



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.7.*

~~2010 Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo~~

DISPOSICIÓN Nº **8023**

BUENOS AIRES, 14 DIC 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000155-08-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A. solicita autorización para comercializar la nueva forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EFAVIRENZ 600mg, para la especialidad medicinal denominada: FILGINASE / EFAVIRENZ, certificado Nº 49.329.

Que la presente solicitud se encuentra en los términos legales de la Ley 16.463 y los Decretos Nros 9763/64, Artículo 3º de la Disposición 1128/95 y Artículo 5º del Decreto Nº 150/92 y sus modificatorios Nros 1890/92 y 177/93.

9) Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

"2010 Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 8023

Que a fojas 617 a 620 se adjunta la disposición 5261/10 por la cual se da cumplimiento a la normativa de bioequivalencia.

Que a fojas 621 Dirección de Evaluación de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que la presente se dicta sobre la base de las atribuciones de los Decretos Nros 1.490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A., distribuir y comercializar la nueva forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EFAVIRENZ 600mg, para la especialidad medicinal FILGINASE / EFAVIRENZ, certificado N° 49.329; que será elaborada en LABORATORIOS FILAXIS S.A. sito en Panamá N° 2121 - Martínez - Provincia de Buenos Aires, según detalles insertos en el anexo de modificaciones.

ARTICULO 2º.- Acéptase los datos característicos para la nueva forma farmacéutica y nueva concentración según lo descrito en el Anexo de

57



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

"2010 Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº **8 0 2 3**

Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptense los proyectos rótulos y prospectos de fojas 553 a 558 y de fojas 560 a 609 a desglosar de fojas 553, 554 y 560 a 576.

ARTICULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado Nº 49.329.

ARTICULO 5º.- Inscríbese la nueva forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 6º.- Inscríbese la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 7º.- Regístrese; Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de Autorización al correspondiente Certificado, efectúe la entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, junto con los proyectos de rótulos y prospectos autorizados. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº: 1-0047-0000-000155-08-0

DISPOSICION Nº: **8 0 2 3**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

2010 Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo

### ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**8023**..., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.329 la nueva forma farmacéutica solicitada por la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A. para la especialidad medicinal denominada FILGINASE / EFAVIRENZ; otorgada según Disposición N° 7891/00, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-000079-00-4.

La siguiente información figura consignada para la forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial / Genérico: FILGINASE / EFAVIRENZ

Clasificación ATC: J05AG

Vías de Administración: ORAL

Indicaciones: Indicado para el tratamiento antiviral combinado de adultos, Adolescentes y niños infectados con el HIV-1. Efavirenz no se ha estudiado en niños menores de 3 años, ni en aquellos con un peso inferior a 13 kg.

Concentración: EFAVIRENZ 600mg.

U7



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

"2010 Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico: EFAVIRENZ 600mg.

Excipientes: laurilsulfato de sodio 84,00mg, almidón de maíz 108,00mg, croscarmelosa sódica 144,00mg, povidona K30 12mg, lactosa spray dried monohidrato 216,00mg, dióxido de silicio coloidal 24,00mg, estearato de magnesio 12,00mg, cubierta: opadry Y-1-18128-blanco 32,44mg, laca alumínica amarillo D & C N° 10 0,06mg.

Envase/s: FRASCO POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD, BLANCO.  
BLISTER PVC/ACLAR INACTÍNICO - ALUMINIO.

Presentación: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 MESES

Forma de Conservación: MANTENER EN LUGAR SECO Y A  
TEMPERATURA POR DEBAJO DE LOS 25° C.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: LABORATORIOS  
FILAXIS S.A. sito en en Panamá N° 2121 - Martínez - Provincia de  
Buenos Aires.

Proyecto de rótulos y prospectos de fojas 553 a 558 y de fojas 560 a  
609 a desglosar las fojas 553, 554 y 560 a 576, que forman parte de la  
presente disposición.

5.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

2010 Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización N° 49.329.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a LABORATORIOS FILAXIS S.A. titular del Certificado de Autorización N° 49.329, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes..... **14 DIC 2010**

Expediente N° 1-0047-0000-000155-08-0

DISPOSICION N° **8023**

m.b.

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**FILGINASE  
EFAVIRENZ**

Comprimidos recubiertos  
Venta Bajo Receta Archivada  
Industria Argentina

**PRESENTACIÓN**

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto contiene:

**Efavirenz 600 mg.**

Excipientes: Croscaramelosa sódica, Almidón de maíz, Lauril sulfato de sodio, Povidona K 30, Lactosa spray dried monohidrato, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry Y-1-18128 blanco, Laca aluminica Amarillo D & C N° 10, cs.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto

**MANTENER EN LUGAR SECO Y A TEMPERATURA POR DEBAJO DE LOS 25°C.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.329

Laboratorios Filaxis S.A.

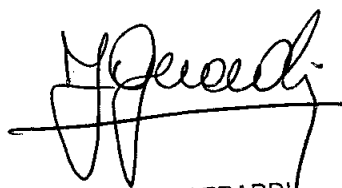
Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Pcia. de Buenos Aires-Argentina

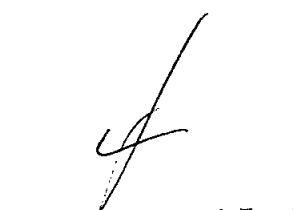
Dirección Técnica: Dra. Liliana Alassia de Torres, Dra. en Química y Farmacéutica

Lote:

Vencimiento:



  
IGNACIO GERARDI  
APODERADO  
LABORATORIO FILAXIS S.A.

  
Dra. Liliana Alassia de Torres  
Directora Técnica  
Laboratorios Filaxis S.A.



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

a) FRASCO

**FILGINASE**  
**EFAVIRENZ**  
Comprimidos recubiertos  
Venta Bajo Receta Archivada  
Industria Argentina

**PRESENTACIÓN**

Frasco conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto contiene:

**Efavirenz 600 mg.**

Excipientes: Croscarmelosa sódica, Almidón de maíz, Lauril sulfato de sodio, Povidona K 30, Lactosa spray dried monohidrato, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry Y-1-18128 blanco, Laca aluminica Amarillo D & C N° 10, cs.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto

**MANTENER EN LUGAR SECO Y A TEMPERATURA POR DEBAJO DE LOS 25°C.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.329

Laboratorios Filaxis S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Pcia. de Buenos Aires- Argentina

Dirección Técnica: Dra. Liliana Alassia de Torres, Dra. en Química y Farmacéutica

Lote:

Vencimiento:

b) BLISTER

**FILGINASE**  
**EFAVIRENZ 600 mg**  
Laboratorios Filaxis S.A.

Lote:

Vencimiento:

IGNACIO GERARDI  
APODERADO  
LABORATORIO FILAXIS S.A.

Dra. Liliana Alassia de Torres  
Directora Técnica  
Laboratorios Filaxis S.A.



**FILGINASE  
EFAVIRENZ**

Comprimidos recubiertos  
Industria argentina  
Venta bajo receta archivada

**FÓRMULA**

**Cada comprimido recubierto contiene:**

**Efavirenz 600,00 mg.**

Excipientes: Croscaramelosa sódica 144,00 mg, Almidón de maíz 108,00 mg, Lauril Sulfato de sodio 84,00 mg, Povidona K 30 12,00 mg, Lactosa spray dried monohidrato 216,00 mg, Dióxido de silicio coloidal 24,00 mg, Estearato de Magnesio 12,00 mg, Opadry Y-1-18128 blanco 32,44 mg, Laca aluminica Amarillo D & C N° 10 0,06 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR) del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

**INDICACIONES**

FILGINASE está indicado para el tratamiento antiviral combinado de adultos, adolescentes y niños, infectados con el VIH-1.

Efavirenz no se ha estudiado en niños menores de 3 años, ni en aquellos con un peso inferior a 13 kg.

**CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS**

**-ACCIÓN FARMACOLÓGICA:**

**Mecanismo de acción:** Efavirenz es un inhibidor selectivo de la transcriptasa reversa (TR) del VIH-1 no nucleósido. Su actividad está mediada predominantemente por inhibición no competitiva de la TR VIH-1. Efavirenz no inhibe la TR VIH-2 ni las ADN polimerasas humanas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ .

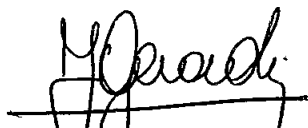
**Susceptibilidad in vitro del VIH:** La actividad antiviral fue probada en células linfoblastoides, células mononucleares de sangre periférica y cultivos de macrófagos/monocitos. La concentración inhibitoria del 90-95 % (CI90-95) varió entre 1,7 y 25 nM. Efavirenz mostró actividad sinérgica en cultivos celulares en combinación con Zidovudina, Didanosina o Indinavir.

**Resistencia:** Se encontraron cepas de aislados clínicos con sensibilidad reducida al Efavirenz *in vitro*. En pacientes en los que falló el tratamiento, tratados con Efavirenz en combinación con Indinavir, o con Zidovudina más Lamivudina, se encontraron virus con una o más mutaciones en aminoácidos de la TR en las posiciones 98, 100, 101, 103, 106, 108, 188, 190, 225 y 227. La mutación K103N fue la que se observó con más frecuencia en los virus aislados de pacientes que experimentaron un rebote significativo.

**Resistencia cruzada:** Se ha observado resistencia cruzada entre INNTR. Aislados clínicos previamente caracterizados como resistentes a Efavirenz fueron también fenotípicamente resistentes a Nevirapina y Delavirdina *in vitro*. Cepas clínicas resistentes a Nevirapina y/o Delavirdina con sustituciones asociadas a la resistencia de INNTR mostraron susceptibilidad reducida a Efavirenz *in vitro*.

La resistencia cruzada entre Efavirenz e inhibidores de la proteasa es poco probable debido a que tienen diferentes enzimas blanco.



  
IGNACIO GERARD  
APODERADO  
LABORATORIO FILAXIS S.A.

  
Dra. Liliana Alassia de Torres  
Directora Técnica  
Laboratorios Filaxis S.A.

Más del 90% de los aislados clínicos resistentes a INTR (inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa) fueron susceptibles a Efavirenz. La posibilidad de resistencia cruzada entre Efavirenz y los INTR también es baja, debido a que son diferentes tanto los puntos en los que actúan como sus mecanismos de acción.

#### **-FARMACOCINÉTICA**

**Absorción:** En voluntarios no infectados se obtuvieron concentraciones plasmáticas máximas de Efavirenz de 1.6 a 9.1  $\mu\text{M}$  cinco horas después de dosis orales únicas de 100 mg a 1.600 mg.

Se observaron aumentos de la  $C_{\text{máx}}$  y del ABC relacionados con la dosis, se administraron dosis de hasta 1.600 mg; el aumento fue menor que el proporcional, lo cual sugiere una disminución de la absorción al aumentar la dosis. En pacientes infectados con el VIH, los promedios de  $C_{\text{máx}}$ ,  $C_{\text{mín}}$  y ABC en el estado de equilibrio fueron proporcionales con las dosis diarias de 200, 400 y 600 mg. El tiempo en llegar a  $C_{\text{máx}}$  fue de aproximadamente 3-5 horas con dosis diarias de 200, 400 y 600 mg. En 35 pacientes que recibieron 600 mg de Efavirenz una vez al día, en el estado de equilibrio la  $C_{\text{máx}}$  fue de 12.9  $\mu\text{M}$ , la  $C_{\text{mín}}$  fue de 5.6  $\mu\text{M}$ , y el ABC fue de 184  $\mu\text{M}/\text{h}$ .

**Efecto de las comidas sobre la absorción:** El ABC y  $C_{\text{máx}}$  de una dosis única de 600 mg de Efavirenz, en voluntarios sanos, se incrementó en un 28% y 79%, respectivamente, cuando se los administraba junto con una comida de alto contenido en grasas, en relación a la administración en condiciones de ayuno.

**Distribución:** Efavirenz se une en gran proporción (99,5-99,75%) a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente a la albúmina. En nueve pacientes infectados con el VIH que recibieron 200 a 600 mg de Efavirenz una vez al día durante un mes por lo menos, las concentraciones de Efavirenz en el líquido cefalorraquídeo variaron entre 0,26 y 1,19% (promedio: 0,69%) de las respectivas concentraciones en el plasma. Esas proporciones son aproximadamente tres veces mayores que la fracción de Efavirenz libre en el plasma que no se une a las proteínas.

**Metabolismo:** Los estudios en seres humanos y los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos han demostrado que Efavirenz es metabolizado principalmente por el sistema del citocromo P-450; éste lo descompone en metabolitos hidroxilados, que después son transformados en glucurónidos. Estos metabolitos son esencialmente inactivos contra el VIH-1. Los estudios *in vitro* sugieren que la CYP3A4 y la CYP2B6 son las principales isoenzimas que metabolizan el Efavirenz. Se ha mostrado que Efavirenz induce las enzimas P-450, por lo que induce su propio metabolismo. Dosis múltiples de 200-400 mg diarios durante diez días ocasionaron una acumulación 22-42% menor que la prevista y una vida media terminal de 40-55 horas, más corta que la de 52-76 horas observada con una dosis única.

**Eliminación:** Efavirenz tiene una semivida terminal relativamente larga de 52 a 76 horas después de una dosis única y de 40 a 55 horas después de dosis múltiples. Se recuperó en orina y en heces, 14 a 34% y 16 a 61 % respectivamente, de una dosis de Efavirenz marcado con un radioisótopo. Casi toda la excreción urinaria es bajo forma de metabolitos, mientras que en las heces se encuentra mayoritariamente Efavirenz sin metabolizar.

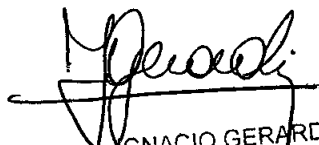
#### **Poblaciones especiales:**

**Deterioro hepático:** No se ha estudiado suficientemente la farmacocinética del Efavirenz en pacientes con deterioro hepático.

**Deterioro renal:** No se ha estudiado la farmacocinética del Efavirenz en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, menos de 1% del Efavirenz es excretado sin cambio en la orina, por lo cual el impacto del deterioro renal en la eliminación del Efavirenz debe ser mínimo.

**Sexo y raza:** La farmacocinética del Efavirenz ha resultado similar en hombres y en mujeres y en las distintas razas estudiadas.

**Pacientes de edad avanzada:** Los estudios clínicos con Efavirenz no han incluido suficientes sujetos de 65 años o más para determinar si éstos responden de manera diferente que los sujetos de menos edad.



IGNACIO GERARDI  
APODERADO  
LABORATORIO FILAXIS S.A.



Dra. Lilliana Alussia de Torres  
Directora Técnica  
Laboratorios Filaxis S.A.

**Empleo en niños:** Efavirenz no ha sido estudiado en niños menores de tres años o que pesen menos de 13 kg. Se haya en curso un Estudio clínico en niños, a las 48 semanas de tratamiento, el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas fueron generalmente similares a los observados en pacientes adultos, con la excepción de una mayor incidencia de rash en los niños, 46% comparado con el 26% de los adultos. También se observó una mayor frecuencia de rash grado 3 y 4, reportada en el 5% de los pacientes pediátricos comparado con el 0,9% de los adultos.

La farmacocinética del Efavirenz en los pacientes pediátricos fue similar a la observada en los adultos.

### DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

**Terapia antirretroviral concomitante: FILGINASE debe ser administrado siempre en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.**

**Adultos:** la dosis recomendada de FILGINASE es de 600 mg una vez por día por vía oral, en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos.

Se recomienda tomar FILGINASE con el estómago vacío, preferiblemente a la hora de dormir. El aumento de la concentración de Efavirenz observado luego de la administración de éste junto con alimentos, puede conducir a un incremento en la frecuencia de las reacciones adversas.

**Niños:** con más de 40 Kg de peso corporal, se recomienda una dosis de 600 mg de FILGINASE una vez al día, por vía oral, en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósido FILGINASE solo se debe administrar a niños que sean capaces de deglutir bien los comprimidos recubiertos.

Se recomienda tomar FILGINASE con el estómago vacío y preferiblemente a la hora de dormir. El aumento de la concentración de Efavirenz observado luego de la administración de éste junto con alimentos, puede conducir a un incremento en la frecuencia de las reacciones adversas.

### CONTRAINDICACIONES

FILGINASE está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa a alguno de sus componentes.

No debe administrarse FILGINASE conjuntamente con astemizol, bepridil, cisapride, midazolam, triazolam, pimozida o derivados del ergot, debido a la competencia de Efavirenz por CYP3A4 que puede resultar en inhibición del metabolismo de estas drogas y puede producir efectos adversos graves o con riesgo para la vida del paciente (arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria).

No debe administrarse FILGINASE conjuntamente con dosis estándares de Voriconazol debido a que FILGINASE puede producir una disminución significativa de la concentración plasmática de Voriconazol. Si se ajusta la dosis de Voriconazol, pueden coadministrarse. (Tabla N°1)

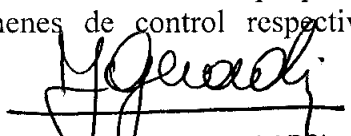
### ADVERTENCIAS

FILGINASE no debe ser utilizado como único agente para el tratamiento de la infección por VIH o agregado como único agente en un régimen cuando otro ha fallado. Debido a que rápidamente aparecen cepas resistentes cuando se realiza monoterapia con inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos, FILGINASE debe ser siempre utilizado en combinación con al menos un agente antirretroviral nuevo, al cual el paciente no haya estado previamente expuesto.

### Síntomas psiquiátricos:

Se han informado reacciones adversas psiquiátricas serias, en pacientes tratados con Efavirenz. En estudios clínicos controlados de 1008 pacientes con regímenes que contenían Efavirenz por un promedio de 2,1 años y en 635 pacientes tratados con regímenes control por un promedio de 1,5 años, la frecuencia de eventos serios psiquiátricos específicos entre los pacientes que recibieron Efavirenz o regímenes de control respectivamente, fueron: depresión severa (2,4%; 0,9%);



  
IGNACIO GERARDI  
APODERADO  
LABORATORIO FILAXIS S.A.

  
Dra. Liliara Alussia de Torres  
Directora Técnica  
Laboratorios Filaxis S.A.

tendencia suicida (0,7%; 0,3%); intentos de suicidio no fatales (0,5%; 0%); comportamiento agresivo (0,4%; 0,5%); reacciones paranoides (0,4%; 0,3%) y reacciones maniacas (0,2%; 0,3%). Cuando los síntomas psiquiátricos anteriores fueron combinados y evaluados como grupo en un análisis factorial en el Estudio 006, el tratamiento con Efavirenz fue asociado con el incremento de ocurrencia de estos síntomas psiquiátricos.

También ha habido reportes ocasionales post-comercialización de muertes por suicidio, estado alucinatorio y comportamientos símil-psicótico, aunque no se pudo determinar una relación causal con el uso de Efavirenz.

Los pacientes deben ser advertidos para que se comuniquen con el médico si experimentan síntomas como depresión grave, psicosis o ideas de suicidio, para evaluar la posibilidad de que estos síntomas estén relacionados con el uso de Efavirenz, y de ser así, evaluar si los riesgos de la continuación del tratamiento superan sus beneficios.

#### **Efectos sobre el sistema nervioso:**

El 53% de los pacientes que recibieron Efavirenz en estudios controlados, reportaron síntomas del sistema nervioso central comparados con un 25% de pacientes tratados con régimen control. Estos síntomas incluyen: mareos (28,1%), insomnio (16,3%), concentración deficiente (8,3%), somnolencia (7,0%), sueños anormales (6,2%) y alucinaciones (1,2%) principalmente. Estos síntomas fueron severos en el 2% de los pacientes y el 2,1% de los pacientes discontinuaron el tratamiento a causa de los mismos.

Los síntomas del sistema nervioso usualmente comienzan durante el primer o segundo día de tratamiento y generalmente se resuelven luego de las primeras 2-4 semanas de la terapia. Luego de 4 semanas de terapia, la prevalencia de síntomas del sistema nervioso de al menos moderada severidad se situaban entre el 5-9 % de los pacientes tratados con regímenes que contenían efavirenz y 3-5 % en pacientes tratados con regímenes control.

Se debe informar a los pacientes que si ocurren estos efectos probablemente disminuyan o se resuelvan con la continuación de la terapia con FILGINASE y que no son predictivos de la subsiguiente aparición de síntomas psiquiátricos. El tomar la dosis antes de acostarse, con el estómago vacío, mejora la tolerancia de los síntomas.

Se debe alertar a los pacientes en tratamiento con FILGINASE sobre los potenciales riesgos aditivos debidos al uso concomitante de alcohol o drogas psicoactivas.

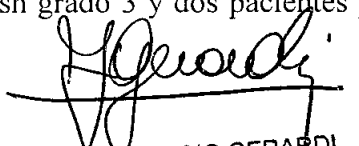
Debido a que el Filginase puede provocar desvanecimientos o mareos, disminución de la concentración y/o somnolencia, si los pacientes experimentan estos síntomas deben evitar la realización de tareas riesgosas tales como conducir u operar maquinarias.

#### **PRECAUCIONES**

##### **Rash cutáneo:**

En estudios clínicos realizados con Efavirenz, el 26% de los pacientes experimentaron rash cutáneo comparado con un 17% de pacientes tratados con regimenes control. Episodios de rash acompañados por descamación, ampollas o ulceración ocurrieron en el 0,9% de los pacientes tratados con Efavirenz. La incidencia de rash de grado 4 (Eritema multiforme, Síndrome deStevens-Johnson) en pacientes tratados con Efavirenz fue de 0,1%. El tiempo medio de comienzo del rash en adultos fue de 11 días y la duración media de 16 días. La discontinuación del tratamiento debido al rash fue de 1,7%. Se debe discontinuar el tratamiento con FILGINASE en pacientes que presenten rash severo, acompañado por descamación extensa, ampollas, afectación de mucosas o la presencia de fiebre. La administración apropiada de antihistamínicos y/o corticoides pueden mejorar la tolerabilidad y acelerar la resolución de la erupción. En caso de erupción cutánea severa asociada a ampolladuras, descamación húmeda o ulceraciones, el tratamiento debe discontinuarse.

Se ha reportado rash en 26 de 57 pacientes pediátricos (46%) tratados con Efavirenz. Un paciente experimentó rash grado 3 y dos pacientes presentaron rash grado 4. El tiempo medio de comienzo

  
IGNACIO GERARDI  
APODERADO  
LABORATORIO FILAXIS S.A.  
Dra. Eiliana Massia de Torres  
Directora Técnica  
Laboratorios Filaxis S.A.

del rash en niños fue de 8 días. Debe considerarse una profilaxis adecuada con antihistamínicos antes de iniciar la terapia con Efavirenz en niños.

**Redistribución de grasa:**

Se ha observado en pacientes que recibieron terapia antirretroviral, una redistribución/acumulación de la grasa corporal, que incluye obesidad central, agrandamiento de la grasa dorso-cervical (joroba de búfalo), consunción periférica, consunción facial, agrandamiento mamario y apariencia "cushingoide". El mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos son desconocidos actualmente. No se ha establecido una relación causa-efecto.

**Síndrome de Reconstitución Inmune:**

Ha sido reportado en pacientes infectados con VIH tratados con tratamiento antirretroviral combinado, incluyendo Efavirenz. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado y cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas asintomática o latentes (como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* o tuberculosis), las cuales pueden necesitar posterior evaluación y tratamiento.

**Convulsiones:**

Se han observado convulsiones en pacientes que recibieron Efavirenz, generalmente con historia previa de ataque convulsivo. Debe tenerse precaución al administrar FILGINASE en pacientes con historia previa de convulsiones. Los pacientes que estén recibiendo concomitantemente anticonvulsivantes metabolizados principalmente por el hígado, como Fenitoína o fenobarbital, pueden requerir monitoreo periódico de las concentraciones plasmáticas de los mismos.

**Enzimas hepáticas:**

Se deben monitorear las enzimas hepáticas de los pacientes con historia o sospecha de hepatitis B o C y de los pacientes tratados con otros medicamentos asociados con toxicidad hepática. Se debe evaluar la relación riesgo beneficio en pacientes con niveles séricos persistentes de transaminasas mayores a 5 veces el límite normal superior.

**Colesterol y triglicéridos:**

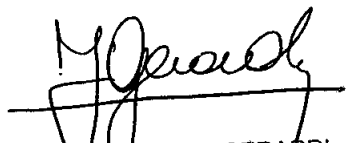
Se debe considerar el control del colesterol y triglicéridos en pacientes tratados con FILGINASE.

**Carcinogénesis, mutagénesis y disminución de la fertilidad:**

Se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con Efavirenz a largo término en ratas y ratones. Se han administrado a ratones, dosis de 0, 25, 75 150 o 300 mg/kg/día de Efavirenz por 2 años. Se ha observado un aumento en la incidencia de adenoma y carcinoma hepatocelular y de adenoma alveolo pulmonar/bronquiolar en ratones hembra, pero no en machos. En estudios en ratas a las que se les administraron dosis de 0, 25, 50 o 100 mg /kg/día de Efavirenz por 2 años, no se ha observado aumento de incidencia de tumor. La exposición sistémica en ratones fue de 1,7 veces mayor que en humanos (considerando dosis de 600 mg/día) y en ratas fue menor que en humanos. El potencial mecanismo de carcinogenicidad se desconoce.

No se demostró que Efavirenz fuese mutagénico ni clastogénico en una batería de ensayos genético-toxicológicos *in vitro* e *in vivo*. Estos ensayos incluyeron el ensayo de mutación bacteriana en *S. typhimurium* y *E. coli*, de mutación en mamíferos en células de ovario de hámster chino, ensayos de aberración cromosómica en linfocitos de sangre periférica humana o en células de ovario de hámster chino y un ensayo de micronúcleos *in vivo* en médula ósea de ratón. Debido a la falta de genotoxicidad de Efavirenz, la relevancia de neoplasmas en humanos es desconocida.

Efavirenz no afectó el apareamiento ni la fertilidad de ratas machos y hembras, ni el esperma de las ratas machos. La conducta reproductora de las crías de las ratas hembras que recibieron Efavirenz no fue afectada. Como consecuencia de la rápida depuración del Efavirenz en las ratas, las exposiciones sistémicas al medicamento a las dosis empleadas en estos estudios fueron equivalentes o menores que las producidas en los humanos por las dosis terapéuticas de Efavirenz.

**Embarazo:**  
IGNACIO GERARDI  
APODERADO  
LABORATORIO FILAXIS S.A.  
Dr. Lilianna Alassia de Torres  
Directora Técnica  
Laboratorios Filaxis S.A.

Categoría D. Efavirenz puede causar daño fetal cuando es administrado durante el primer trimestre del embarazo. Se debe evitar el embarazo mientras se está en tratamiento con FILGINASE. Antes de iniciar el tratamiento con FILGINASE, las mujeres fértiles deben someterse a un test de embarazo. Se recomienda la utilización de algún método de barrera confiable en combinación con otros métodos anticonceptivos (por ejemplo, anticonceptivos orales u hormonales de otro tipo). Debido a la vida media larga de Efavirenz, se recomienda el uso de una adecuada medida contraceptiva hasta después de 12 semanas de discontinuar el tratamiento con FILGINASE.

Si se utiliza FILGINASE durante el primer trimestre de embarazo o si la paciente se embaraza durante el tratamiento debe ser advertida del potencial riesgo de daño del feto.

Este fármaco debería emplearse durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales para la madre son claramente superiores a los riesgos potenciales del feto y no hubiese otra alternativa terapéutica. No se dispone de estudios adecuados y bien controlados del uso de Efavirenz en mujeres embarazadas. Mediante un registro de casos de embarazos expuestos a tratamiento antirretroviral, se han recibido reportes de pacientes embarazadas expuestas a Efavirenz. Se han observado defectos en 7 de 295 nacimientos de madres expuestas a Efavirenz durante el 1º trimestre y en 1 de 26 nacimientos de madres expuestas a Efavirenz durante el 2º/3º trimestre. Ninguno de estos reportes fue de defectos del tubo neural. Retrospectivamente, en este registro, se notificaron un número limitado de casos de defectos del tubo neural, incluyendo meningomielocele, de madres expuestas a Efavirenz durante el 1º trimestre del embarazo, pero la causalidad no ha sido establecida. Defectos similares se han observado en estudios preclínicos de Efavirenz.

En un estudio actual de la toxicidad sobre el desarrollo fetal, se han observado malformaciones en 3 de 20 fetos o recién nacidos de monas *Cynomolgus* tratadas con Efavirenz. Las monas embarazadas recibieron 60 mg/kg/día de Efavirenz, una dosificación que produjo concentraciones del medicamento en el plasma similares a las producidas en seres humanos con 600 mg diarios. Un feto presentó anencefalia y anoftalmía unilateral, otro microftalmía, y el tercero paladar hendido. Efavirenz atraviesa la barrera placentaria en monas *Cynomolgus*, produciendo concentraciones en el feto similares a las encontradas en la madre. Efavirenz atraviesa la barrera placentaria en ratas y conejos, produciendo concentraciones en el feto similares a las encontradas en la madre. Se ha observado un aumento en las reabsorciones fetales en ratas, con dosis de Efavirenz que producen concentraciones plasmáticas máximas y valores de ABC equivalentes o menores, a las obtenidas en seres humanos con 600 mg de Efavirenz una vez al día. Efavirenz no produjo toxicidad reproductiva cuando se administró a conejas embarazadas a dosis que produjeron concentraciones plasmáticas máximas similares y ABC de aproximadamente la mitad de las obtenidas en seres humanos con 600 mg una vez al día.

#### **Lactancia:**

**Se recomienda que las madres infectadas con el VIH no amamenten a sus hijos para reducir el riesgo de transmisión postnatal de la infección por VIH.**

Los estudios en ratas han demostrado que Efavirenz se excreta en la leche. Se desconoce si se excreta en la leche materna humana. Se debe instruir a las madres para que no amamenten a sus hijos mientras estén recibiendo FILGINASE debido al potencial riesgo de transmisión del VIH y el potencial riesgo de efectos adversos serios en los lactantes.

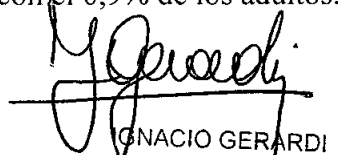
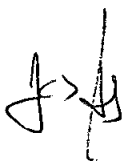
#### **Empleo en ancianos:**

Los estudios clínicos realizados no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años como para poder determinar si los mismos responden al Efavirenz de manera diferente que los adultos jóvenes.

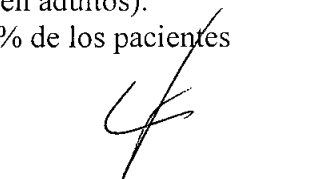
#### **Empleo en pediatría:**

El tipo y frecuencia de los efectos adversos es generalmente similar en niños y en adultos, a excepción de una mayor incidencia de rash cutáneo en niños (46 % contra 26 % en adultos).

También se observó una mayor frecuencia de rash grado 3 y 4, reportada en el 5% de los pacientes pediátricos comparado con el 0,9% de los adultos.



IGNACIO GERARDI  
APODERADO  
LABORATORIO FILAXIS S.A.



Dra. Lilita Alasia de Torres  
Directora Técnica  
Laboratorios Filaxis S.A.

No se ha estudiado el efecto de Efavirenz en niños menores de 3 años, ni cuyo peso fuese inferior a los 13 kg.

**Empleo en insuficiencia hepática:**

No se ha estudiado suficientemente la farmacocinética del Efavirenz en pacientes con deterioro hepático.

Debido al extenso metabolismo del Efavirenz mediado por el citocromo P-450 y a la limitada experiencia clínica en pacientes con enfermedad hepática, se debe tener precaución al administrar FILGINASE a estos pacientes.

**Interacciones con otras drogas**

Se ha observado *in vivo* que Efavirenz causa inducción de CYP3A4, aumentando así la biotransformación de drogas metabolizadas por CYP3A4 y disminuyendo de esta forma las concentraciones plasmáticas de la droga coadministrada con Efavirenz.

Estudios *in vitro* demostraron que Efavirenz inhibe P450 isoenzimas 2C9, 2C19 y 3A4 con valores  $K_i$  (8.5 a 17  $\mu\text{M}$ ) que están dentro del rango de las concentraciones observadas de Efavirenz en el plasma. La coadministración de Efavirenz con drogas principalmente metabolizadas por 2C9, 2C19 y 3A4, puede resultar en concentraciones plasmática alteradas de la droga coadministrada. Puede ser necesario un ajuste de dosis.

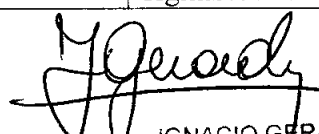
Drogas que inducen CYP3A4 (por ejemplo fenobarbital, rifampicina, rifabutina) pueden aumentar el clearance de Efavirenz, resultando en menores concentraciones plasmáticas de Efavirenz.

En los estudios *in vitro* el Efavirenz no inhibió la CYP2E1, e inhibió la CYP2D6 y la CYP1A2 ( $K_i$  de 82 a 160  $\mu\text{M}$ ) sólo a concentraciones mayores que las que se alcanzan en la práctica clínica.


Las interacciones entre Efavirenz y otras drogas se resumen en las tablas siguientes (Nº 1 y 2):

**Tabla 1. Drogas que NO deben coadministrarse con Efavirenz**

Drogas	Comentario clínico
<b>Bloqueantes de los canales de calcio:</b> Bepridil	Contraindicado debido al potencial riesgo de reacciones adversas serias con riesgo de muerte, como arritmias cardíacas.
<b>Antihistamínicos:</b> Astemizol	Contraindicado debido al potencial riesgo de reacciones adversas serias con riesgo de muerte, como arritmias cardíacas.
<b>Antimigrañosos:</b> derivados del ergot: Dihidroergotamina, Ergotamina, Ergonovina, Metilergonovina.	Contraindicado debido al potencial riesgo de reacciones adversas serias como toxicidad ergotamínica caracterizada por vasoespasmo periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos.
<b>Reguladores de la motilidad gastrointestinal:</b> Cisapride	Contraindicado debido al potencial riesgo de reacciones adversas serias con riesgo de muerte, como arritmias cardíacas.
<b>Neurolépticos:</b> Pimozida.	Contraindicado debido al potencial riesgo de reacciones adversas serias con riesgo de muerte, como arritmias cardíacas.
<b>Sedantes/hipnóticos:</b> Midazolam, Triazolam.	Contraindicado debido al potencial riesgo de reacciones adversas serias con riesgo de muerte, como sedación profunda o prolongada y depresión respiratoria.
<b>Antifúngicos:</b> Voriconazol	Contraindicado a dosis estándares de Voriconazol debido a que FILGINASE puede producir una disminución significativa de la concentración plasmática de

IGNACIO GERARDI  
APODERADO  
LABORATORIO FILAXIS S.A.



Dra. Liliانا Alassia de Torres  
Directora Técnica  
Laboratorios Filaxis S.A.

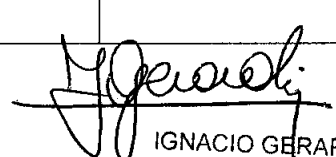


Voriconazol que puede llevar a una falta de respuesta antifúngica. Voriconazol aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de Efavirenz, con lo cual aumentan los efectos adversos de Efavirenz.


Cuando son coadministrados, la dosis de Voriconazol debe aumentarse a 400mg cada 12 horas y la dosis de FILGINASE debería ser reducida a 300mg una vez por día.

**Tabla 2. Interacciones Medicamentosas**

<b>DROGA CONCOMITANTE</b>	<b>EFEECTO EN LA CC DE EFAVIRENZ O DROGA CONCOMITANTE</b>	<b>COMENTARIO CLÍNICO</b>
<b>Analgésicos, narcóticos:</b> Metadona	↓ Metadona	La co-administración de Metadona y FILGINASE en individuos infectados con VIH y con antecedentes de uso de drogas inyectables, tuvo como resultado la disminución de los niveles plasmáticos de Metadona y se observaron signos de privación de opiáceos. Para aliviar estos síntomas, se aumentó la dosis de Metadona en un promedio de 22 %. Debe monitorearse a los pacientes en busca de signos de privación e incrementar la dosis de Metadona, según resulte necesario para aliviar los síntomas mencionados.
<b>Anticonceptivos orales:</b> Etinilestradiol	↑ Etinilestradiol	Aumenta la concentración plasmática de etinil estradiol. Se desconoce la importancia clínica. Dado que la interacción potencial de FILGINASE y anticonceptivos orales no ha sido caracterizada por completo, debe utilizarse un método de anticoncepción de barrera confiable además de los anticonceptivos orales.
<b>Anticonvulsivantes:</b> Carbamazepina  Fenitoína Fenobarbital	↓ Carbamazepina ↓ Efavirenz  ↓ Anticonvulsivantes ↓ Efavirenz	No hay datos suficientes para hacer una recomendación de dosis. Deberían utilizarse anticonvulsivantes alternativos.  Utilizar con precaución. Debería realizarse monitoreo de las concentraciones plasmáticas de anticonvulsivante.
<b>Antibióticos:</b> Claritromicina	↓ Claritromicina ↑ 14-OH-metabolito	Disminuyen las concentraciones plasmáticas de Claritromicina. Se desconoce la significancia clínica. En estudios realizados con voluntarios sanos, el 46 % desarrollaron rash mientras recibían Efavirenz y Claritromicina. No



IGNACIO GERARDI  
APODERADO  
LABORATORIO FILAXIS S.A.



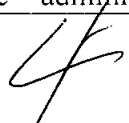
Dra. Lilianna Alassia de Torres  
Directora Técnica  
Laboratorios Filaxis S.A.



		se recomienda realizar ajuste de dosis cuando se administre Efavirenz y Claritromicina. Deben considerarse alternativas a Claritromicina, como ser Azitromicina (ver <b>Otras Drogas</b> ). No se estudiaron otros antibióticos macrólidos como Eritromicina en combinación con FILGINASE.
<b>Anticoagulantes:</b> Warfarina	↓ó ↑ Warfarina	El efecto neto de la coadministración en la acción anticoagulante es difícil de predecir. La concentración plasmática y los efectos potenciales de la Warfarina pueden aumentar o disminuir al coadministrarse con FILGINASE.
<b>Antidepresivos:</b> Sertralina	↓ Sertralina	Debe aumentarse la dosis de Sertralina en base a la respuesta clínica obtenida.
<b>Antifúngicos:</b> Itraconazol  Ketoconazol	↓ Itraconazol ↓ Hidroxitraconazol  ↓ Ketoconazol	Debido a que no se ha establecido una dosis recomendada, debería considerarse un antifúngico alternativo.  No se han realizado estudios de interacción entre Efavirenz y Ketoconazol. Efavirenz disminuye la concentración plasmática de Ketoconazol.
<b>Antimicobacterianos:</b> Rifabutina	↓ Rifabutina	Disminuye la concentración plasmática de Rifabutina. Incrementar la dosis diaria de Rifabutina en un 50 %. Considerar la duplicación de la dosis de Rifabutina en regímenes en los cuales esta última droga se administra 2 o 3 veces por semana.
<b>Antimicobacterianos:</b> Rifampicina	↓ Efavirenz	Se desconoce la significancia clínica de la disminución de la concentración plasmática de Efavirenz. No ha podido establecerse una recomendación de dosis para el uso concomitante de Efavirenz y Rifampicina.
<b>Antrirretrovirales VIH: Inhibidores de la proteasa.</b> Amprenavir	↓ Amprenavir	Efavirenz disminuye las concentraciones plasmáticas de de Amprenavir.
<b>Antrirretrovirales VIH: Inhibidores de la proteasa.</b> Indinavir	↓ Indinavir	Aún no se ha establecido una dosis apropiada para esta combinación en cuanto a eficacia y seguridad. El aumento de la dosis de Indinavir a 1000 mg cada 8 horas no compensa el aumento del metabolismo del Indinavir debido al Efavirenz (600 mg una vez al día) (el ABC y Cmin de Indinavir disminuyó en un 33-46% y 39-59% respectivamente comparado a cuando se administra



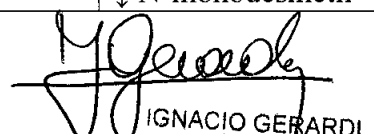
  
IGNACIO GERARDI  
APODERADO  
LABORATORIO FILAXIS S.A.

  
Dra. Liliana Alussia de Torres  
Directora Técnica  
Laboratorios Filaxis S.A.

569

		Indinavir solo).
<b>Antrirretrovirales VIH: Inhibidores de la proteasa.</b> Saquinavir	↓ Saquinavir	No debería administrarse como único inhibidor de proteasa en combinación con FILGINASE.
<b>Antrirretrovirales VIH: Inhibidores de la proteasa.</b> Atazanavir	↓ Atazanavir	Cuando se coadministra con FILGINASE a pacientes vírgenes de tratamiento, la dosis recomendada es: Atazanavir 300 mg, Ritonavir 100 mg y FILGINASE 600 mg (todos una vez al día). No se han establecido dosis recomendadas para Efavirenz y Atazanavir en pacientes no vírgenes de tratamiento.
<b>Antrirretrovirales VIH: Inhibidores de la proteasa.</b> Fosamprenavir calcio  Fosamprenavir/Ritonavir	↓ Amprenavir	No se ha establecido una combinación apropiada en cuanto a seguridad y eficacia.  Fosamprenavir/Ritonavir. Se recomienda 100 mg/día adicionales de Ritonavir (300 mg en total) cuando FILGINASE es coadministrado con Fosamprenavir/Ritonavir una vez al día. No se requiere cambio de dosis de Ritonavir cuando FILGINASE se administra con Fosamprenavir/ Ritonavir dos veces al día.
<b>Antrirretrovirales VIH: Inhibidores de la proteasa</b> Lopinavir/Ritonavir	↓ Lopinavir	No deben ser administrados comprimidos de Lopinavir/ Ritonavir una vez al día, en combinación con FILGINASE. En pacientes vírgenes al tratamiento con antirretrovirales pueden utilizarse comprimidos de Lopinavir/ Ritonavir dos veces al día sin ajustar la dosis. Debe considerarse un incremento de dosis de Lopinavir/ Ritonavir 600/150 mg dos veces al día cuando se sospecha susceptibilidad reducida a Lopinavir.
<b>Antrirretrovirales VIH: Inhibidores de la proteasa</b> Ritonavir	↑ Ritonavir ↑ Efavirenz	Al administrarse 500mg de Ritonavir cada 12 hs con Efavirenz 600 mg una vez al día, se observó mayor frecuencia de efectos adversos (mareo, náuseas, parestesia) y anormalidades de laboratorio (elevación de enzimas hepáticas). Se recomienda monitorear las enzimas hepáticas cuando se coadministra FILGINASE con Ritonavir.
<b>Bloqueantes de los canales de calcio:</b> Diltiazem	↓ Diltiazem ↓ Desacetil-diltiazem ↓ N-monodesmetil-	El ajuste de dosis de Diltiazem debe guiarse por la respuesta clínica. No es necesario ajuste de dosis de Efavirenz

AS

  
IGNACIO GERARDI  
APODERADO  
LABORATORIO FILAXIS S.A.

  
Dra. Liliانا Alussia de Torres  
Directora Técnica  
Laboratorios Filaxis S.A.

(570)

Otros (Felodipina, Nicardipina, Nifedipina, Verapamilo)	diltiazem  ↓ Bloqueantes de los canales de calcio	cuando se coadministra con Diltiazem.  No hay datos de interacciones entre Efavirenz y otros bloqueantes de calcio que sean sustrato de CYP3A4. Se ha observado disminución de las concentraciones plasmáticas de estos bloqueantes de calcio. El ajuste de dosis debe guiarse por la respuesta clínica.
<b>Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa:</b> Simvastatina Pravastatina Atorvastatina	↓ Simvastatina ↓ Pravastatina ↓ Atorvastatina	Se ha observado una disminución de la concentración plasmática de Simvastatina, Pravastatina, Atorvastatina. Debe consultarse la información correspondiente a Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa como guía para individualizar la dosis.
<b>Fitoterápicos:</b> Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓ Efavirenz	No se recomienda a los pacientes en tratamiento con FILGINASE el uso concomitante de la hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> ) o productos que la contengan. Esta combinación podría disminuir sustancialmente las concentraciones plasmáticas de Efavirenz, resultando en una pérdida de efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.

**Otras drogas:** sobre la base de los resultados de los estudios sobre interacciones medicamentosas, no se recomienda realizar ningún ajuste de la dosis cuando se administre FILGINASE con los siguientes productos: antiácidos a base de hidróxido de aluminio/magnesio, Azitromicina, Cetirizina, Famotidina, Fluconazol, Lamivudina, Lorazepam, Nelfinavir, Paroxetina, Tenofovir, Disoproxil fumarato y Zidovudina.

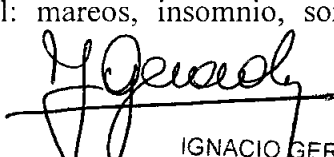
No se realizaron estudios específicos de interacciones entre Efavirenz e Inhibidores nucleósidos análogos de la transcriptasa reversa (INTR) diferentes a lamivudina y zidovudina. No se esperan interacciones clínicamente significativas, dado que los INTR se metabolizan a través de una vía diferente a aquella de Efavirenz, y es poco probable que compitan por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación.

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más significativas observadas en pacientes bajo tratamiento con Efavirenz son las relacionadas con el sistema nervioso, síntomas psiquiátricos y rash cutáneo. Estas reacciones adversas se observaron en estudios clínicos controlados en 1008 pacientes con regímenes que contenían Efavirenz por un promedio de 1,6 años y en 635 pacientes tratados con regímenes control por un promedio de 1,3 años.

#### Síntomas del sistema nervioso:

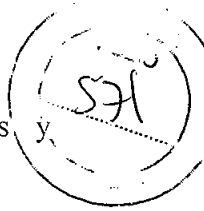
El 53% de los pacientes que recibieron Efavirenz reportaron síntomas del sistema nervioso central. La tabla N° 3 describe la frecuencia de los síntomas de distintos grados de severidad y el porcentaje de pacientes que discontinuaron la terapia por uno o más de los siguientes síntomas del sistema nervioso central: mareos, insomnio, somnolencia, concentración deficiente, sueños anormales

IGNACIO GERARDI  
 APODERADO  
 LABORATORIO FILAXIS S.A.



*Dra. Liliána Alassia de Torres*  
 Directora Técnica  
 Laboratorios Filaxis S.A.



euforia, confusión, agitación, amnesia, alucinaciones, estupor, pensamientos anormales y despersonalización.

**Tabla N° 3: % de pacientes con uno o más síntomas del sistema nervioso central.<sup>a,b</sup>**

	Efavirenz 600mg (n = 1008)	Grupo control (n = 635)
Síntomas de ninguna severidad	52,7	24,6
Síntomas leves <sup>c</sup>	33,3	15,6
Síntomas moderados <sup>d</sup>	17,4	7,7
Síntomas severos <sup>e</sup>	2,0	1,3
Abandono del tratamiento debido a los síntomas	2,1	1,1

<sup>a</sup> Incluye reportes sin tener en cuenta la causalidad.

<sup>b</sup> Datos de Estudio 006.

<sup>c</sup> Síntomas que no interfieren con las actividades diarias del paciente.

<sup>d</sup> Síntomas que pueden interferir con las actividades diarias del paciente.

<sup>e</sup> Eventos que interrumpen las actividades diarias del paciente.

### Síntomas psiquiátricos:

Se han informado serias reacciones adversas psiquiátricas en pacientes que recibieron Efavirenz. En estudios clínicos controlados, la frecuencia de eventos serios psiquiátricos específicos entre los pacientes que recibieron Efavirenz o regímenes de control respectivamente, fueron: depresión severa (2,4%; 0,9%); tendencia suicida (0,7%; 0,3%); intentos de suicidio no fatales (0,5%; 0%); comportamiento agresivo (0,4%; 0,5%); reacciones paranoides (0,4%; 0,3%) y reacciones maníacas (0,2%; 0,3%).

Otros síntomas psiquiátricos adicionales observados con una frecuencia mayor al 2% en pacientes tratados con regímenes que contenían Efavirenz y pacientes tratados con regímenes control, respectivamente, fueron: depresión (19%; 16%), ansiedad (13%; 9%) y nerviosismo (7,0%; 2,0%).

### Rash cutáneo:

En los estudios clínicos realizados con Efavirenz se informó rash cutáneo leve a moderado, durante las primeras dos semanas de tratamiento. En la mayor parte de los pacientes el rash se resuelve dentro del mes al continuar con la terapia con Efavirenz. Se puede retomar el tratamiento con FILGINASE en pacientes que lo han interrumpido debido al rash. Se recomienda el uso de antihistamínicos o corticoides al recomenzar el tratamiento con FILGINASE para mejorar la tolerabilidad. Se debe discontinuar el tratamiento con FILGINASE en pacientes que presenten rash severo, acompañado por descamación extensa, ampollas, afectación de mucosas o la presencia de fiebre. La frecuencia de rash según grado de NCI y la discontinuación del tratamiento debido al rash se presentan en la tabla N° 4. La aparición del rash es más común y de mayor gravedad en niños que en adultos, esto se observa en la tabla n° 4.

**Tabla N° 4: Porcentaje de pacientes que presentaron rash durante el tratamiento<sup>a,b</sup>**

	Descripción del grado de rash <sup>c</sup>	Efavirenz	Efavirenz	Grupo control
		Adultos (n=1008)	Niños (n=57)	Adultos (n=635)
Rash (sin especificar grado)	-	26,3	45,6	17,5
Rash grado 1	Eritema, prurito	10,7	8,8	9,8

IGNACIO GERARDI  
APODERADO  
LABORATORIO FILAXIS S.A.

Dra. Liliara Alasia de Torres  
Directora Técnica  
Laboratorios Filaxis S.A.

(572)

Rash grado 2	Rash maculopapular difuso, descamación seca.	14,7	31,6	7,4
Rash grado 3	Vesiculación, descamación húmeda, ulceración.	0,8	1,8	0,3
Rash grado 4	Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica, necrosis que requiere cirugía, dermatitis exfoliativa.	0,1	3,5	0
Discontinuaron el tratamiento debido al rash	-	1,7	8,8	0,3

<sup>a</sup> incluye eventos reportados sin tener en cuenta la causalidad.  
<sup>b</sup> Datos de estudio 006.  
<sup>c</sup> Grado según los CCT del NCI de EE.UU.

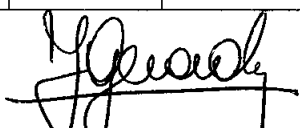
La experiencia con Efavirenz en pacientes que han discontinuado el tratamiento con otros INNTR es muy limitada. Diecinueve pacientes que habían discontinuado el tratamiento con Nevirapina debido al rash fueron tratados con Efavirenz. Nueve de esos pacientes desarrollaron rash cutáneo leve a moderado al recibir terapia con Efavirenz, y dos de ellos discontinuaron el tratamiento debido al rash.

En la tabla siguiente (Nº 5) se muestran los efectos adversos de moderada o severa intensidad observados en al menos 2 % de los pacientes en dos ensayos clínicos controlados de Efavirenz en combinación con otros antirretrovirales.

**Tabla Nº 5: Eventos adversos de moderada a severa intensidad observados en  $\geq 2\%$  de los pacientes en Estudio 006 y ACTG 364.**

Efecto adverso	% de pacientes afectados					
	Estudio 006 Lamivudina, INNTR, Inhibidor de proteasa			Estudio ACTG 364 INTR, INNTR, Inhibidor de proteasa		
	Efavirenz <sup>1</sup> + ZDV/LAM (n=412)	Efavirenz <sup>1</sup> + Indinavir (n=415)	Indinavir + ZDV/LAM (n=401)	Efavirenz <sup>1</sup> + Nelfinavir + INTR (n=64)	Efavirenz <sup>1</sup> + INTR (n=65)	Nelfinavir + INTR (n=66)
	180 semanas	102 semanas	76 semanas	71,1 semanas	70,9 semanas	62,7 semanas
<b>Cuerpo en general</b>						
Fatiga	8	5	9	0	2	3
Dolor	1	2	8	13	6	17
<b>Sistema nervioso</b>						
Mareos	9	9	2	2	6	6
Jaqueca	8	5	3	5	2	3
Insomnio	7	7	2	0	0	2
Disminución de la concentración	5	3	<1	0	0	0

AS

  
**IGNACIO GERARDI**  
 APODERADO  
 LABORATORIO FILAXIS S.A.



**Dra. Liliانا Alassia de Torres**  
 Directora Técnica  
 Laboratorios Filaxis S.A.

573

Anormalidades del sueño	3	1	0	--	--	--
Somnolencia	2	2	<1	0	0	0
Anorexia	1	<1	<1	0	2	2
<b>Gastrointestinal</b>						
Nausea	10	6	24	3	2	2
Vómitos	6	3	14	--	--	--
Diarrea	3	5	6	14	3	9
Dispepsia	4	4	6	0	0	2
Dolor abdominal	2	2	5	3	3	3
<b>Psiquiátrico</b>						
Ansiedad	2	4	<1	--	--	--
Depresión	5	4	<1	3	0	5
Nerviosismo	2	2	0	2	0	2
<b>Piel y anexos</b>						
Rash	11	16	5	9	5	9
Prurito	<1	1	1	9	5	9

<sup>1</sup>: Efavirenz se administró como única dosis diaria de 600 mg.  
 -- = no especificado  
 INTR = inhibidor análogo de nucleósido de la transcriptasa reversa  
 ZDV = zidovudina  
 LAM = lamivudina

Los efectos adversos observados en al menos 10 % de 57 pacientes pediátricos de entre 3 y 16 años tratados con Efavirenz, nelfinavir y uno o más INTR fueron: rash (46%) diarrea (39%), fiebre (21%), tos (16%), desvanecimiento/mareo/debilidad (16%), dolor/malestar (14%), náuseas/vómitos (12 %) y dolor de cabeza (11%). La incidencia de efectos sobre el sistema nerviosos fue del 18 %. Un paciente experimentó rash grado 3, dos pacientes presentaron rash grado 4 y cinco pacientes (9%) discontinuaron el tratamiento debido al rash.

Otros efectos adversos observados durante la post-comercialización, fueron:

*Cuerpo en general:* reacción alérgica, astenia, redistribución/acumulación de la grasa corporal.

*Sistema nervioso central y periférico:* coordinación anormal, ataxia, alteraciones del balance y la coordinación cerebelosa, convulsiones, hipoestesia, parestesia, neuropatía, temblor.

*Endócrinos:* ginecomastia.

*Gastrointestinales:* constipación, mala absorción.

*Cardiovasculares:* rubefacción, palpitaciones.

*Sistema Hepático y Biliar:* aumento de las enzimas hepáticas, falla hepática, hepatitis.

*Metabólicos y Nutricionales:* hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.

*Musculoesqueléticos:* mialgia, artralgia, miopatía.

*Psiquiátricos:* reacción agresiva, agitación, delirio, inestabilidad emocional, manía, neurosis, paranoia, psicosis, suicidio.

*Respiratorios:* disnea.

*En piel y anexos:* eritema multiforme, alteraciones de las uñas, dermatitis fotoalérgica, decoloración de la piel, síndrome de Stevens-Johnson.

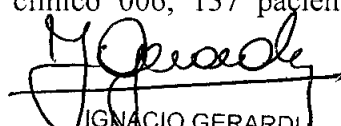
*Sentidos:* visión anormal, tinnitus.

#### **Anormalidades de laboratorio**

-Enzimas hepáticas:

Se deben monitorear las enzimas hepáticas de los pacientes con historia o sospecha de hepatitis B y/o C. En el estudio clínico 006, 137 pacientes tratados con Efavirenz (duración media del



  
 IGNACIO GERARDI  
 APODERADO  
 LABORATORIO FILAXIS S.A.

  
 Dra. Lilián Alassiá de Torres  
 Directora Técnica  
 Laboratorios Filaxis S.A.

tratamiento, 68 semanas) y 84 pacientes del grupo control (duración media del tratamiento, 56 semanas) fueron seropositivos para la hepatitis B y/o C. En estos pacientes co-infectados, la elevación de GOT fue cinco veces mayor al límite superior normal en el 13% de los pacientes que recibieron Efavirenz y en el 7% del grupo control, la elevación de GPT fue cinco veces mayor al límite superior normal en el 20% de los pacientes que recibieron Efavirenz y en el 7% del grupo control. En estos pacientes co-infectados, el 3% de los pacientes que recibieron Efavirenz y el 2% del grupo control, discontinuaron el estudio debido a desordenes del sistema hepático o biliar.

Aumentos aislados de los niveles de GGT en pacientes tratados con Efavirenz pueden reflejar inducción enzimática, no relacionada con toxicidad hepática.

-Lípidos:

Se observó un aumento del 10-20 % del nivel de colesterol total en voluntarios sanos que recibieron Efavirenz. Se observó un aumento en el colesterol total (sin ayuno) y de HDL del 20 y 25 % respectivamente en pacientes tratados con Efavirenz + Zidovudina + Lamivudina y de aproximadamente del 40 y 35 % en pacientes tratados con Efavirenz + Indinavir.

Se observaron niveles de colesterol total (sin ayuno)  $\geq 240$  mg/dl y  $\geq 300$  mg/dl, en el 34% y el 9% respectivamente de los pacientes tratados con Efavirenz + Zidovudina + Lamivudina y de aproximadamente 54 y 20 % en pacientes tratados con Efavirenz + Indinavir y de aproximadamente 28 y 4% en pacientes tratados con Indinavir + Zidovudina + Lamivudina.

Los efectos de Efavirenz sobre los triglicéridos y LDL no han sido bien caracterizados debido a que las muestras fueron obtenidas de pacientes que no estaban en condiciones de ayuno. La significancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

-Test para cannabinoides:

Se informaron falsos positivos del test para cannabinoides en orina en pacientes tratados con Efavirenz, pero solo con test CEDIA®. Efavirenz no interfiere con otros tipos de ensayos, incluidos los ensayos utilizados para la confirmación de ensayos positivos.

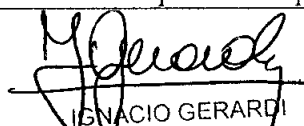
**Tabla N° 6: Anormalidades de laboratorio (grado 3-4) observadas en  $\geq 2\%$  de pacientes tratados con Efavirenz en Estudios clínicos.**

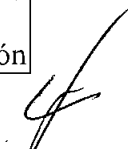
Variable	Estudio 006 Lamivudina, INNTR, Inhibidor de proteasa			Estudio ACTG 364 INTR, INNTR, Inhibidor de proteasa		
	Efavirenz <sup>1</sup> + ZDV/LAM (n=412)	Efavirenz <sup>1</sup> + Indinavir (n=415)	Indinavir + ZDV/LAM (n=401)	Efavirenz <sup>1</sup> + Nelfinavir + INTR (n=64)	Efavirenz <sup>1</sup> + INTR (n=65)	Nelfinavir + INTR (n=66)
	180 semanas	102 semanas	76 semanas	71,1 semanas	70,9 semanas	62,7 semanas
<b>Química</b>						
GPT > 5 x LSN	5	8	5	2	6	3
GOT > 5 x LSN	5	6	5	6	8	8
GGT <sup>2</sup> > 5 x LSN	8	7	3	5	0	5
Amilasa > 2 x LSN	4	4	1	0	6	2
Glucosa > 250mg/dl	3	3	3	5	2	3
Triglicéridos <sup>3</sup> $\geq 751$ mg/dl	9	6	6	11	8	17
<b>Hematología</b>						
Neutrófilos < 750/mm <sup>3</sup>	10	3	5	2	3	2

<sup>1</sup>: Efavirenz se administró como única dosis diaria de 600 mg

<sup>2</sup>: Elevación aislada de GGT en pacientes que reciben Efavirenz puede reflejar inducción



  
IGNACIO GERARDI  
APODERADO  
LABORATORIO FILAXIS S.A.

  
Dra. Liliana Alassia de Torres  
Directora Técnica  
Laboratorios Filaxis S.A.

575

enzimática no asociada a toxicidad hepática.

<sup>3</sup>: sin ayuno

INTR = inhibidor análogo de nucleósido de la transcriptasa reversa

ZDV = zidovudina

LAM = lamivudina

LSN = límite superior normal

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Algunos pacientes que tomaron accidentalmente 600 mg de Efavirenz dos veces al día informaron aumento de los efectos sobre el sistema nervioso, y uno de ellos experimentó contracciones musculares involuntarias.

El tratamiento de la sobredosis consiste en medidas de soporte general, incluyendo monitoreo de las funciones vitales y la observación del estado clínico del paciente.

No hay antídoto específico para la sobredosis con Efavirenz. Se puede administrar carbón activado para remover la parte no absorbida de Efavirenz. Debido a la alta unión a proteínas, la diálisis no tiene efecto en la eliminación de la droga del torrente sanguíneo.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA:**

**HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962 – 6666 / 2247**

**HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654 – 6648 / 4658- 7777**

### **INFORMACION PARA EL PACIENTE**

Se debe informar a los pacientes que FILGINASE no constituye una cura para la infección por VIH y que pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas. Los pacientes deben saber que no hay evidencia que demuestre que la terapia con Efavirenz reduzca el riesgo de transmisión del VIH a otras personas por contacto sexual o por contaminación con sangre.

FILGINASE debe ser siempre administrado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. Los pacientes no deben discontinuar el medicamento ni alterar la dosis sin consultar con su médico.

FILGINASE debe tomarse con el estómago vacío, preferiblemente a la hora de acostarse. Al tomarse con las comidas aumenta la concentración de Efavirenz pero también aumenta la frecuencia de aparición de reacciones adversas.

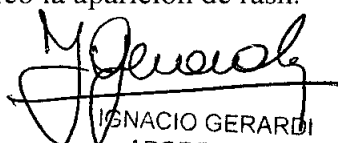
Debe informarse al paciente que los síntomas del sistema nervioso central como: mareos, insomnio, somnolencia y concentración deficiente, son reportados comúnmente durante la primera semana de terapia con FILGINASE. Estos síntomas mejoran al continuar con la terapia y se mejora la tolerabilidad al tomarse por las noches con el estómago vacío.

Se debe alertar a los pacientes tratados con FILGINASE sobre los potenciales efectos aditivos sobre el sistema nervioso cuando se usa junto con alcohol o drogas psicoactivas. No se debe conducir vehículos ni operar maquinarias o realizar otras tareas riesgosas si presentan esos síntomas. En estudios clínicos, se observó que los pacientes que desarrollaron síntomas del sistema nervioso central, no necesariamente desarrollaron síntomas siquiátricos subsiguientemente.

Los pacientes deben ser advertidos para que se comuniquen con el médico si experimentan síntomas como depresión grave, psicosis o ideas de suicidio, para evaluar la posibilidad que estos síntomas estén relacionados con el uso de Efavirenz, y de ser así, evaluar si los riesgos de la continuación del tratamiento superan sus beneficios.

Los pacientes deben ser advertidos que otro efecto adversos común es el rash. Generalmente desaparece al continuar la terapia. En muy pocos casos, el rash fue severo. Los pacientes deben informar a su médico la aparición de rash.



  
 IGNACIO GERARDI  
 APODERADO  
 LABORATORIO FILAXIS S.A.

  
 Dra. Liliana Alasia de Torres  
 Directora Técnica  
 Laboratorios Filaxis S.A.



S16

Debido a que se han observado malformaciones en fetos de animales gestantes expuestos a Efavirenz, deberán avisar inmediatamente a su médico si quedan embarazadas o sospechan estarlo durante el tratamiento. Se debe utilizar un método anticonceptivo de barrera confiable en combinación con anticonceptivos orales u otros anticonceptivos hormonales. Debido a la vida media larga de Efavirenz, se recomienda el uso de una adecuada medida contraceptiva hasta después de 12 semanas de discontinuar la terapia con FILGINASE.

Si se utiliza FILGINASE durante el primer trimestre de embarazo o si la paciente se embaraza durante el tratamiento debe ser advertida del potencial riesgo de daño del feto.

Dado que Efavirenz puede interactuar con otras drogas, los pacientes deberán informar inmediatamente a su médico el uso de cualquier otro medicamento, ya sea prescrito o no.

Debe informarse a los pacientes que se ha observado en pacientes que recibieron terapia antirretroviral, una redistribución/acumulación de la grasa corporal, la causa y las consecuencias a largo plazo de estos eventos son desconocidos actualmente.

"Este medicamento ha sido prescrito solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

**PRESENTACIONES**

FILGINASE 600 mg x 30 comprimidos recubiertos.

**MANTENER EN LUGAR SECO Y A TEMPERATURA POR DEBAJO DE LOS 25°C.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.329

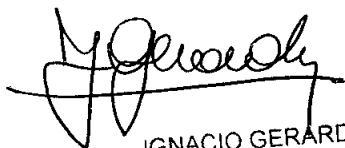
Laboratorios Filaxis S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Pcia. de Buenos Aires. Argentina

Dirección Técnica: Dra. Liliana Alassia de Torres - Farmacéutica

Fecha última revisión:



  
IGNACIO GERARDI  
APODERADO  
LABORATORIO FILAXIS S.A.

  
Dra. Liliana Alassia de Torres  
Directora Técnica  
Laboratorios Filaxis S.A.