuando se administra con indinavir o indinavir/ritonavir. Ver también el apartado de ritonavir más abajo.

	farmacocinéticas de indinavir y efavirenz fueron generalmente comparables a estos mismos datos en voluntarios no infectados.	
Lopinavir/ritonavir cápsulas blandas o solución oral/Efavirenz Lopinavir/ritonavir comprimidos/Efavirenz (400/100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día) (500/125 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)	Reducción significativa en la exposición a lopinavir. Concentraciones de lopinavir: ↓ 30-40% Concentraciones de lopinavir: similares a lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día sin efavirenz.	Con efavirenz, debe considerarse un aumento del 33% en las dosis de las cápsulas blandas y la solución oral de lopinavir/ritonavir (4 cápsulas/aprox. 6,5 ml dos veces al día en lugar de 3 cápsulas/5 ml dos veces al día). Debe actuarse con precaución, puesto que el ajuste de dosis podría ser insuficiente en algunos pacientes. La dosis de lopinavir/ritonavir comprimidos debe incrementarse a 500/125 mg dos veces al día cuando se coadministra con 600 mg de efavirenz una vez al día. Ver también el apartado de ritonavir más abajo.
Nelfinavir/Efavirenz (750 mg q8h/600 mg una vez al día)	Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 a ↑ 34) Cmáx: ↑ 21% (↑ 10 a ↑ 33) Esta combinación fue generalmente bien tolerada	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
Ritonavir/Efavirenz (500 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)	Ritonavir: Mañana AUC: ↑ 18% (↑ 6 a ↑ 33) Noche AUC: ↔ Mañana Cmáx: ↑ 24% (↑ 12 a ↑ 38) Noche Cmáx: ↔ Mañana Cmín: ↑ 42% (↑ 9 a ↑ 86) ^b Noche Cmín: ↑ 24% (↑ 3 a ↑ 50) ^b Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 a ↑ 34) Cmáx: ↑ 14% (↑ 4 a ↑ 26) Cmín: ↑ 25% (↑ 7 a ↑ 46) ^b (inhibición del metabolismo oxidativo mediado por CYP) Cuando se administró efavirenz con 500 mg o 600 mg de ritonavir dos veces al día, la combinación no se toleró bien (se produjeron, por ejemplo: mareos, náuseas, parestesia y elevación de	Cuando se administre efavirenz con una dosis baja de ritonavir, debe considerarse la posibilidad de un aumento en la incidencia de reacciones adversas asociadas a efavirenz debido a una posible interacción farmacodinámica.

	las enzimas hepáticas). No están disponibles datos suficientes de tolerabilidad de efavirenz con una dosis baja de ritonavir (100 mg, una o dos veces al día).	
Saquinavi/ritonavir/Efavirenz	No se ha estudiado esta interacción	No hay datos disponibles para hacer una recomendación de dosis. Ver también el apartado de ritonavir arriba. No se recomienda la utilización de efavirenz con saquinavir como único inhibidor de la proteasa.
Antagonista CCR5		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)	Maraviroc: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 a ↓ 51) C _{máx} : ↓ 51% (↓ 37 a ↓ 62) No se han medido las concentraciones de efavirenz, no se espera ningún efecto.	Consultar el Resumen de las Características del Producto de los medicamentos que contienen maraviroc.
Inhibidor de la integrasa		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg dosis única)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{máx} : ↓ 36% (inducción UGT1A1)	No es necesario realizar un ajuste de dosis para raltegravir.
INTI e INNTI		
INTI/Efavirenz	No se han realizado estudios de interacción específica con efavirenz e INTI distintos de lamivudina, zidovudina, y tenofovir disoproxil. No se esperan interacciones clínicamente significativas puesto que los INTI se metabolizan a través de una vía distinta de efavirenz y es poco probable que compitan por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
INNTI/Efavirenz	No se ha estudiado esta interacción.	No se recomienda la coadministración de efavirenz y otros INNTI, puesto que la utilización de dos INNTI no ha demostrado ser beneficiosa en términos de eficacia y seguridad.

Antivirales para la hepatitis C

<p>Boceprevir/Efavirenz (800 mg 3 veces al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Boceprevir: AUC: ↔ 19%* Cmáx: ↔ 8% Cmín: ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% Cmáx: ↔ 11% (efecto de inducción de CYP3A sobre boceprevir) *0-8 horas Sin efecto (↔) equivale a una disminución en el ratio medio estimada en ≤20% o un aumento en el ratio medio estimado en ≤25%</p>	<p>Las concentraciones mínimas plasmáticas de boceprevir disminuyeron cuando se administró con efavirenz. No se ha evaluado directamente la consecuencia clínica de esta reducción de las concentraciones mínimas de boceprevir.</p>
<p>Telaprevir/Efavirenz (1.125 mg cada 8 horas/600 mg una vez al día)</p>	<p>Telaprevir (en relación a 750 mg cada 8 horas): AUC: ↓ 18% (↓ 8 a ↓ 27) Cmáx: ↓ 14% (↓ 3 a ↓ 24) Cmín: ↓ 25% (↓ 14 a ↓ 34)% Efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 a ↓ 26) Cmáx: ↓ 24% (↓ 15 a ↓ 32) Cmín: ↓ 10% (↑ 1 a ↓ 19)% (inducción del CYP3A por efavirenz)</p>	<p>Si se coadministran efavirenz y telaprevir, se debe utilizar 1.125 mg de telaprevir cada 8 horas.</p>
<p>Simeprevir/Efavirenz (150 mg una vez al día /600 mg una vez al día)</p>	<p>Simeprevir: AUC: ↓71% (↓67 a ↓74) Cmáx: ↓51% (↓46 a ↓56) Cmin: ↓91% (↓88 a ↓92) Efavirenz: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmin: ↔ Sin efecto (↔) equivale a una disminución en el ratio medio estimada en ≤20% o un aumento en el ratio medio estimado en ≤25% (inducción enzimática de CYP3A4)</p>	<p>La administración concomitante de simeprevir con efavirenz resultó en un descenso significativo de las concentraciones plasmáticas de simeprevir debido a la inducción de CYP3A por efavirenz, lo que podría resultar en una pérdida del efecto terapéutico de simeprevir. No se recomienda la administración conjunta de simeprevir con efavirenz.</p>
<p>Elbasvir/grazoprevir</p>	<p>Elbasvir: AUC: ↓54% Cmáx: ↓45% Grazoprevir: AUC: ↓83% Cmáx: ↓87%</p>	<p>La administración concomitante de Efavirenz con elbasvir/grazoprevir está contraindicada ya que puede conducir a la pérdida de respuesta virológica de elbasvir/grazoprevir. Esta pérdida se debe a disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas</p>

		de elbasvir y grazoprevir causadas por la inducción de CYP3A4 o gp-P (para obtener información adicional consulte el Resumen de las Características del Producto para elbasvir/grazoprevir).
Sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Sofosbuvir: Cmáx ↑38% Velpatasvir: AUC ↓53% Cmáx ↓47% Cmín ↓57% Previsto: ↓ Voxilaprevir Se	Se ha demostrado que la administración conjunta de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil con sofosbuvir/velpatasvir disminuye de manera significativa las concentraciones plasmáticas de velpatasvir debido a la inducción de CYP3A por efavirenz, que puede dar lugar a la pérdida del efecto terapéutico de velpatasvir. Aunque no se estudió, se anticipa una disminución similar en la exposición a voxilaprevir. No se recomienda la administración conjunta de Efavirenz con sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (para obtener información adicional consulte el Resumen de las Características del Producto para sofosbuvir/velpatasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir).
Antibióticos		
Azitromicina/Efavirenz (600 mg dosis única/400 mg una vez al día)	Interacción farmacocinética clínicamente no significativa	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
Claritromicina/Efavirenz (500 mg q12h/400 mg una vez al día)	Claritromicina: AUC: ↓ 39% (↓ 30 a ↓ 46) Cmáx: ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 35) Claritromicina 14-hidroximetabolito: AUC: ↑ 34% (↑ 18 a ↑ 53) Cmáx: ↑ 49% (↑ 32 a ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ Cmáx: ↑ 11% (↑ 3 a ↑ 19) (inducción CYP3A4) En un 46% de voluntarios no infectados que recibieron la combinación de efavirenz y claritromicina se produjo erupción.	Se desconoce la importancia clínica de estos cambios en los niveles plasmáticos de claritromicina. Se deben considerar alternativas a claritromicina (p. ej. azitromicina). No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.
Otros antibióticos macrólidos (p.ej. eritromicina)/Efavirenz	No se ha estudiado esta interacción.	No hay datos disponibles para hacer una recomendación de dosis.
Antimicobacterianos		
Rifabutina/Efavirenz	AUC: ↓ 38% (↓ 28 a ↓ 47)	La dosis diaria de rifabutina debería

(300 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Cmáx: ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46) Cmín: ↓ 45% (↓ 31 a ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↓ 12% (↓ 24 a ↑ 1) (inducción CYP3A4)	aumentarse un 50% cuando se administra con efavirenz. Debe considerarse duplicar la dosis de rifabutina en regímenes donde la rifabutina se administre 2 ó 3 veces por semana en combinación con efavirenz. El efecto clínico de este ajuste de dosis no ha sido evaluado adecuadamente. Se debe considerar la tolerabilidad individual y la respuesta virológica cuando se realicen ajustes de dosis
Rifampicina/Efavirenz (600 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 36) Cmáx: ↓ 20% (↓ 11 a ↓ 28) Cmín: ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46) (inducción CYP3A4 y CYP2B6)	Cuando se administre con rifampicina en pacientes que pesen 50 kg o más, un aumento en la dosis diaria de efavirenz hasta 800 mg puede aportar una exposición similar a una dosis diaria de 600 mg cuando se administra sin rifampicina. El efecto clínico de este ajuste de dosis no ha sido evaluado adecuadamente. Debe considerarse la tolerabilidad individual y la respuesta virológica cuando se realicen ajustes de dosis. No es necesario realizar un ajuste de dosis para la rifampicina, incluyendo 600 mg.
Antifúngicos		
Itraconazol/Efavirenz (200 mg q12h/600 mg una vez al día)	Itraconazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 a ↓ 53) Cmáx: ↓ 37% (↓ 20 a ↓ 51) Cmín: ↓ 44% (↓ 27 a ↓ 58) (reducción en las concentraciones de itraconazol: inducción CYP3A4) Hidroxitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 a ↓ 55) Cmáx: ↓ 35% (↓ 12 a ↓ 52) Cmín: ↓ 43% (↓ 18 a ↓ 60) Efavirenz: Cambio farmacocinético clínicamente no significativo.	Teniendo en cuenta que no puede hacerse una recomendación de dosis para itraconazol, debe considerarse un tratamiento antifúngico alternativo.
Posaconazol/Efavirenz --/400 mg una vez al día	Posaconazol: AUC: ↓ 50% Cmáx: ↓ 45% (inducción UDP-G)	El uso concomitante de posaconazol y efavirenz debería evitarse a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo
Voriconazol/Efavirenz (200 mg dos veces al día/400 mg una vez al día) Voriconazol/Efavirenz (400 mg dos veces al día/300 mg)	Voriconazol: AUC: ↓ 77% Cmáx: ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44%	Cuando se coadministra efavirenz con voriconazol, la dosis de mantenimiento de voriconazol debe aumentarse a 400 mg dos veces a día y la dosis de efavirenz debe

una vez al día)	<p>C_{máx}: ↑ 38%</p> <p>Voriconazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 a ↑ 13)</p> <p>*</p> <p>C_{máx}: ↑ 23% (↓ 1 a ↑ 53) *</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 a ↑ 29)</p> <p>**</p> <p>C_{máx}: ↔**</p> <p>*comparado con 200 mg dos veces al día solo.</p> <p>** comparado con 600 mg una vez al día solo.</p> <p>(inhibición competitiva del metabolismo oxidativo)</p>	reducirse en un 50%, p. ej. hasta 300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol finalice, la dosis inicial de efavirenz debe restaurarse.
Fluconazol/Efavirenz (200 mg una vez al día/400 mg una vez al día)	Interacción farmacocinética clínicamente no significativa	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
Ketoconazol y otros imidazoles antifúngicos	No se ha estudiado esta interacción.	No hay datos disponibles para hacer una recomendación de dosis.
ANTIMALÁRICOS		
Arteméter/lumefantrina/ Efavirenz (comprimido de 20/120 mg, 6 dosis de 4 comprimidos cada una durante 3 días/600 mg una vez al día)	<p>Arteméter: AUC: ↓ 51%</p> <p>C_{máx}: ↓ 21%</p> <p>Dihidroartemisina: AUC: ↓ 46%</p> <p>C_{máx}: ↓ 38%</p> <p>Lumefantrina: AUC: ↓ 21%</p> <p>C_{máx}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↓ 17%</p> <p>C_{máx}: ↔</p> <p>(inducción CYP3A4)</p>	Puesto que las concentraciones disminuidas de arteméter, dihidroartemisina, o lumefantrina pueden resultar en una disminución de la eficacia antimalárica, se recomienda tener precaución cuando se coadministra efavirenz y comprimidos de arteméter/lumefantrina.
Atovacuona e hidrocloreto de proguanil/Efavirenz (250/100 mg dosis única/600 mg una vez al día)	<p>AUC: ↓ 75% (↓ 62 a ↓ 84)</p> <p>C_{máx}: ↓ 44% (↓ 20 a ↓ 61)</p> <p>Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 a ↓ 65)</p> <p>C_{máx}: ↔</p>	Debe evitarse la administración concomitante de atovacuona/proguanil con efavirenz
AGENTES ÁCIDO REDUCTORES		
Hidróxido de aluminio-hidróxido de magnesio -simeticona /Efavirenz (30 ml dosis única/400 mg dosis única) Famotidina/Efavirenz (40 mg dosis única/400 mg dosis única)	Ni los antiácidos hidróxido de aluminio/magnesio ni la famotidina alteraron la absorción de efavirenz.	No es de esperar que la coadministración de efavirenz con medicamentos que alteran el pH gástrico afecte a la absorción de efavirenz.
ANSIOLÍTICOS		
Lorazepam/Efavirenz	Lorazepam:	No es necesario realizar un ajuste de

(2 mg dosis única/600 mg una vez al día)	AUC: ↑ 7% (↑ 1 a ↑ 14) Cmáx: ↑ 16% (↑ 2 a ↑ 32) Estos cambios no se consideran clínicamente significativos.	dosis para ninguno de estos medicamentos.
ANTICOAGULANTES		
Warfarina/Efavirenz Acenocumarol/Efavirenz	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas y los efectos de la warfarina o del acenocumarol están potencialmente aumentadas o disminuidas por efavirenz	Puede requerirse realizar un ajuste de dosis de warfarina o acenocumarol.
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina/Efavirenz (400 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Carbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20 a ↓ 33) Cmáx: ↓ 20% (↓ 15 a ↓ 24) Cmín: ↓ 35% (↓ 24 a ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 a ↓ 40) Cmáx: ↓ 21% (↓ 15 a ↓ 26) Cmín: ↓ 47% (↓ 41 a ↓ 53) (reducción en las concentraciones de carbamazepina: inducción CYP3A4; reducción en las concentraciones de efavirenz: inducción de CYP3A4 y CYP2B6) El AUC, Cmáx y Cmín del metabolito epóxido de carbamazepina activa en el estado estacionario permaneció sin cambios. No se ha estudiado la coadministración de dosis más elevadas de efavirenz o carbamazepina.	No puede hacerse una recomendación de dosis. Se debe considerar el tratamiento con otro anticonvulsivante alternativo. Los niveles plasmáticos de carbamazepina deben monitorizarse periódicamente.
Fenitoína, Fenobarbital y otros anticonvulsivantes que son sustratos de isoenzimas CYP450	Esta interacción no se ha estudiado. Es posible que se produzca un aumento o reducción de las concentraciones plasmáticas de fenitoína, fenobarbital y otros anticonvulsivantes que son sustratos de isoenzimas CYP450 cuando se coadministran con efavirenz.	Deben monitorizarse de forma periódica los niveles de anticonvulsivantes cuando se coadministra efavirenz con anticonvulsivantes que son sustratos de isoenzimas CYP450.
Ácido valproico/Efavirenz (250 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)	El efecto sobre la farmacocinética de efavirenz no es	No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz. Los pacientes deben monitorizarse para el control

	clínicamente significativo. Los datos limitados sugieren que no hay efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética del ácido valproico.	de las convulsiones.
Vigabatrina/Efavirenz Gabapentina/Efavirenz	Esta interacción no se ha estudiado. No se esperan interacciones clínicamente significativas, ya que vigabatrina y gabapentina se eliminan exclusivamente de forma inalterada por la orina y es improbable que compitan por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación usadas por efavirenz.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
ANTIDEPRESIVOS		
Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)		
Sertralina/Efavirenz (50 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Sertralina: AUC: ↓ 39% (↓ 27 a ↓ 50) Cmáx: ↓ 29% (↓ 15 a ↓ 40) Cmín: ↓ 46% (↓ 31 a ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ Cmáx: ↑ 11% (↑ 6 a ↑ 16) Cmín: ↔ (inducción de CYP3A4)	Los aumentos de la dosis de sertralina deberán realizarse en función de la respuesta clínica. No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.
Paroxetina/Efavirenz (20 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Interacción farmacocinética clínicamente no significativa	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
Fluoxetina/Efavirenz	Esta interacción no se ha estudiado. Puesto que la fluoxetina presenta un perfil metabólico similar a paroxetina, p. ej. un efecto inhibitor de CYP2D6 potente, se espera que la fluoxetina tampoco presente interacciones	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
Inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina		
Inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina Bupropión/Efavirenz [150 mg dosis única (liberación prolongada)/600 mg una vez al	Bupropión: AUC: ↓ 55% (↓ 48 a ↓ 62) Cmáx: ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 47) Hidroxi bupropión: AUC: ↔	Los aumentos en la dosis de bupropión deberán realizarse en función de la respuesta clínica, pero no debe excederse la dosis máxima recomendada de bupropión. No es

día]	Cmáx: ↑ 50% (↑ 20 a ↑ 80) (inducción de CYP2B6)	necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.
ANTIHIISTAMINICOS		
Cetirizina/Efavirenz (10 mg dosis única/600 mg una vez al día)	Cetirizina: AUC: ↔ Cmáx: ↓ 24% (↓ 18 a ↓ 30) Estos cambios no se consideran clínicamente significativos. Efavirenz: Interacción farmacocinética clínicamente no significativa.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
AGENTES CARDIOVASCULARES		
Bloqueantes de los canales de calcio		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 a ↓ 79) Cmáx: ↓ 60% (↓ 50 a ↓ 68) Cmín: ↓ 63% (↓ 44 a ↓ 75) Desacetil diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 a ↓ 84) Cmáx: ↓ 64% (↓ 57 a ↓ 69) Cmín: ↓ 62% (↓ 44 a ↓ 75) N-monodesmetil diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52) Cmáx: ↓ 28% (↓ 7 a ↓ 44) Cmín: ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 a ↑ 18) Cmáx: ↑ 16% (↑ 6 a ↑ 26) Cmín: ↑ 13% (↑ 1 a ↑ 26) (inducción CYP3A4) El aumento en los parámetros farmacocinéticos de efavirenz no se considera clínicamente significativo.	Los ajustes de dosis de diltiazem deberán realizarse en función de la respuesta clínica (consultar el Resumen de las Características del Producto para diltiazem). No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz,
Verapamilo, Felodipino, Nifedipino y Nicardipino	Interacción no estudiada. Cuando se coadministra efavirenz con un bloqueante de los canales de calcio que sea sustrato de la enzima CYP3A4, hay una posible reducción de las concentraciones plasmáticas de los bloqueantes de los canales de calcio.	Los ajustes de dosis para los bloqueantes de los canales de calcio deberán realizarse en función de la respuesta clínica (consultar el Resumen de las Características del Producto para los bloqueantes de los canales de calcio).
MEDICAMENTOS HIPOLIPEMIANTES		
Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa		

<p>Atorvastatina/Efavirenz (10 mg una vez al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Atorvastatina: AUC: ↓ 43% (↓ 34 a ↓ 50) Cmáx: ↓ 12% (↓ 1 a ↓ 26) 2-hidroxi atorvastatina: AUC: ↓ 35% (↓ 13 a ↓ 40) Cmáx: ↓ 13% (↓ 0 a ↓ 23) 4-hidroxi atorvastatina: AUC: ↓ 4% (↓ 0 a ↓ 31) Cmáx: ↓ 47% (↓ 9 a ↓ 51) Total inhibidores HMGC_oA reductasa activa: AUC: ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 41) Cmáx: ↓ 20% (↓ 2 a ↓ 26)</p>	<p>Los niveles de colesterol deben monitorizarse periódicamente. Puede que sea necesario realizar un ajuste de la dosis de atorvastatina (consultar el Resumen de las Características del Producto de atorvastatina). No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.</p>
<p>Pravastatina/Efavirenz (40 mg una vez al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Pravastatina: AUC: ↓ 40% (↓ 26 a ↓ 57) Cmáx: ↓ 18% (↓ 59 a ↑ 12)</p>	<p>Los niveles de colesterol deben monitorizarse periódicamente. Puede que sea necesario realizar un ajuste de la dosis de pravastatina (consultar el Resumen de las Características del Producto de pravastatina). No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.</p>
<p>Simvastatina/Efavirenz (40 mg una vez al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Simvastatina: AUC: ↓ 69% (↓ 62 a ↓ 73) Cmáx: ↓ 76% (↓ 63 a ↓ 79) Simvastatina ácida: AUC: ↓ 58% (↓ 39 a ↓ 68) Cmáx: ↓ 51% (↓ 32 a ↓ 58) Total inhibidores de la HMG -CoA reductasa activa: AUC: ↓ 60% (↓ 52 a ↓ 68) Cmáx: ↓ 62% (↓ 55 a ↓ 78) (inducción CYP3A4) La coadministración de efavirenz con atorvastatina, pravastatina o simvastatina no afectó a los valores de AUC o Cmáx de efavirenz.</p>	<p>Los niveles de colesterol deben monitorizarse periódicamente. Puede que sea necesario realizar un ajuste de la dosis de simvastatina (consultar el Resumen de las Características del Producto de simvastatina). No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.</p>
<p>Rosuvastatina/Efavirenz</p>	<p>Interacción no estudiada. Rosuvastatina se excreta en gran cantidad inalterada por vía fecal, por lo que no se espera interacción con efavirenz</p>	<p>No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.</p>
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		
<p>Vía oral: Etinilestradiol+ Norgestimato/Efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg una vez al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Etinilestradiol: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↓8%(↑ 14 a ↓ 25) Norelgestromin (metabolito activo): AUC: ↓ 64% (↓62 a ↓67)</p>	<p>Debe utilizarse un método de barrera fiable, además de los anticonceptivos hormonales</p>

	<p>Cmáx: ↓ 46% (↓39 a ↓ 52) Cmín: ↓ 82% (↓79 a ↓ 85) Levonorgestrel (metabolito activo): AUC: ↓ 83% (↓79 a ↓87) Cmáx: ↓ 80% (↓77 a ↓ 83) Cmín: ↓ 86% (↓80 a ↓ 90) (inducción de metabolismo) Efavirenz: interacción clínicamente no significativa. Se desconoce la importancia clínica de estos efectos.</p>	
<p>Inyectable: Acetato de depomedroxiprogesterona (DMPA)/Efavirenz (150 mg IM dosis única de DMPA)</p>	<p>En un estudio de interacción farmacológica de 3 meses, no se encontraron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de MPA entre los pacientes que recibieron un tratamiento antirretroviral que contenía efavirenz y los pacientes que no recibieron tratamiento antirretroviral. Otros investigadores han obtenido resultados similares, aunque los niveles plasmáticos de MPA fueron más variables en el segundo estudio. En ambos estudios, los niveles plasmáticos de progesterona para aquellos pacientes que recibieron efavirenz y DMPA se mantuvieron bajos, resultado compatible con la supresión de la ovulación</p>	<p>Debido a que la información disponible es limitada, debe utilizarse un método de barrera fiable, además de los anticonceptivos hormonales</p>
<p>Implante: Etonogestrel/Efavirenz</p>	<p>Podría esperarse un descenso en la exposición de etonogestrel (inducción del CYP3A4). Ocasionalmente se han notificado comunicaciones posteriores a la comercialización de fracaso de la anticoncepción con etonogestrel en pacientes</p>	<p>Debe utilizarse un método de barrera fiable, además de los anticonceptivos hormonales</p>

	expuestos a efavirenz	
INMUNOSUPRESORES		
Inmunosupresores metabolizados por CYP3A4 (ej. ciclosporina, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interacción no estudiada. Podría esperarse un descenso en la exposición del inmunosupresor (inducción CYP3A4). No se espera que estos inmunosupresores afecten a la exposición de efavirenz.	Podría requerirse un ajuste de dosis para los inmunosupresores. Se recomienda monitorizar las concentraciones de inmunosupresores como mínimo hasta 2 semanas (hasta que se alcance una concentración estable) cuando se empieza o termina un tratamiento con efavirenz.
OPIÁCEOS		
Metadona/Efavirenz (mantenimiento estable, 35-100 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Metadona: AUC: ↓ 52% (↓ 33 a ↓ 66) C _{máx} : ↓ 45% (↓ 25 a ↓ 59) (inducción CYP3A4) En un estudio en pacientes infectados por VIH consumidores de drogas por vía intravenosa, la coadministración de efavirenz con metadona produjo un descenso en los niveles plasmáticos de metadona y síndrome de abstinencia a opiáceos. La dosis de metadona se aumentó una media del 22% para aliviar los síntomas del síndrome de abstinencia.	Se debe evitar la administración concomitante con efavirenz debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc
Buprenorfina/naloxona/Efavirenz	Buprenorfina: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfina: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Interacción farmacocinética clínicamente no significativa.	A pesar del descenso en la exposición a buprenorfina, ningún paciente presentó síndrome de abstinencia. No es necesario ajuste de dosis de buprenorfina ni de efavirenz cuando se coadministran.

a intervalos de confianza del 90% a menos que indique lo contrario.

b intervalos de confianza del 95%.

Otras interacciones: efavirenz no se fija a los receptores de cannabinoides. Se han notificado resultados falsos positivos de la prueba del cannabis en orina con algunos métodos de análisis en pacientes no infectados e infectados por VIH que

recibieron efavirenz. En estos casos se recomienda una prueba confirmatoria por un método más específico como cromatografía de gases/espectrometría de masas.

Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad

Efavirenz no resultó mutagénico o genotóxico en ensayos in vitro e in vivo de genotoxicidad que incluyeron ensayos de mutación bacteriana en *S. Typhimurium* y *E. Coli*, ensayos de mutación mamaria en células ováricas del hámster chino, ensayos de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos de sangre periférica o células ováricas del hámster chino, y en un ensayo in vivo de micronúcleos de médula en ratones.

Efavirenz no perjudicó el apareamiento ni la fertilidad en ratas machos o hembras, y no afectó el espermatozoides de las ratas machos tratadas.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se deberán utilizar siempre anticonceptivos de barrera en combinación con otros métodos anticonceptivos (por ejemplo, anticonceptivos orales u otros anticonceptivos hormonales).

Debido a la larga vida media de efavirenz, se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas durante 12 semanas tras finalizar el tratamiento con efavirenz.

Embarazo

No debe utilizarse efavirenz durante el embarazo a no ser que la situación clínica del paciente requiera dicho tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben someterse a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con efavirenz.

Ha habido siete notificaciones retrospectivas de hallazgos relacionados con defectos del tubo neural, incluyendo meningocele, todos en madres expuestas a regímenes conteniendo efavirenz (excluyendo cualquier comprimido que contiene la combinación a dosis fija de efavirenz) en el primer

trimestre. Se han notificado dos casos adicionales (1 prospectivo y 1 retrospectivo) incluyendo acontecimientos relacionados con defectos del tubo neural con un comprimido que contenga la combinación a dosis fija de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil. No se ha establecido una relación causal de estos acontecimientos con el uso de efavirenz, y se desconoce el denominador.

Debido a que los defectos del tubo neural ocurren en las primeras 4 semanas del desarrollo fetal (momento del cierre de los tubos neurales), este riesgo potencial afectaría a mujeres expuestas a efavirenz durante el primer trimestre de embarazo.

Se han observado malformaciones en fetos de monos tratados con efavirenz.

Lactancia

Se ha mostrado que efavirenz se excreta en la leche materna. No hay datos suficientes sobre los efectos de efavirenz en recién nacidos/niños. No se puede excluir el riesgo en niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con efavirenz. Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Efavirenz se ha estudiado en más de 9.000 pacientes. En un subgrupo de 1.008 pacientes adultos que recibieron 600 mg diarios de efavirenz en combinación con IPs y/o INTIs en ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, consideradas como mínimo de gravedad moderada y descritas con mayor frecuencia en al menos un 5% de los pacientes fueron: erupción (11,6%), mareos (8,5%), náuseas (8,0%), cefalea (5,7%) y fatiga (5,5%). Las reacciones adversas más relevantes asociadas a efavirenz son erupción y síntomas del sistema nervioso.

Los síntomas del sistema nervioso generalmente empiezan inmediatamente después del inicio del tratamiento y generalmente se resuelven después de las primeras 2-4 semanas. En pacientes tratados con efavirenz se han notificado reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y eritema

multiforme; reacciones adversas psiquiátricas incluida la depresión grave, muerte por suicidio y comportamiento tipo psicótico; y convulsiones.

La administración de efavirenz con alimentos puede incrementar la exposición a efavirenz y conducir a un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas.

En un ensayo clínico controlado (006), se evaluó el perfil de seguridad a largo plazo de tratamientos antirretrovirales que contenían efavirenz. Los pacientes recibieron efavirenz + zidovudina + lamivudina (n= 412, duración media 180 semanas), o efavirenz + indinavir (n= 415, duración media 102 semanas) o indinavir + zidovudina + lamivudina (n= 401, duración media 76 semanas). En este estudio, no se relacionó la administración de efavirenz a largo plazo con la aparición de ningún problema nuevo de seguridad.

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas graves o moderadas consideradas como al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento (según la asignación de los investigadores) que se notificaron en los ensayos clínicos en los que se administró efavirenz a las dosis recomendadas como parte de una terapia combinada (n = 1.008). También se enumeran en negritas las reacciones adversas observadas en la poscomercialización en asociación a tratamientos antirretrovirales que contenían efavirenz.

La frecuencia de los efectos adversos se define utilizando el siguiente convenio: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$), o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso:

frecuentes: **alteraciones de la coordinación cerebelosa y del equilibrio**, trastornos de la concentración, mareos, cefaleas, somnolencia; poco frecuentes: agitación, amnesia, ataxia, coordinación anormal, estado de confusión, convulsiones, pensamientos anormales; frecuencia no conocida: **encefalopatía**

Trastornos oculares: poco frecuente: visión borrosa.

Trastornos del oído y laberinto: poco frecuente: **tinnitus**, vértigo.

Trastornos vasculares: frecuentes: **rubor**

Trastornos gastrointestinales: frecuentes: dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos; poco frecuentes: pancreatitis aguda.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: muy frecuente: erupción cutánea; frecuente: prurito; poco frecuente: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson; raras: **dermatitis fotoalérgica**

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: frecuentes: fatiga.

Trastornos del sistema inmunológico: poco frecuente: hipersensibilidad.

Trastornos de metabolismo y de la nutrición: frecuentes: hipertrigliceridemia, poco frecuentes: hipercolesterolemia

Trastornos hepato biliares: frecuentes: aspartato aminotransferasa (AST) elevada, alanina aminotransferasa (ALT) elevada, gamma-glutamil transferasa (GGT) elevada; poco frecuentes: hepatitis aguda; raras: **fallo hepático**

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

poco frecuentes: ginecomastias.

Trastornos psiquiátricos: frecuentes: sueños anormales, ansiedad, depresión, Insomnio; poco frecuentes: inestabilidad emocional, agresividad, estado de confusión, euforia, alucinaciones, manía, paranoia, **psicosis**, intento de suicidio, ideas suicidas, catatonía; raras: **trastorno delirante, neurosis, suicidio consumado.**

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Erupción cutánea: en los ensayos clínicos, el 26% de los pacientes tratados con 600 mg de efavirenz experimentó erupción cutánea, frente al 17% de los pacientes tratados en los grupos control. La erupción cutánea se consideró relacionada con el tratamiento en un 18% de los pacientes tratados con efavirenz. Se produjo erupción grave en menos del 1% de los pacientes tratados con efavirenz, y el 1,7% de los pacientes abandonó el tratamiento a causa de la erupción. La incidencia de eritema multiforme o de síndrome de Stevens-Johnson fue aproximadamente del 0,1%.

Normalmente las erupciones consisten en erupciones cutáneas maculopapulares de leves a moderadas que se producen durante las dos primeras semanas siguientes al inicio del tratamiento con efavirenz. En la mayoría de los pacientes la erupción se resolvió durante el tratamiento continuado de efavirenz en el transcurso de un mes. El tratamiento con efavirenz puede reiniciarse en aquellos pacientes en los que se suspendió el tratamiento a causa de la erupción. Se recomienda la utilización de los antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados al reiniciar el tratamiento con efavirenz. La experiencia con efavirenz en pacientes en los que se haya suspendido el tratamiento con otros agentes antirretrovirales de la clase INNTI es limitada. Diecinueve pacientes que abandonaron el tratamiento con nevirapina a causa de la erupción fueron tratados con efavirenz. En nueve de ellos se presentó erupción de leve a moderada mientras estuvieron en tratamiento con efavirenz, y dos de ellos abandonaron el tratamiento debido a la erupción.

Síntomas psiquiátricos: se han notificado efectos adversos psiquiátricos graves en pacientes tratados con efavirenz. En ensayos clínicos controlados con 1.008 pacientes tratados con regímenes conteniendo efavirenz durante una media de 1,6 años y 635 pacientes tratados con regímenes control durante una media de 1,3 años, las frecuencias de acontecimientos psiquiátricos graves específicos se detallan a continuación:

	Tratamiento Efavirenz (n= 1.008)	Tratamiento Control (n= 635)
- depresión grave	1,6%	0,6%
- ideación suicida	0,6%	0,3%
- intentos de suicidio fallidos	0,4%	0%
- comportamiento agresivo	0,4%	0,3%
- reacciones paranoides	0,4%	0,3%
- reacciones maníacas	0,1%	0%

Los pacientes con historial de trastornos psiquiátricos parecen tener mayor riesgo de efectos adversos psiquiátricos graves. La frecuencia de cada uno de los

acontecimientos anteriores varía en un rango de 0,3% para reacciones maníacas a 2,0% tanto para, depresión grave como ideación suicida. Ha habido también notificaciones postcomercialización de muerte por suicidio, delirios y comportamiento de tipo psicótico y catatonia.

Trastornos del sistema nervioso: en ensayos clínicos controlados en los que los pacientes recibieron 600 mg de efavirenz junto con otros agentes antirretrovirales, los síntomas descritos con mayor frecuencia, aunque no los únicos descritos, fueron mareos, insomnio, somnolencia, alteraciones de la concentración y sueños anormales. El 19,4% de los pacientes experimentó síntomas del sistema nervioso con una intensidad moderada a grave en comparación con el 9,0% de los pacientes del grupo control. Estos síntomas fueron graves en un 2,0% de los pacientes que recibieron 600 mg diarios de efavirenz y en un 1,3% de los pacientes del grupo que recibieron regímenes de control. En los ensayos clínicos, el 2,1% de los pacientes tratados con 600 mg de efavirenz interrumpió el tratamiento debido a los síntomas del sistema nervioso. Los síntomas del sistema nervioso normalmente se manifiestan durante el primer o segundo día de tratamiento y generalmente se resuelven después de las primeras 2 – 4 semanas. En un ensayo clínico, la prevalencia mensual de los síntomas del sistema nervioso de gravedad considerada al menos como moderada, entre las semanas 4 y 48, osciló entre 5% - 9% en pacientes tratados con regímenes que contenían efavirenz y entre 3% - 5% en pacientes tratados con el tratamiento de control. En un estudio de voluntarios no infectados, el tiempo medio hasta la aparición de un síntoma del sistema nervioso representativo fue 1 hora desde la administración de la dosis y el tiempo medio de duración de dicho síntoma fue 3 horas. Los síntomas del sistema nervioso pueden aparecer con más frecuencia si se administra efavirenz junto con alimentos posiblemente debido a un aumento de los niveles plasmáticos de efavirenz. La administración de este fármaco a la hora de acostarse parece que mejora la tolerancia a estos síntomas, y es recomendable durante las primeras semanas del tratamiento y en aquellos pacientes que continúen experimentando dichos síntomas. No se ha observado ningún beneficio con la reducción de la dosis o la división de la dosis diaria. El análisis de los datos a largo plazo del ensayo 006 (con un seguimiento medio de

180 semanas, 102 semanas y 76 semanas para pacientes tratados con efavirenz + zidovudina + lamivudina, efavirenz + indinavir e indinavir + zidovudina + lamivudina, respectivamente), mostraron que a partir de 24 semanas de tratamiento, la incidencia de síntomas del sistema nervioso de nueva aparición en los pacientes tratados con efavirenz era similar a la obtenida en la rama de control. A continuación, se enumeran las reacciones adversas graves o moderadas consideradas como al menos posiblemente relacionadas con el fármaco (según la asignación de los investigadores) que se notificaron en los ensayos clínicos en los que se administró efavirenz a las dosis recomendadas como parte de una terapia combinada (n = 1.008).

Síndrome de Reconstitución Inmune: en los pacientes infectados por VIH que presenten una deficiencia inmune grave, en el momento en el que se inicie la terapia antirretroviral combinada puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas.

Fallo hepático

Algunas de las notificaciones de fallo hepático postcomercialización, incluidos los casos en pacientes que no tenían enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables, se caracterizaron por un curso fulminante, y progresaron en algunos casos hasta trasplante o muerte.

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Enzimas hepáticas: se observaron elevaciones de AST y ALT de más de cinco veces el límite superior de la normalidad (LSN) en el 3% de 1.008 pacientes tratados con 600 mg de efavirenz (5-8% después del tratamiento a largo plazo en el estudio 006). Se observaron elevaciones similares en pacientes tratados con regímenes de control (5% después del tratamiento a largo plazo). Se detectaron elevaciones de GGT de más de cinco veces el límite superior de la normalidad en un 4% de los pacientes tratados con 600 mg de efavirenz y en 1,5-2% de los pacientes tratados con regímenes de control (7% de pacientes tratados con efavirenz y 3% de pacientes tratados con regímenes de control después del tratamiento a largo plazo). Las elevaciones aisladas de GGT en pacientes que recibieron efavirenz pueden reflejar inducción enzimática. En el estudio a largo

plazo (006) un 1% de los pacientes de cada grupo interrumpieron el tratamiento debido a alteraciones hepáticas o del sistema biliar.

Amilasa: en el subgrupo del ensayo clínico de 1.008 pacientes, se observaron elevaciones asintomáticas de los niveles séricos de amilasa de más de 1,5 veces el límite superior de la normalidad en el 10% de los pacientes tratados con efavirenz y el 6% de los pacientes tratados con los regímenes de control. Se desconoce la relevancia clínica del aumento asintomático de la amilasa sérica.

Osteonecrosis: se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

Parámetros metabólicos: El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.

Lípidos: se han observado elevaciones del 10-20% de los niveles de colesterol total en algunos voluntarios no infectados que recibieron efavirenz. En varios ensayos clínicos con pacientes naive a los que se les administraba con regímenes que contenían efavirenz, se observaron aumentos del colesterol total, colesterol-HDL y triglicéridos a las 48 semanas de tratamiento (21-31%, 23-34% y 23-49%, respectivamente). La proporción de pacientes con un índice de colesterol total/colesterol-HDL superior a 5, permaneció inalterado. La magnitud de los cambios en los niveles lipídicos puede estar influenciada por factores como la duración del tratamiento y la presencia de otros medicamentos en el tratamiento antirretroviral. *Interacción con la prueba de cannabis:* efavirenz no se fija a los receptores de cannabinoides. Se han notificado resultados falsos positivos de la prueba del cannabis en orina, en voluntarios no infectados que recibieron efavirenz. Los resultados falsos positivos solo se observaron, cuando se utilizó para el análisis el método de THC (delta-1-tetrahidrocannabinol) de Niveles Múltiples CEDIA DAU, el cual se usó para el examen y no se han observado con otros métodos de análisis cannabinoides incluidos los métodos usados para la confirmación de resultados positivos.

Prolongación del intervalo QTc

Se ha observado prolongación del intervalo QTc con el uso de efavirenz. Considerar alternativas a efavirenz cuando se coadministra con un fármaco con riesgo conocido de torsade de pointes o cuando se administra a pacientes con mayor riesgo de torsade de pointes.

Post-comercialización: desde la comercialización de efavirenz administrado en tratamientos de combinación con otros agentes antirretrovirales, se han notificado las siguientes reacciones adversas: delirio, alteraciones hepáticas, neurosis, dermatitis fotoalérgica, psicosis e ideación suicida.

Adolescentes y niños: 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 (en un ensayo clínico en el que se incluyeron 57 niños que recibieron efavirenz durante un período de 48 semanas, se observó erupción cutánea en un 46% de los pacientes) y fue más frecuentemente de mayor intensidad que en los adultos (se notificaron casos de erupción cutánea grave en el 5,3% de los niños). Antes de iniciar el tratamiento con efavirenz en niños, deberá considerarse la administración de un tratamiento profiláctico con los antihistamínicos apropiados. Aunque es difícil detectar la aparición de alteraciones del sistema nervioso en niños pequeños, en general estos trastornos fueron menos frecuentes en los niños y por lo general muy leves. En el ensayo anteriormente citado en el que se incluyeron 57 niños, el 3,5% de los pacientes presentaron alteraciones del sistema nervioso de intensidad moderada, siendo la más frecuente el mareo. Ningún niño presentó síntomas graves o tuvo que interrumpir el tratamiento debido a los trastornos del sistema nervioso.

Otras poblaciones especiales

Enzimas hepáticas en hepatitis B o C en pacientes co-infectados

En los datos del ensayo 006 a largo plazo, 137 pacientes tratados con una terapia combinada que contenía efavirenz (mediana de la duración del tratamiento 68 semanas) y 84 en el grupo control (mediana de la duración del tratamiento de 56 semanas) fueron seropositivos a la exploración para hepatitis B (antígeno de superficie positivo) y/o hepatitis C (anticuerpos frente a hepatitis C positivo).

Entre estos pacientes co-infectados en un estudio se observaron elevaciones de AST de más de cinco veces el límite superior de la normalidad en un 13% de los pacientes incluidos en los grupos de tratamiento con efavirenz y en un 7% en los del grupo control, y elevaciones de ALT de más de cinco veces el límite superior de la normalidad (LSN), desarrollado en un 20% y en un 7% respectivamente.

Entre los pacientes co-infectados, el 3% de aquellos tratados con efavirenz y el 2% del grupo control abandonaron el estudio debido a alteraciones hepáticas

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de ZULETEL/EFAVIRENZ a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA TE 03327 – 452629 Interno 104 – 109.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

SOBREDOSIS

Algunos pacientes que tomaron accidentalmente 600 mg dos veces por día informaron acerca de un incremento en los síntomas sobre el sistema nervioso.

Un paciente experimentó contracciones musculares involuntarias.

El tratamiento de la sobredosis con Efavirenz debe consistir en medidas de soporte generales que incluyan el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. Se puede utilizar la administración de carbón activado para ayudar a la remoción de la droga no absorbida. No existe ningún antídoto específico para evitar la sobredosis de Efavirenz. Como Efavirenz se une en grado uno a las proteínas, es poco probable que con diálisis se elimine la droga de la sangre en forma significativa.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 - 2247 / 6666

Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777”

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

“Proteger de la luz. Conservar desde 15°C hasta 25°C”

Presentación

Envases con 30, 60, (100 y 500) UEH, comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 55.589

Director Técnico: Gabriel Saez – Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5

B1619 IEA Garín, Provincia de Buenos Aires

TE 03327 452629 - Int 104-109

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Fecha última revisión:



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-06258591- MICROSULES - Prospectos - Certificado N55.589

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 40 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.15 13:22:37 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.15 13:22:38 -03:00