



"2014 - Año de homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

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

DISPOSICIÓN Nº **1305**

BUENOS AIRES, **21 FEB 2014**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006482-04-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO DOSA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



"2014 - Año de homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

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

DISPOSICIÓN N° 1305

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.



"2014 - Año de homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

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

DISPOSICIÓN N° **1305**

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1271/13.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial EFAVIRENZ DOSA y nombre/s genérico/s EFAVIRENZ, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por LABORATORIO DOSA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.



"2014 - Año de homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

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

DISPOSICIÓN N° 1305

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

0, ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al



"2014 - Año de homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

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

DISPOSICIÓN Nº **1305**

interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-006482-04-0

DISPOSICIÓN Nº:

1305


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2014 - Año de homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

1305

Nombre comercial: EFAVIRENZ DOSA

Nombre/s genérico/s: EFAVIRENZ

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VIRGILIO 844/56 CABA - GIRARDOT 1369 CABA

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: EFAVIRENZ DOSA.

Clasificación ATC: J05A.

[Firma]



"2014 - Año de homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

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

Indicación/es autorizada/s: INDICADO, EN COMBINACION CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES, PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR HIV-1.

Concentración/es: 600.0 MG de EFAVIRENZ.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: EFAVIRENZ 600.0 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 25 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.0 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 57.5 MG, CROSCARMELOSA SODICA 48.0 MG, POLIETILENGLICOL 6000 3.00 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 298.5 MG, LAURIL SULFATO DE SODIO 40.0 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 150.0 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC

Presentación: ENVASES POR 30, 500 Y 1000, LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO

Contenido por unidad de venta: ENVASES QUE CONTIENEN 30, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO ESTAS DOS ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Período de vida Útil: 24 meses



"2014 - Año de homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

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

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL AL ABRIGO DE LA LUZ.; hasta: 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

1305

Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

[Handwritten mark]



"2014 - Año de homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

1305


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

305



EFAVIRENZ DOSA

EFAVIRENZ 600 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

EFAVIRENZ	600,0	mg
LACTOSA D.T.	298,5	mg
AVICEL PH 102	150,0	mg
CROSCAMELOSA SODICA	48,0	mg
LAURIL SULFATO DE SODIO	40,0	mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	38,5	mg
ESTERATO DE MAGNESIO	25,0	mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	19,0	mg
POLIETILENGLICOL 6000	3,0	mg
DIOXIDO DE TITANIO	1,0	mg

Indicaciones terapéuticas

Efavirenz Dosa está indicado, en combinación con otros agentes antirretrovirales, para el tratamiento de la infección por HIV-1.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

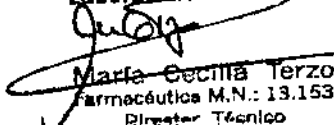
Grupo farmacoterapéutico: inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.

Mecanismo de acción: efavirenz es un INNTI de VIH-1. Efavirenz es un inhibidor no competitivo de la transcriptasa inversa (TR) del VIH-1 y no inhibe de manera significativa la TR del VIH-2 o las polimerasas de ADN celular (α , β , y δ).

Actividad antiviral: la concentración de efavirenz libre *in vitro* necesaria para conseguir una inhibición entre el 90 y el 95% de aislados de cepas salvajes, de cepas resistentes a zidovudina y aislados clínicos, osciló entre 0,46 y 6,8 nM en líneas de células linfoblastoides, células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y cultivos de macrófagos/monocitos.

Resistencias: en cultivo celular, la potencia de efavirenz frente a variantes virales con sustituciones de aminoácidos en las posiciones 48, 108, 179, 181 o 236 en TR o variantes con sustituciones de aminoácidos en la proteasa fue similar a la observada frente a las cepas virales de tipo salvaje.

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Biotécnico

Las sustituciones puntuales que produjeron una resistencia mayor frente a efavirenz en el cultivo celular corresponden a un cambio de leucina-a- Isoleucina en la posición 100 (L100I, resistencia de 17 a 22 veces) y de lisina-a-asparragina en la posición 103 (K103N, resistencia de 18 a 33 veces).

Se observó una pérdida de susceptibilidad superior a 100 veces frente a variantes de TR que expresaban K103N además de otras sustituciones de aminoácidos en TR.



Durante los ensayos clínicos de efavirenz en combinación con Indinavir o zidovudina + lamivudina, K103N fue la sustitución de la TR observada con mayor frecuencia en aislados virales de pacientes que experimentaron un efecto rebote significativo en la carga viral.

Esta mutación se observó en el 90% de los pacientes que recibieron efavirenz y que presentaron fracaso virológico. También se observaron sustituciones en las posiciones 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 o 225 de TR, pero con frecuencias más bajas y, a menudo, solo en combinación con K103N. El patrón de las sustituciones de aminoácidos en la TR que se relaciona con la resistencia a efavirenz fue independiente del resto de los medicamentos antivirales utilizados en combinación con efavirenz.

Resistencia cruzada: en cultivos celulares, los perfiles de resistencia cruzada para efavirenz, nevirapina y delavirdina demostraron que la sustitución de K103N confiere pérdida de susceptibilidad a los tres INNTI.

Dos de los tres aislados clínicos resistentes a delavirdina examinados presentaron resistencia cruzada a efavirenz y contenían la sustitución K103N. Un tercer aislado que contenía una sustitución en la posición 236 de la TR no presentó resistencia cruzada a efavirenz.

Se evaluaron los aislados virales recuperados de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de pacientes incluidos en los ensayos clínicos de efavirenz que habían dado muestras de fracaso al tratamiento (rebrote de carga viral) para evaluar su susceptibilidad a los INNTI.

Trece de los aislados anteriormente caracterizados como resistentes a efavirenz resultaron también resistentes a nevirapina y delavirdina.

Cinco de estos aislados resistentes a INNTI tenían mutaciones K103N o una sustitución valina-a-Isoleucina en la posición 108 (V108I) de la TR.

Tres de los aislados virales de pacientes en los que había fallado el tratamiento con efavirenz en los que se hicieron pruebas permanecieron sensibles a efavirenz en cultivo celular y también fueron sensibles a nevirapina y delavirdina.

El potencial de resistencia cruzada entre efavirenz y los IP es bajo debido a la implicación de diferentes enzimas.

El potencial de resistencia cruzada entre efavirenz e INTI es bajo debido a los diferentes sitios de unión sobre el objetivo y al mecanismo de acción.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: se alcanzaron unas concentraciones plasmáticas pico de efavirenz de entre 1,6 - 9,1 μM a las 5 horas después de la administración de dosis orales únicas de 100 mg a 1.600 mg a voluntarios no infectados.

Se observaron aumentos de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC dependientes de la dosis hasta una dosis

máxima de 1.600 mg; dichos aumentos no fueron proporcionales, sino que fueron inferiores a lo esperable, lo que sugiere que hay una absorción reducida a dosis más elevadas. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas pico (3-5 horas) se modificó con la administración de dosis múltiples y las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzaron a los 6 - 7 días.



Los valores medios de la $C_{máx}$, la $C_{mín}$ y el AUC en estado estacionario de pacientes infectados por VIH fueron lineales con dosis diarias de 200 mg, 400 mg y 600 mg. En 35 pacientes que recibieron 600 mg de efavirenz una vez al día, la $C_{máx}$ plasmática media en el estado estacionario fue de $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (29%) media \pm D.S. (% C.V.), la $C_{mín}$ en estado estacionario fue de $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ (57%), y el AUC fue de $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (40%).

Efecto de los alimentos: en voluntarios no infectados, la biodisponibilidad de una dosis única de 600 mg de efavirenz en forma de cápsulas duras aumentó en un 22% cuando se les administraba junto con una comida de alto contenido en grasas y en un 17% cuando se les administraba una comida normal, si se compara con la biodisponibilidad de una dosis de 600 mg administrada en ayuno.

Distribución: efavirenz presenta un alto porcentaje de fijación a las proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente 99,5 - 99,75%), en especial a albúmina. En pacientes infectados por VIH-1 (n = 9) que recibieron entre 200 a 600 mg de efavirenz una vez al día durante al menos un mes de tratamiento, las concentraciones del medicamento en el líquido cefalorraquídeo oscilaron entre 0,26 y 1,19% (promedio 0,69%) respecto a la concentración plasmática.

Esta proporción es aproximadamente 3 veces superior a la fracción de efavirenz no unida a las proteínas (libre) en plasma.

Biotransformación: estudios clínicos en humanos y estudios *in vitro* en los que se utilizaron microsomas hepáticos humanos han demostrado que efavirenz se metaboliza principalmente a través del sistema del citocromo P450 con la obtención de metabolitos hidroxilados que posteriormente sufren un proceso de glucuronidación.

Estos metabolitos son esencialmente inactivos frente al VIH-1.

Los estudios *in vitro* sugieren que CYP3A4 y CYP2B6 son las principales isoenzimas responsables del metabolismo del efavirenz, y que el efavirenz inhibe las isoenzimas de P450, 2C9, 2C19 y 3A4.

En los estudios *in vitro* efavirenz no inhibió CYP2E1 e inhibió CYP2D6 y CYP1A2 sólo a Concentraciones muy superiores a las alcanzadas en clínica.

En pacientes con la variante genética homocigótica G516T de la isoenzima CYP2B6, Puede incrementarse la exposición plasmática a efavirenz. Se desconocen las implicaciones clínicas de una asociación de este tipo; sin embargo, no puede excluirse la posibilidad de que aumente la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas asociadas a efavirenz.

Se ha visto que efavirenz induce al CYP3A4 y CYP2B6, dando lugar a la inducción de su propio metabolismo, que puede ser clínicamente relevante en algunos pacientes. En voluntarios no infectados, la administración de dosis múltiples de 200 - 400 mg al día durante 10 días produjo una acumulación del medicamento inferior a la prevista (22 - 42% inferior) y una vida media más corta comparada con la administración a dosis

1300



única.

También se ha visto que efavirenz induce a la UGT1A1. Las exposiciones de raltegravir (un sustrato de la UGT1A1) se reducen en presencia de efavirenz.

Aunque los datos in vitro sugieren que efavirenz inhibe el CYP2C9 y CYP2C19, ha habido informes contradictorios tanto de exposiciones aumentadas como disminuidas a sustratos de estas enzimas cuando se co-administran con efavirenz in vivo. El efecto neto de la coadministración no está claro.

Eliminación: efavirenz posee una vida media relativamente larga de al menos 52 horas después de la administración de dosis únicas y 40 – 55 horas tras dosis múltiples. Aproximadamente un 14 - 34% de una dosis de efavirenz marcada radiactivamente se recupera en la orina y menos de un 1% de la dosis se excreta en la orina como efavirenz sin alterar.

Insuficiencia hepática: en un estudio a dosis única, la vida media se duplicaba en el único paciente con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C), indicando un riesgo mucho mayor de acumulación.

Un ensayo a dosis múltiple no mostró un efecto significativo sobre la farmacocinética de efavirenz en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh Clase A) comparado con controles. Hubo datos insuficientes para determinar si la insuficiencia hepática o renal (Child Pugh Clase B o C) afecta a la farmacocinética de efavirenz.

Sexo, raza, personas de edad avanzada: aunque los datos limitados sugieren que las mujeres y los pacientes asiáticos o provenientes de las islas del Pacífico podrían presentar una mayor exposición a efavirenz, no parecen ser menos tolerantes a efavirenz.

No se han realizado estudios farmacocinéticos en personas de edad avanzada.

Población pediátrica

En 49 pacientes pediátricos que recibieron el equivalente de una dosis de 600 mg de efavirenz (dosis ajustada en función del tamaño corporal calculado en base al peso), la $C_{máx}$ en el estado estacionario fue de 14,1 μM , la $C_{mín}$ en el estado estacionario fue de 5,6 μM y el AUC fue 216 $\mu M \cdot h$. La farmacocinética de efavirenz en pacientes pediátricos fue similar a la de los adultos.

Posología y forma de administración

Posología

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

Adultos: la dosis recomendada de Efavirenz Dosa en combinación con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) es de 600 mg por vía oral, una vez al día. Se recomienda la administración de Efavirenz Dosa con el estómago vacío. Se ha observado un aumento de las concentraciones de efavirenz tras la administración de Efavirenz Dosa con alimentos, lo que podría producir un aumento en la frecuencia de las reacciones adversas.

Laboratorio DOSA S.A.

Marta Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N. 13.153
Directora Técnica

1131



Para paliar los efectos que puede ocasionar sobre el sistema nervioso se recomienda que Efavirenz Dosa se tome antes de acostarse, al menos durante las primeras semanas de tratamiento (2 a 4 semanas), así como también en aquellos pacientes que persistan estos síntomas.

Terapia antirretroviral concomitante: Efavirenz Dosa debe administrarse en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. (ver REACCIONES ADVERSAS)

Población pediátrica (de 3 a 17 años): la dosis recomendada de EFAVIRENZ DOSA en combinación con inhibidor de la proteasa y/o INTI para pacientes de 3 a 17 años de edad se describe en la Tabla 1.

Los comprimidos recubiertos de EFAVIRENZ DOSA deben administrarse solo a niños capaces de tragar los comprimidos recubiertos sin problemas. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Efavirenz Dosa en niños menores de 3 años de edad o con un peso inferior a 13 kg

Tabla 1
Dosis pediátrica para administrar una vez al día

Peso corporal Kg	Dosis de EFAVIRENZ (mg)
13 hasta < 15	200
15 hasta < 20	250
20 hasta < 25	300
25 hasta < 32,5	350
32.5 hasta < 40	400
≥ 40	600

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Efavirenz Dosa no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C) tampoco 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 competición de efavirenz por CYP3A4 podría producir inhibición del metabolismo y la posible aparición de efectos adversos graves y/o potencialmente mortales (por ejemplo arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria).

No se deben utilizar medicamentos a base de plantas medicinales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) durante la utilización de efavirenz debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y de los efectos clínicos de efavirenz.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

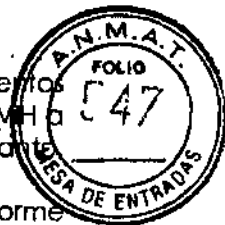
Efavirenz Dosa no debe utilizarse en monoterapia para el tratamiento del VIH ni añadirse como agente único a un tratamiento que fracasa.

Como con el resto de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI), 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.

No se recomienda la coadministración de Efavirenz Dosa con comprimidos que contienen una combinación a dosis fija de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, a no ser que sea necesario para realizar un ajuste de dosis (por ejemplo, con rifampicina).

Cuando se prescriban medicamentos de forma conjunta con EFAVIRENZ DOSA, los médicos deberán consultar las fichas técnicas correspondientes.

Laboratorio DOSA S.A.
[Signature]
María Casilla Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Directora Técnica



Se debe informar a los pacientes que no se ha demostrado que los tratamientos antirretrovirales actuales, incluido efavirenz, prevengan el riesgo de transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o contaminación sanguínea. 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 han 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 puede 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.

La experiencia con efavirenz en pacientes que interrumpieron su tratamiento con otros agentes que no pertenecían al grupo de INNTI es limitada.

Efavirenz no se recomienda para pacientes que hayan tenido reacciones adversas Cutáneas con riesgo para la vida (p.ej. síndrome de Stevens-Johnson) mientras están tomando otro INNTI.

Síntomas psiquiátricos: se han notificado reacciones adversas psiquiátricas en pacientes tratados con efavirenz.

Los pacientes con antecedentes previos de trastornos psiquiátricos parecen tener mayor riesgo de presentar estas reacciones adversas psiquiátricas graves.

En particular, la depresión grave (1.6% - 0.6%) fue más frecuente en aquellos pacientes con historial de depresión. También se han notificado casos de depresión grave, muerte por suicidio, intento de suicidio no fatales (0.4%), comportamiento agresivo (0.4% - 0.3%) reacciones paranoicas (0.4% - 0.3%), reacciones maníacas (0.1%).

Los pacientes con historia de desorden psiquiátrico parecen tener un riesgo mayor para estas reacciones adversas serias psiquiátricas, con una frecuencia, para cada uno de los eventos adversos citados que va de 0.3% para reacción maníaca a 2% para la depresión severa e ideas de suicidio. También ha habido reportes ocasionados de reportes postcomercialización de muerte por suicidio, estado alucinatorio, comportamiento psicosis-similares, aunque no se puede determinar en estos reportes una relación causal con el uso de Efavirenz.

Se debe recomendar a los pacientes que consulten con su médico inmediatamente en el caso de que presenten síntomas como depresión grave, psicosis o ideas suicidas, 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 al día, 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.

En estudios clínicos, la prevalencia mensual de síntomas del sistema nervioso de al

Laboratorio DOSA S.A

María Cecilia Torres
Farmacéutica M.N.: 12.111.13
Directora Técnica



menos modesta severidad, entre la semana 4 y 48, se situaba entre 5-9% en pacientes tratados con regímenes que contenían Efavirenz y 3- 5% en pacientes tratados con el régimen control. En un estudio realizado en voluntarios no infectados, un síntoma representativo del sistema nervioso tuvo un tiempo mediado de aparición de 1 hora post dosis y una duración mediana de 3 horas.

La administración realizada antes de acostarse mejora la tolerabilidad de estos síntomas y es recomendable durante las primeras semanas y para pacientes que continúan con estos síntomas. La reducción o en fraccionamiento de las dosis diarias, no demostró ofrecer beneficios y no están recomendadas.

Sobre los estudios clínicos realizados con pacientes que reciben Efavirenz 600 mg/día, en combinación con inhibidores de la proteasa y/o INTR en los estudios clínicos controlados, las experiencias adversas más informadas con el tratamiento con una severidad al menos moderada y en al menos el 5 % de los pacientes fueron: Brote (13.1%), vértigo (9.2%), diarrea (6.8%), dolor de cabeza (6.3%), alteraciones del sueño (somnolencia, insomnio, pesadillas, 6.1%), fatiga (5.6%) y alteraciones de la concentración (5.3%) 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.

Convulsiones: se han observado casos de convulsiones en pacientes en tratamiento con efavirenz, generalmente en pacientes con historial médico conocido de convulsiones.

Los pacientes que reciban 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 coadministraba con efavirenz.

Se debe tener precaución en cualquier paciente con antecedentes 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.

Efecto de los alimentos: la administración de EFAVIRENZ DOSA con alimentos puede incrementar la exposición a efavirenz y conllevar un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas.

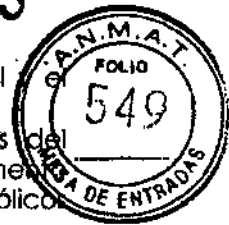
Por lo tanto, se recomienda la administración de EFAVIRENZ DOSA con el estómago vacío y preferiblemente antes de acostarse.

Síndrome de Reconstitución Inmune: cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada (TARC) 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 causada por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente conocido como *Pneumocystis carinii*). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Lipodistrofia y alteraciones metabólicas: la terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con VIH.

Actualmente se desconocen las consecuencias de estos efectos a largo plazo. El



conocimiento sobre el mecanismo es incompleto.

Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y tratamiento con IP y entre lipoatrofia y el tratamiento con INTI.

Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores dependientes del individuo como la edad avanzada, y con factores dependientes del medicamento como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y trastornos metabólicos asociados.

El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuna.

Los trastornos lipídicos deben tratarse 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 (incluido el 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:

Enfermedad hepática: efavirenz está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y no se recomienda en pacientes con enfermedad hepática moderada debido a los datos insuficientes para determinar si es necesario un ajuste de dosis. Debido al amplio metabolismo de efavirenz mediado por el citocromo P450 y a que la experiencia clínica en pacientes con enfermedad hepática crónica es limitada, se recomienda precaución en la administración de efavirenz a pacientes con insuficiencia hepática leve.

Los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente por si se producen reacciones adversas dosis-dependientes, especialmente síntomas del sistema nervioso. Se realizarán análisis clínicos a intervalos periódicos para evaluar su enfermedad hepática.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de efavirenz en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes importantes.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con terapias antirretrovirales combinadas presentan un riesgo mayor de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. Los pacientes con alteración hepática preexistente, incluida la 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 los pacientes más jóvenes.

Población pediátrica:

Efavirenz no ha sido evaluado en niños menores de 3 años o de peso inferior a 13 kg. lo tanto, efavirenz no debe administrarse a niños menores de 3 años.

Se ha notificado erupción cutánea en 26 de 57 niños (46%) tratados con efavirenz durante un período de 48 semanas y fue grave en tres pacientes.

Podría considerarse la profilaxis con antihistamínicos adecuados antes de iniciar el tratamiento con efavirenz en niños.

Lactosa: los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Las personas con estas afecciones deben tomar efavirenz solución oral, que no contiene lactosa.

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 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 que inducen estas enzimas pueden dar lugar a concentraciones plasmáticas disminuidas de efavirenz.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Contraindicaciones del uso concomitante

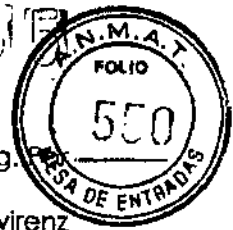
Efavirenz no debe administrarse de forma concomitante con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil o alcaloides ergóticos (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina), porque la inhibición de su metabolismo podría llevar a la posible aparición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

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 2, 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% o 95% aparecen entre paréntesis.



Los ensayos se realizaron en sujetos sanos a menos que se indique lo contrario.

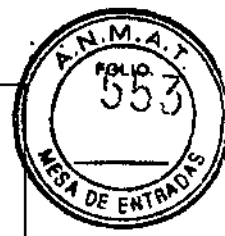


Tabla 2: Interacciones entre efavirenz y otros medicamentos en adultos

Medicamentos por áreas Terapéuticas (Dosis)	Efectos sobre los niveles del medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, Cmax Cmin con intervalos de confianza si están disponibles (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
ANTIINFECIOSOS		
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.



Medicamento por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C _{máx} , C _{mín} con intervalos de confianza si están disponibles* (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
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) C _{máx} : ↔*/** (↓5 a ↑26) C _{mín} : ↑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 C _{mín} de atazanavir podría impactar negativamente en la eficacia de atazanavir. ** basado en comparación histórica	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.
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 resultados similares con las dosis recomendadas.	Darunavir: AUC: ↓ 13% C _{mín} : ↓ 31% C _{máx} : ↓ 15% (inducción CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑21% C _{mín} : ↑17% C _{máx} : ↑15% (inhibición CYP3A4)	Efavirenz en combinación con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día puede dar como resultado una C _{mín} de darunavir subóptima. Si se va a usar efavirenz en combinación con darunavir/ritonavir, 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 abajo.
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.



Medicamento por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C _{máx} , C _{mín} con intervalos de confianza si están disponibles* (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg una vez al día)	Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 a ↓ 47) C _{mín} : ↓ 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 C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 a ↓ 26)b C _{mín} : ↓ 50% (↓ 40 a ↓ 59)b Efavirenz: Interacción farmacocinética clínicamente no significativa. La media geométrica de la C _{mín} para indinavir (0,33 mg/l) cuando se administra con ritonavir y efavirenz fue mayor que la media histórica de la C _{mín} (0,15 mg/l) cuando indinavir se administró solo a 800 mg q8h. En pacientes infectados con VIH-1 (n = 6), las farmacocinéticas de indinavir y efavirenz fueron generalmente comparables a estos mismos datos en voluntarios no infectados.	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.

Laboratorio DOSA S.A.

 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N.: 12.163
 Director Técnico



Medicamento por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C _{máx} , C _{mín} con intervalos de confianza si están disponibles* (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
<p>Lopinavir/ritonavir cápsulas blandas o solución oral/Efavirenz</p> <p>Lopinavir/ritonavir comprimidos/Efavirenz (400/100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)</p> <p>(500/125 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Reducción significativa en la exposición a lopinavir.</p> <p>Concentraciones de lopinavir: ↓ 30-40%</p> <p>Concentraciones de lopinavir: similares a lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día sin efavirenz.</p>	<p>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.</p>
<p>Nelfinavir/Efavirenz (750 mg q8h/600 mg una vez al día)</p>	<p>Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 a ↑ 34) C_{máx}: ↑ 21% (↑ 10 a ↑ 33) Esta combinación fue generalmente bien tolerada.</p>	<p>No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguna de estos medicamentos.</p>



Medicamento por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C _{máx} , C _{mín} con intervalos de confianza si están disponibles ^a (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
Ritonavir/Efavirenz (500 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)	<p>Ritonavir: Mañana AUC: ↑ 18% (↑ 6 a ↑ 33) Noche AUC: ↔ Mañana C_{máx}: ↑ 24% (↑ 12 a ↑ 38) Noche C_{máx}: ↔ Mañana C_{mín}: ↑ 42% (↑ 9 a ↑ 86)^b Noche C_{mín}: ↑ 24% (↑ 3 a ↑ 50)^b</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 a ↑ 34) C_{máx}: ↑ 14% (↑ 4 a ↑ 26) C_{mín}: ↑ 25% (↑ 7 a ↑ 46)^b</p> <p>(inhibición del metabolismo oxidativo mediado por CYP)</p> <p>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 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).</p>	<p>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.</p>
Saquinavir/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.

Laboratorio DOSA S.A.

 María Cecilia Terro
 Farmacéutica M.N.: 13.193
 Director Técnico



Medicamento por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C _{máx} , C _{mín} con intervalos de confianza si están disponibles ^a (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
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 fenofibrato disoproxil fumarato. 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 los INNTI no ha demostrado ser beneficiosa en términos de eficacia y seguridad.



Medicamento por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C _{máx} , C _{mín} con intervalos de confianza si están disponibles* (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
Antivirales para la hepatitis C		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg 3 veces al día/600 mg una vez al día)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C _{máx} : ↔ 8% C _{mín} : ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C _{máx} : ↔ 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%	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.
Telaprevir/Efavirenz (1.125 mg cada 8 horas/600 mg una vez al día)	Telaprevir (en relación a 750 mg cada 8 horas): AUC: ↓ 18% (↓ 8 a ↓ 27) C _{máx} : ↓ 14% (↓ 3 a ↓ 24) C _{mín} : ↓ 25% (↓ 14 a ↓ 34)% Efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 a ↓ 26) C _{máx} : ↓ 24% (↓ 15 a ↓ 32) C _{mín} : ↓ 10% (↑ 1 a ↓ 19)% (Inducción del CYP3A por efavirenz)	Si se coadministran efavirenz y telaprevir, se debe utilizar 1.125 mg de telaprevir cada 8 horas.
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) C _{máx} : ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 35) Claritromicina 14-hidroximetabolito: AUC: ↑ 34% (↑ 18 a ↑ 53) C _{máx} : ↑ 49% (↑ 32 a ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{máx} : ↑ 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.

1305



Medicamento por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C _{máx} , C _{mín} con intervalos de confianza si están disponibles* (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
Antimicobacterianos		
Rifabufina/Efavirenz (300 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Rifabufina: AUC: ↓ 38% (↓ 28 a ↓ 47) C _{máx} : ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46) C _{mín} : ↓ 45% (↓ 31 a ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ C _{mín} : ↓ 12% (↓ 24 a ↑ 1) (inducción CYP3A4)	La dosis diaria de rifabufina debería aumentarse un 50% cuando se administra con efavirenz. Debe considerarse duplicar la dosis de rifabufina en regímenes donde la rifabufina se administre 2 o 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) C _{máx} : ↓ 20% (↓ 11 a ↓ 28) C _{mín} : ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46) (inducción CYP3A4 y CYP2B6)	Cuando se esté administrando 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.

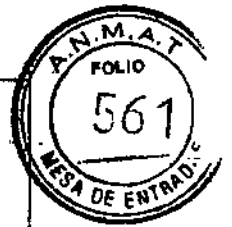


Medicamento por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, Cmáx, Cmín con intervalos de confianza si están disponibles ^a (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
Antifúngicos		
Itraconazol/Efavirenz (200 mg q12h/600 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) Hidroitraconazol: 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 una vez al día)	Voriconazol: AUC: ↓ 77% Cmáx: ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% Cmáx: ↑ 38% Voriconazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 a ↑ 13) * Cmáx: ↑ 23% (↓ 1 a ↑ 53) * Efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 a ↑ 29) ** Cmáx: ↔ ** *comparado con 200 mg dos veces al día solo. ** comparado con 600 mg una vez al día solo. (inhibición competitiva del metabolismo oxidativo)	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 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.

7305



Medicamento por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C _{máx} , C _{mín} con intervalos de confianza si están disponibles ^a (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
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)	Arteméter: AUC: ↓ 51% C _{máx} : ↓ 21% Dihidroartemisinina: AUC: ↓ 46% C _{máx} : ↓ 38% Lumefantrina: AUC: ↓ 21% C _{máx} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{máx} : ↔ (inducción CYP3A4)	Puesto que las concentraciones disminuidas de arteméter, dihidroartemisinina, 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)	Atovacuona: AUC: ↓ 75% (↓ 62 a ↓ 84) C _{máx} : ↓ 44% (↓ 20 a ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 a ↓ 65) C _{máx} : ↔	Siempre que sea posible, 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 (2 mg dosis única/600 mg una vez al día)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 a ↑ 14) C _{máx} : ↑ 16% (↑ 2 a ↑ 32) Estos cambios no se consideran clínicamente significativos.	No es necesario realizar un ajuste de 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.



Medicamento por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C _{máx} , C _{mín} con intervalos de confianza si están disponibles ^a (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina/Efavirenz (400 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Carbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20 a ↓ 33) C _{máx} : ↓ 20% (↓ 15 a ↓ 24) C _{mín} : ↓ 35% (↓ 24 a ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 a ↓ 40) C _{máx} : ↓ 21% (↓ 15 a ↓ 26) C _{mín} : ↓ 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, C _{máx} y C _{mín} 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 clínicamente significativo. Los datos limitados sugieren que no hay efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética del ácido valproico.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz. Los pacientes deben monitorizarse para el control de las convulsiones.



Medicamento por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C _{máx} , C _{mín} con intervalos de confianza si están disponibles* (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
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) C _{máx} : ↓ 29% (↓ 15 a ↓ 40) C _{mín} : ↓ 46% (↓ 31 a ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{máx} : ↑ 11% (↑ 6 a ↑ 16) C _{mín} : ↔ (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		
Bupropión/Efavirenz (150 mg dosis única (liberación prolongada)/600 mg una vez al día)	Bupropión: AUC: ↓ 55% (↓ 48 a ↓ 62) C _{máx} : ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 47) Hidroxi bupropión: AUC: ↔ C _{máx} : ↑ 50% (↑ 20 a ↑ 80) (inducción de CYP2B6)	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 necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.

02



Medicamento por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C _{máx} , C _{mín} con intervalos de confianza si están disponibles ^a (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
ANTI-HISTAMINICOS		
Cetirizina/Efavirenz (10 mg dosis única/600 mg una vez al día)	Cetirizina: AUC: ↔ C _{máx} : ↓ 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) C _{máx} : ↓ 60% (↓ 50 a ↓ 68) C _{mín} : ↓ 63% (↓ 44 a ↓ 75) Desacetil diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 a ↓ 84) C _{máx} : ↓ 64% (↓ 57 a ↓ 69) C _{mín} : ↓ 62% (↓ 44 a ↓ 75) N-monodesmetil diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52) C _{máx} : ↓ 28% (↓ 7 a ↓ 44) C _{mín} : ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 a ↑ 18) C _{máx} : ↑ 16% (↑ 6 a ↑ 26) C _{mín} : ↑ 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 Nicaldipino	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		

Laboratorio DOSA S.A.

Marfa Cecilia Torro
 Farmacéutica M.N.: 13.123
 Director Técnico



Medicamento por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C _{máx} , C _{mín} con intervalos de confianza si están disponibles ^a (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
Atorvastatina/Efavirenz (10 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Atorvastatina: AUC: ↓ 43% (↓ 34 a ↓ 50) C _{máx} : ↓ 12% (↓ 1 a ↓ 26) 2-hidroxi atorvastatina: AUC: ↓ 35% (↓ 13 a ↓ 40) C _{máx} : ↓ 13% (↓ 0 a ↓ 23) 4-hidroxi atorvastatina: AUC: ↓ 4% (↓ 0 a ↓ 31) C _{máx} : ↓ 47% (↓ 9 a ↓ 51) Total inhibidores HMG-CoA reductasa activa: AUC: ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 41) C _{máx} : ↓ 20% (↓ 2 a ↓ 26)	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.
Pravastatina/Efavirenz (40 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Pravastatina: AUC: ↓ 40% (↓ 26 a ↓ 57) C _{máx} : ↓ 18% (↓ 59 a ↑ 12)	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.
Simvastatina/Efavirenz (40 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Simvastatina: AUC: ↓ 69% (↓ 62 a ↓ 73) C _{máx} : ↓ 76% (↓ 63 a ↓ 79) Simvastatina ácida: AUC: ↓ 58% (↓ 39 a ↓ 68) C _{máx} : ↓ 51% (↓ 32 a ↓ 58) Total inhibidores de la HMG-CoA reductasa activa: AUC: ↓ 60% (↓ 52 a ↓ 68) C _{máx} : ↓ 62% (↓ 55 a ↓ 78) (inducción CYP3A4) La coadministración de efavirenz con atorvastatina, pravastatina o simvastatina no afectó a los valores de AUC o C _{máx} de efavirenz.	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.
Rosuvastatina/Efavirenz	Interacción no estudiada. Rosuvastatina se excreta en gran cantidad inalterada por vía fecal, por lo que no se espera interacción con efavirenz.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		

Laboratorio DOSA S.A.

 María Cecilia Torro
 Farmacéutica IN.N.: 13.103
 Director Técnico



Medicamento por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C _{máx} , C _{mín} con intervalos de confianza si están disponibles* (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
<p>Vía oral: Ethinilestradiol+ Norgestifato/Efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg una vez al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Ethinilestradiol: AUC: ↔ C_{máx}: ↔ C_{mín}: ↓8% (↑ 14 a ↓25) Norelgestromin (metabolito activo): AUC: ↓ 64% (↓62 a ↓67) C_{máx}: ↓ 46% (↓39 a ↓ 52) C_{mín}: ↓ 82% (↓79 a ↓ 85) Levonorgestrel (metabolito activo): AUC: ↓ 83% (↓79 a ↓87) C_{máx}: ↓ 80% (↓77 a ↓ 83) C_{mín}: ↓ 86% (↓80 a ↓ 90) (inducción de metabolismo) Efavirenz: interacción clínicamente no significativa. Se desconoce la importancia clínica de estos efectos.</p>	<p>Debe utilizarse un método de barrera fiable, además de los anticonceptivos hormonales</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>

Laboratorio DG...

 María Celina Torres
 Farmacéutica M.N. 13.443
 Director Técnico



Medicamento por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C _{máx} , C _{mín} con intervalos de confianza si están disponibles* (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
Implante: Etonogestrel/Efavirenz	Interacción no estudiada. 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 expuestos a efavirenz.	Debe utilizarse un método de barrera fiable, además de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.6).
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.	Los pacientes deben ser monitorizados respecto a los signos del síndrome de abstinencia y deberá aumentarse sus dosis de metadona, para aliviar los síntomas del síndrome de abstinencia.
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.

Laboratorio DOSA S.A.

 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N.: 13.153
 Director Técnico



- a Intervalos de confianza del 90% a menos que indique lo contrario
- b Intervalos de confianza del 95%

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No debe utilizarse Efavirenz Dosa 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.

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: desde Julio de 2010, el Registro de Embarazos con Antirretrovirales (APR) ha recibido notificaciones prospectivas de 718 embarazos expuestos durante el primer trimestre a regímenes que contenían efavirenz, que resultaron en 604 nacidos vivos. Se notificó un caso de defecto del tubo neural, y la frecuencia y el patrón de los otros defectos congénitos fueron similares a los observados en niños expuestos a regímenes que no contenían efavirenz, así como los observados en controles VIH negativos.

La incidencia de los defectos del tubo neural en la población general varía entre 0,5-1 caso por 1.000 recién nacidos vivos.

En total ha habido seis notificaciones retrospectivas de hallazgos relacionados con defectos del tubo neural, incluyendo meningo mielocelo, todos en madres expuestas en el primer trimestre a regímenes que contenían efavirenz. 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 DOSA. Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad: el efecto de efavirenz sobre la fertilidad de ratas macho o hembra solamente ha sido evaluado a dosis que alcanzaron exposiciones sistémicas al medicamento equivalentes o por debajo de las alcanzadas en humanos a las dosis recomendadas de efavirenz. En estos estudios efavirenz no afectó al apareamiento ni a la fertilidad de ratas macho o hembra (dosis hasta 100 mg/kg/bid), y no afectó al esperma ni a las crías de las ratas macho tratadas

Laboratorio DOSA S.A.

 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N.: 13.153
 Director Técnico

1305



(dosis hasta 200 mg/bid).

El rendimiento reproductivo de las crías nacidas de ratas hembra tratadas con efavirenz no se vio afectado.

Efectos 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.

Reacciones adversas:

Trastornos del sistema inmunológico	
poco frecuentes	hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
frecuentes	hipertrigliceridemia*
poco frecuentes	hipercolesterolemia*
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
Raras	trastorno delirante ^{††} , neurosis ^{††} , suicidio consumado ^{††*}
Trastornos del sistema nervioso	
frecuentes	alteraciones de la coordinación cerebelosa y del equilibrio†, trastornos de la concentración (3,6%), mareos (8,5%), cefaleas (5,7%), somnolencia (2,0%)*
poco frecuentes	agitación, amnesia, ataxia, anormal, convulsiones, pensamientos anormales, temblor†
Trastornos oculares	
poco frecuentes	visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	
poco frecuentes	linnitus†, vértigo
Trastornos vasculares	
frecuentes	rubor†

Laboratorio DOSA S.A.

 María Coetia Tello
 Farmacéutica M.N. 13.153
 Director Técnico

1305



Trastornos gastrointestinales	
frecuentes	dolor abdominal, diarrea, náuseas,
Trastornos del sistema inmunológico	
poco frecuentes	hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
frecuentes	hipertrigliceridemia*
poco frecuentes	hipercolesterolemia*

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
raras	trastorno delirante ^{††} , neurosis ^{††} , suicidio consumado ^{††*}
Trastornos del sistema nervioso	
frecuentes	alteraciones de la coordinación cerebelosa y del equilibrio [†] , trastornos de la concentración (3,6%), mareos (8,5%), cefaleas (5,7%), somnolencia (2,0%)*
poco frecuentes	agitación, amnesia, ataxia, anormal, convulsiones, pensamientos anormales, temblor [†]
Trastornos oculares	
poco frecuentes	visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	
poco frecuentes	tinnitus [†] , vértigo tinnitus, vértigo
Trastornos vasculares	
frecuentes	rubor [†]
Trastornos gastrointestinales	
frecuentes	dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos
poco frecuentes	pancreatitis
Trastornos hepato biliares	
frecuentes	aspartato aminotransferasa (AST) elevada*, alanina aminotransferasa

71305



	(ALT) elevada*, gamma-glutamil transferasa (GGT) elevada*
poco frecuentes	hepatitis aguda
raras	fallo hepático ‡*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
muy frecuentes	erupción cutánea (11,6%)*
frecuentes	prurito
poco frecuentes	eritema multiforme, síndrome de Johnson*
raras	dermatitis fotoalérgica†
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
poco frecuentes	ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
frecuentes	fatiga

*Ver sección c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas para más detalles.

† Estas reacciones adversas se identificaron a través de los estudios de vigilancia postcomercialización; sin embargo, las frecuencias se determinaron utilizando datos de 16 ensayos clínicos (n= 3.969).

‡‡ Estas reacciones adversas se identificaron a través de la vigilancia postcomercialización pero no se notificaron como efectos relacionados con el medicamento para pacientes tratados con efavirenz en 16 ensayos clínicos. La categoría de frecuencia "rara" se definió de acuerdo a la Directriz sobre Resumen de Características del Producto (RCP) (rev. 2, Sept 2009) en base a un límite superior estimado del 95% del intervalo de confianza para 0 eventos dado el número de pacientes tratados con efavirenz en estos ensayos clínicos (n= 3.969).

Carcinogénesis - Mutagénesis-Alteraciones de la fertilidad

Efavirenz no fue mutagénico o clastogénico en ensayos de genotoxicidad convencionales.

Efavirenz indujo reabsorciones fetales en ratas. Se observaron malformaciones en 3 de 20 fetos/crías recién nacidas de monos cynomolgus a los que se administró efavirenz usando dosis que produjeron concentraciones plasmáticas de efavirenz similares a las observadas en humanos. Se observó anencefalia y anoftalmia unilateral con macroglosia secundaria en un feto, microoftalmia en otro y fisura palatina en un tercero. No se observaron malformaciones en fetos de ratas y conejos tratados con efavirenz.

Se observó hiperplasia biliar en monos cynomolgus tratados con efavirenz

Laboratorio DOSA S.A.

 María Osella Torzo
 Farmacéutica M.N.: 13.153
 Director Técnico



durante ≥ 1 año a una dosis que produjo valores medios de AUC aproximadamente 2 veces superiores a los valores obtenidos en humanos con la dosis recomendada.

La hiperplasia biliar revirtió al suspender la administración. Se ha observado fibrosis biliar en ratas.

Se observaron convulsiones no mantenidas en algunos monos tratados con efavirenz durante ≥ 1 año a dosis que producían unos valores plasmáticos de AUC de 4 a 13 veces mayores que los obtenidos en humanos a las dosis recomendadas.

Estudios de carcinogénesis mostraron un aumento de la incidencia de tumores hepáticos y pulmonares en ratones hembra, si bien este aumento no se observó en ratones machos.

Se desconoce el mecanismo de formación del tumor y su potencial relevancia en humanos.

Los estudios de carcinogénesis en ratones macho y ratas fueron negativos.

Mientras se desconozca el potencial carcinogénico en humanos, estos datos sugieren que el beneficio clínico de efavirenz supera el potencial riesgo carcinogénico en humanos.

Sobredosis

Algunos pacientes que accidentalmente tomaron 600 mg de efavirenz dos veces al día han notificado más trastornos del sistema nervioso.

Un paciente experimentó contracciones musculares involuntarias.

El tratamiento de la sobredosis de efavirenz debe consistir en medidas de apoyo generales como monitorización de las constantes vitales y observación de la condición clínica del paciente. Puede administrarse carbón activado para facilitar la eliminación del efavirenz no absorbido. No existe ningún antídoto específico para el tratamiento de la sobredosis con efavirenz.

Como efavirenz se une en una elevada proporción a proteínas, es improbable que la diálisis elimine cantidades significativas del medicamento de la sangre.

No se conoce antídoto específico para la sobredosis con Efavirenz la diálisis renal no acelera la depuración, ya que Efavirenz se une en alto porcentaje a las proteínas plasmáticas y no es eliminado en la orina.

Conservación

Conservar a temperatura menor a 25° C, en su envase original.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

Consulte con su médico todo lo concerniente al producto.

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

Hospital pediátrico Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-777

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.113
Director Técnico

**Presentación:**

EFAVIRENZ 600 DOSA: En el envase conteniendo 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos. Estas dos últimas solo en envase Hospitalario.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

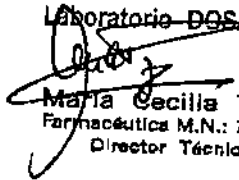
Fecha de última actualización:

Elaborado en:
Virgilio 844 (1407) CABA

Acondicionado en:
Laboratorio DOSA S.A. – Girardot 1369 – (C1427AKC) CABA

Director Técnico: María Cecilia Terzo, Farmacéutica

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

1305



PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

EFAVIRENZ DOSA

**EFAVIRENZ 600 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

EFAVIRENZ	600,0	mg
LACTOSA D.T.	298,5	mg
AVICEL PH 102	150,0	mg
CROSCARAMELOSA SODICA	48,0	mg
LAURIL SULFATO DE SODIO	40,0	mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	38,5	mg
ESTERATO DE MAGNESIO	25,0	mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	19,0	mg
POLIETILENGLICOL 6000	3,0	mg
DIOXIDO DE TITANIO	1,0	mg

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente (Menor a 25), en su envase original.

Presentación:

Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° En trámite

Lote:

Vencimiento:

Lugar de elaboración:

Laboratorio D9SA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

1305




Elaborado en: Virgilio 844/56. (C1427BQP) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.163
Director Técnico

1305



PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

EFAVIRENZ DOSA

**EFAVIRENZ 600 mg
Comprimidos recubiertos**

USO HOSPITALARIO

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

EFAVIRENZ	600,0	mg
LACTOSA D.T.	298,5	mg
AVICEL PH 102	150,0	mg
CROSCARAMELOSA SODICA	48,0	mg
LAURIL SULFATO DE SODIO	40,0	mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	38,5	mg
ESTERATO DE MAGNESIO	25,0	mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	19,0	mg
POLIETILENGLICOL 6000	3,0	mg
DIOXIDO DE TITANIO	1,0	mg

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente (Menor a 25), en su envase original.

Presentación:

Caja conteniendo 500 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° En trámite

Lote:

Vencimiento:

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

17015



Lugar de elaboración:

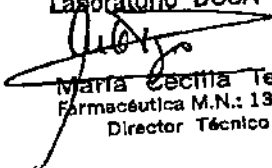
Elaborado en: Virgilio 844/56. (C1427BQP) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

1705



PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

EFAVIRENZ DOSA

EFAVIRENZ 600 mg
Comprimidos recubiertos

USO HOSPITALARIO

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

EFAVIRENZ	600,0	mg
LACTOSA D.T.	298,5	mg
AVICEL PH 102	150,0	mg
CROSCARAMELOSA SODICA	48,0	mg
LAURIL SULFATO DE SODIO	40,0	mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	38,5	mg
ESTERATO DE MAGNESIO	25,0	mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	19,0	mg
POLIETILENGLICOL 6000	3,0	mg
DIOXIDO DE TITANIO	1,0	mg

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente (Menor a 25), en su envase original.

Presentación:

Caja conteniendo 1000 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° En trámite

Lote:

Vencimiento:

Laboratorio DOSA S.A.


María Soledad Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

19/03/07 50



Lugar de elaboración:

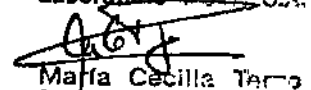
Elaborado en: Virgilio 844/56. (C1427BQP) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. – Girardot 1369 – (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M. C. Terzo
Director Técnico

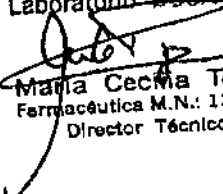
1310



**Proyecto de Rotulo primario
(Aluminio blister)**

**Efavirenz Dosa
Efavirenz 600mg
Comprimidos Recubiertos
Laboratorio DOSA S.A.**

Laboratorio DOSA S.A.


Maria Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

19305



Prospecto: información para el paciente
EFAVIRENZ DOSA
EFAVIRENZ 600 mg
Comprimidos recubiertos

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, orque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico ó farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Efavirenz Dosa y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Efavirenz Dosa
3. Cómo tomar Efavirenz Dosa
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Efavirenz Dosa
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Efavirenz Dosa y para qué se utiliza

Efavirenz Dosa, que contiene el principio activo efavirenz, forma parte de una clase de Medicamentos antirretrovirales denominados inhibidores de la transcriptasa inversa (INNTI).

Se tratade un medicamento antirretroviral que actúa contra la infección producida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) reduciendo la cantidad del virus en la sangre.

Su médico le ha recetado Efavirenz Dosa porque usted padece una infección por VIH. Efavirenz Dosa tomado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales reduce la cantidad del virus en la sangre.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar a Efavirenz Dosa

No tome Efavirenz Dosa

- si es alérgico a efavirenz o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. Contacte con su médico o farmacéutico para cualquier consulta que necesite al respecto.
- si padece enfermedad hepática grave.
- si está tomando actualmente alguno de los siguientes medicamentos:
 - Astemizol o terfenadina (utilizados para tratar síntomas alérgicos)

Laboratorio DOSA S.A.

 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N.: 13.153
 Director Técnico



- Bepidil (utilizado para tratar la enfermedad cardíaca)
- Cisaprida (utilizado para tratar el ardor de estómago)
- Alcaloides ergóticos (por ejemplo ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina) (utilizados para tratar la migraña y cefaleas)
- Midazolam o triazolam (utilizados para ayudar a dormir)
- Pimozida (utilizado para tratar ciertas enfermedades mentales)
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (planta medicinal utilizada para la depresión y la ansiedad)

Si está tomando alguno de estos medicamentos, informe inmediatamente a su médico. Tomar estos medicamentos con Efavirenz Dosa podría producir reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales o impedir que Efavirenz Dosa actúe adecuadamente.

Advertencias y precauciones

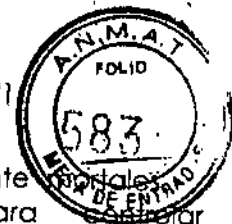
Consulte a su médico antes de empezar a tomar Efavirenz Dosa.

- **Efavirenz Dosa debe tomarse con otros medicamentos que actúen contra el virus HIV.** Si se le receta Efavirenz Dosa porque el tratamiento actual no ha evitado la multiplicación del virus, deberá recibir al mismo tiempo otro medicamento que no haya tomado hasta ahora.
- **Usted puede todavía contagiar el HIV** mientras esté tomando este medicamento, por tanto es importante tomar precauciones para evitar infectar a otras personas
- por contacto sexual o transfusiones sanguíneas. Este medicamento no es una cura para la infección por HIV y usted puede continuar desarrollando infecciones u otras enfermedades asociadas con la enfermedad por VIH.
- Usted debe permanecer bajo la vigilancia de su médico mientras esté tomando Efavirenz Dosa.
- **Informe a su médico:**
 - **si tiene antecedentes de enfermedad mental**, incluida la depresión, o abuso de alcohol o drogas. Informe inmediatamente a su médico si se siente deprimido, tiene pensamientos suicidas o pensamientos extraños
 - **si tiene antecedentes de convulsiones (ataques o convulsiones)** o si está siendo tratado con anticonvulsivantes como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína. Si usted está tomando alguno de estos medicamentos, su médico puede necesitar comprobar el nivel de anticonvulsivante en su sangre para asegurar que no esté afectado mientras toma Efavirenz Dosa.
Su médico puede darle un anticonvulsivante distinto.
 - **si tiene antecedentes de enfermedad hepática, incluida la hepatitis crónica activa.** Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con una combinación de medicamentos antirretrovirales tienen un mayor riesgo de

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Torzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Directora Técnica

1305



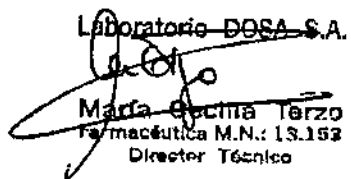
presentar efectos adversos hepáticos graves y potencialmente fatales. Su médico puede realizar análisis de sangre para el funcionamiento de su hígado o puede cambiarle a otro medicamento.

- **Si usted tiene enfermedad hepática grave, no tome Efavirenz Dosa.**

➤ **Una vez que haya empezado a tomar Efavirenz Dosa, tenga cuidado con:**

- **Signos de mareos, dificultad para dormir, somnolencia, dificultad para concentrarse, o sueños anormales.** Estos efectos adversos pueden comenzar en el primer o segundo día de tratamiento y generalmente desaparecen en las primeras 2 a 4 semanas.
- **cualquier signo de erupción cutánea.** Si usted tiene cualquier signo de erupción grave, con ampollas o fiebre, deje de tomar Efavirenz Dosa e informe a su médico inmediatamente. Si tuvo erupción mientras tomaba cualquier otro medicamento, usted puede tener un riesgo alto de desarrollar erupción con Efavirenz Dosa.
- **cualquier signo de inflamación o infección.** En algunos pacientes con infección por HIV (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento antiHIV. Se cree que estos síntomas se deben a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, que le permite combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si usted observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente. Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.
- **cambios en la grasa corporal.** Puede producirse redistribución, acumulación o pérdida de grasa corporal en los pacientes que estén recibiendo un tratamiento antirretroviral combinado. Consulte a su médico si observa cambios en su grasa corporal.
- **problemas óseos.** Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de suministro de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Directora Técnica

1305



consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son: rigidez en las articulaciones, dolor y molestias especialmente en cadera, rodilla y hombro, y dificultad de movimiento. Si usted nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico.

Niños y adolescentes

Efavirenz Dosa 600 mg comprimidos recubiertos puede administrarse a niños de 3 años y mayores que sean capaces de tragar los comprimidos (ver Cómo tomar Efavirenz Dosa).

Toma de Efavirenz Dosa con otros medicamentos

Usted **no debe tomar Efavirenz Dosa con ciertos medicamentos**. Estos se enumeran bajo el título No tome Efavirenz Dosa, al comienzo de la Sección 2. Incluye algunos medicamentos comunes y una planta medicinal (Hierba de San Juan) que pueden producir interacciones graves.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Efavirenz Dosa puede interactuar con otros medicamentos. Como consecuencia, la cantidad de Efavirenz Dosa o de otros medicamentos en su sangre puede estar afectada. Esto puede impedir que los medicamentos actúen adecuadamente, o hacer que alguno de sus efectos adversos empeore. En algunos casos, su médico puede necesitar ajustar su dosis o comprobar sus niveles en sangre.

Es importante informar a su médico si está tomando alguno de los siguientes:

- > **Otros medicamentos utilizados para la infección por HIV:**
 - inhibidores de la proteasa: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir potenciado con ritonavir, saquinavir o fosamprenavir/saquinavir. Su médico puede considerar darle un medicamento alternativo o cambiar la dosis de los inhibidores de la proteasa.
 - maraviroc un medicamento que contiene una combinación de efavirenz, emtricitabina y tenofovir.Efavirenz Dosa no debe tomarse con con esta última combinación a no ser que se lo recomiende su médico puesto que contiene efavirenz, el principio activo de Efavirenz Dosa.
- > **Medicamentos utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C:**
Boceprevir telaprevir.
- > **Medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas, incluyendo complejos para tratar la tuberculosis y la infección por Mycobacterium avium relacionada con SIDA:** claritromicina, rifabutina, rifampicina. Su médico puede considerar un

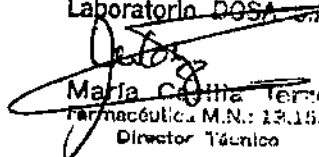
Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica C.A.N.: 13.153
Directora Técnica

cambio de dosis o darle un antibiótico alternativo. Además puede recetarle una dosis más alta de Efavirenz Dosa.

- **Medicamentos utilizados para tratar infecciones por hongos (antifúngicos):**
voriconazol. Efavirenz Dosa puede disminuir la cantidad de voriconazol en su sangre y voriconazol puede aumentar la cantidad de Efavirenz Dosa en su sangre en su sangre. Si usted toma estos dos medicamentos juntos, la dosis de voriconazol debe aumentarse y la dosis de efavirenz debe reducirse. Debe comprobarlo con su médico primero.
 - itraconazol. Efavirenz Dosa puede disminuir la cantidad de itraconazol en su sangre.
 - posaconazol. Efavirenz Dosa puede disminuir la cantidad de posaconazol en su sangre.
- **Medicamentos utilizados para tratar convulsiones (anticonvulsivantes):**
carbamazepina, fenitoína, fenobarbital. Efavirenz Dosa puede disminuir o aumentar la cantidad de anticonvulsivante en su sangre. Carbamazepina puede hacer que sea menos probable que Efavirenz Dosa actúe. Su médico puede considerar darle otro anticonvulsivante.
- **Medicamentos utilizados para disminuir la grasa en sangre (también llamados estatinas):** atorvastatina, pravastatina, simvastatina. Efavirenz Dosa puede reducir la cantidad de estatinas en su sangre. Su médico comprobará sus niveles de colesterol y considerará cambiar la dosis de su estatina si fuese necesario.
- **Metadona** (un medicamento utilizado para tratar la adicción a los opiáceos): puede que su médico necesite cambiar su dosis de metadona.
- **Sertralina** (un medicamento utilizado para tratar la depresión): puede que su médico necesite cambiar su dosis de sertralina.
- **Bupropión** (un medicamento utilizado para tratar la depresión o para ayudar a dejar de fumar): puede que su médico necesite cambiar su dosis de bupropión.
- **Diltiazem o medicamentos similares (llamados bloqueantes de los canales de calcio):** cuando comience el tratamiento con Efavirenz Dosa, su médico puede necesitar ajustar su dosis de bloqueante de los canales de calcio.
- **Inmunosupresores como ciclosporina, sirolimus o tacrolimus** (medicamentos utilizados para prevenir el rechazo en los trasplantes de órganos): cuando empiece o deje de tomar Efavirenz Dosa, su médico monitorizará cuidadosamente sus niveles plasmáticos de inmunosupresores y puede necesitar ajustar su dosis.
- **Anticonceptivos hormonales, como píldoras anticonceptivas, anticonceptivos inyectables (por ejemplo, Depo-Provera) o implantes anticonceptivos (por ejemplo,**

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico



Implanon): usted también debe utilizar un método anticonceptivo fiable (ver Embarazo y lactancia).EfavirenzDosa puede hacer que los anticonceptivos hormonales no actúen adecuadamente. Se han producido embarazos en mujeres que toman Efavirenz Dosa mientras utilizan un implante anticonceptivo, aunque no se ha establecido que el tratamiento con Efavirenz Dosa causase el fallo anticonceptivo.

- **Warfarina o acenocumarol** (medicamentos utilizados para reducir los coágulos de la sangre): puede que su médico necesite cambiar su dosis de warfarina o acenocumarol.

Toma de Efavirenz Dosa con alimentos y bebidas

Tomar Efavirenz Dosa con el estómago vacío puede reducir los efectos adversos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Las mujeres no deberán quedarse embarazadas durante el tratamiento con Efavirenz Dosa ni en las 12 semanas posteriores. Su médico podría pedir la realización de un test de embarazo, para asegurar que no está embarazada antes de comenzar el tratamiento con Efavirenz Dosa.

Si usted pudiera quedar embarazada mientras está en tratamiento con Efavirenz Dosa, necesita utilizar siempre un anticonceptivo de barrera fiable (por ejemplo, un preservativo) junto con otros métodos anticonceptivos, incluidos los orales (la píldora) u otros anticonceptivos hormonales (por ejemplo,implantes, inyecciones). Efavirenz puede permanecer en su sangre durante un tiempo después determinar el tratamiento. Por lo tanto, debe continuar utilizando métodos anticonceptivos alrededor de 12 semanas después de terminar el tratamiento con Efavirenz Dosa.

Informe inmediatamente a su médico si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Si lo está, solo deberá tomar Efavirenz Dosa en el caso de que tanto usted como su médico decidan que es claramente necesario. Pida consejo a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Se han observado malformaciones graves en fetos de animales y en recién nacidos cuyas madres fueron tratadas con efavirenz durante su embarazo. Si ha tomado Efavirenz Dosa durante su embarazo, sumédico podrá pedir análisis de sangre periódicamente y otras pruebas diagnósticas para monitorizar el desarrollo de su bebé.

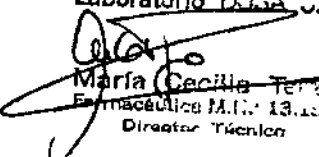
No debe dar el pecho a su hijo si está tomando Efavirenz Dosa.

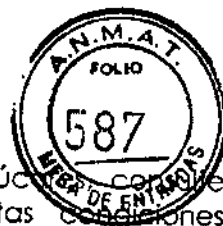
Conducción y uso de máquinas

Efavirenz Dosa contiene efavirenz y puede producir mareos, trastornos de la concentración y somnolencia.

Si nota estos síntomas, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

Efavirenz Dosa contiene 298.5 mg de lactosa por cada dosis diaria de 600 mg.

Laboratorio DSGA S.A.

 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.F. 13.12.3
 Director Técnico



Si su médico le ha dicho que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomarse este medicamento. Las personas con estas condiciones deben tomar solución oral de efavirenz, que no contiene lactosa.

3. Cómo tomar Efavirenz Dosa

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. Se recomienda que los comprimidos se ingieran enteros con agua. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Su médico le dará instrucciones para tomar la dosis adecuada.

- Efavirenz Dosa es para uso oral. Se recomienda tomar Efavirenz Dosa con el estómago vacío y preferiblemente antes de acostarse. Esto puede hacer que algunos efectos adversos (por ejemplo, mareos, somnolencia) causen menos problemas. Se define normalmente estómago vacío como 1 hora antes o 2 horas después de una comida.
- La dosis para adultos es de 600 mg una vez al día.
- Puede que sea necesario aumentar o disminuir la dosis de Efavirenz Dosa si usted está tomando también ciertos medicamentos (ver Toma de Efavirenz Dosa con otros medicamentos).
- Efavirenz Dosa debe tomarse todos los días.
- Efavirenz Dosa no debe utilizarse nunca como único medicamento para el tratamiento del HIV. Efavirenz Dosa debe tomarse siempre en combinación con otros medicamentos anti-VIH.

Uso en niños y adolescentes

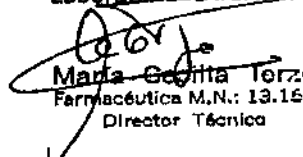
- La dosis para niños que pesen 40 kg o más es de 600 mg una vez al día.
- La dosis para niños que pesen menos de 40 kg se calcula en función del peso corporal, según se indica a continuación y debe administrarse una vez al día:

Peso Corporal Kg	Dosis de Stocrin (mg)
13 hasta < 15	200
15 hasta < 20	250
20 hasta < 25	300
25 hasta < 32,5	350
32,5 hasta < 40	400

Si toma más Efavirenz Dosa del que debe

Si toma demasiado Efavirenz Dosa, contacte con su médico o acuda al hospital más cercano. Mantenga el envase del medicamento junto a usted, así podrá describir fácilmente lo que ha tomado.

Laboratorio DOSA S.A.


 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N.: 13.163
 Director Técnica

Si olvidó tomar Efavirenz Dosa

Procure no saltarse ninguna dosis. **Si lo hace**, tome la siguiente dosis lo antes posible, pero no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si necesita ayuda para programar mejor las horas a las que tomar el medicamento, consulte con su médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Efavirenz Dosa

Cuando empiece a acabarse su envase de Efavirenz Dosa, solicite más a su médico o farmacéutico. Esto es sumamente importante porque la cantidad de virus puede empezar a aumentar si deja de tomar el medicamento, aunque solo sea por un breve espacio de tiempo.

Si esto ocurre, puede que el virus sea más difícil de tratar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Cuando se está tratando la infección por HIV, no siempre es posible decir cuales de los efectos secundarios no deseados han sido producidos por Efavirenz Dosa o por otros medicamentos que está tomando al mismo tiempo o por la enfermedad del HIV en sí misma.

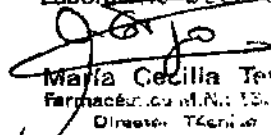
Los efectos no deseados más relevantes comunicados de la utilización de Efavirenz Dosa junto con otros medicamentos antiHIV son erupción cutánea y síntomas del sistema nervioso.

Si presenta una erupción debe consultar a su médico, ya que algunas erupciones pueden ser graves; no obstante, la mayoría de los casos de erupción desaparecen sin necesidad de cambiar el tratamiento con Efavirenz Dosa.

Los casos de erupción fueron más frecuentes entre niños que entre adultos tratados con Efavirenz Dosa.

Los síntomas del sistema nervioso suelen producirse al inicio del tratamiento, pero generalmente disminuyen durante las primeras semanas. En un ensayo, los síntomas del sistema nervioso se produjeron frecuentemente durante las primeras 1-3 horas después de tomar una dosis. Si estos síntomas le afectan, puede que su médico le sugiera que tome Efavirenz Dosa a la hora de acostarse y con el estómago vacío. Algunos pacientes presentan síntomas más graves que pueden afectar al humor o la capacidad de pensamiento.

Laboratorio ~~de~~



María Cecilia Terno
Farmacéutica del No. 130003
Dirección Técnica



De hecho, algunos pacientes se han suicidado. Estos problemas suelen ocurrir a menudo en pacientes que tienen antecedentes de enfermedad mental. Informe inmediatamente a su médico si presenta estos síntomas o cualquier efecto secundario mientras esté tomando Efavirenz Dosa.

Informe a su médico si nota alguno de estos efectos adversos:

Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)

- erupción cutánea

Frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

- Sueños anormales, trastornos de la concentración, mareos, dolores de cabeza, dificultad para dormir, somnolencia, problemas de coordinación o equilibrio
- Dolor de estómago, diarrea, náuseas, vómitos.
- Picor
- Fatiga
- Sensación de preocupación, depresión

Los análisis pueden mostrar:

- Aumento de las enzimas hepáticas en la sangre
- Aumento de los triglicéridos (ácidos grasos) en la sangre

Poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

- Nerviosismo, amnesia, confusión, convulsiones, pensamientos anormales
- Visión borrosa
- Vértigo
- Dolor abdominal (de estómago) causado por inflamación del páncreas
- reacción alérgica (hipersensibilidad) que puede producir reacciones cutáneas graves (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson) piel y ojos amarillentos, picor o dolor abdominal (de estómago) causado por inflamación del hígado.
- aumento de las mamas en los hombres
- comportamiento colérico, cambios de humor, ver y oír cosas que realmente no existen (alucinaciones), manía (trastorno mental caracterizado por exceso de actividad, euforia o irritabilidad), paranoia, ideas suicidas
- sibilancias (sonido agudo y silbante al respirar), zumbidos u otro ruido continuo en los oídos
- temblor (sacudidas)
- rubor

Los análisis pueden mostrar:

- aumento del colesterol en la sangre

Laboratorio DASA S.A.

María Cecilia Torres
 Farmacéutica M.H. 13.203
 Directora Técnica

1305



Raros (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

- erupción pruriginosa causada por una reacción a la luz solar
- Fallo hepático, que en algunos casos puede provocar la muerte o el trasplante hepático.
- En la mayoría de los casos se produjo en pacientes que ya habían tenido enfermedad hepática pero hay algunas comunicaciones en pacientes sin enfermedad hepática existente.

El tratamiento antirretroviral combinado puede cambiar la forma de su cuerpo debido a cambios en la distribución de la grasa corporal. Usted puede perder grasa de las piernas, brazos y cara, aumentar la grasa en el abdomen (barriga) y en otros órganos internos, aumentar el tamaño de las mamas y bultos de grasa en la parte posterior del cuello ("joroba de búfalo"). Todavía se desconoce la causa de estas alteraciones y los efectos a largo plazo sobre la salud.

El tratamiento antirretroviral combinado también puede causar aumento del ácido láctico y del azúcar en la sangre, aumento de los niveles de grasa en sangre (hiperlipemia) y resistencia a la insulina. Su médico comprobará estos cambios.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Efavirenz Dosa

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que figura en el estuche.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita.

De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e Información adicional

Laboratorio DCS

Maria Cecilia Torres
Farmacéutica C.N.: 13.1.3
Procesos 15/01/00

1305



Composición de Efavirenz Dosa

- Cada comprimido recubierto de Efavirenz Dosa contiene 600 mg del principio activo efavirenz.
- Los demás componentes del núcleo de comprimido son: Lactosa monohidrato, ceculosa microcristalina pH 102, Croscaramelosa sodica, Lauril sulfato de sodio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Estearato de magnesio.
- La cubierta peculiar contiene: Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol 6000, Dióxido de titanio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Efavirenz Dosa comprimidos recubiertos con película se suministra en blister x 10 comprimidos recubiertos, en envase que contienen 30 comprimidos recubiertos.

Conservar a temperatura ambiente (Menor a 25°C), en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS'

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

"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 0800-333-1234

Certificado N° En trámite.

Elaborado en:

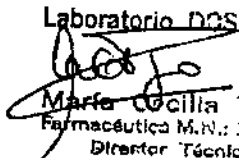
Virgilio 844 (C1427BQP) Ciudad de Buenos Aires

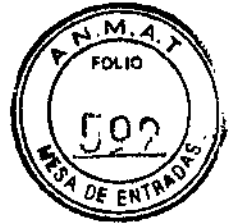
Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A.- Girardot 1369 - (C1427AKC) Ciudad de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico



1305

Raros (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

- erupción pruriginosa causada por una reacción a la luz solar
- Fallo hepático, que en algunos casos puede provocar la muerte o el trasplante hepático.
- En la mayoría de los casos se produjo en pacientes que ya habían tenido enfermedad hepática pero hay algunas comunicaciones en pacientes sin enfermedad hepática existente.

El tratamiento antirretroviral combinado puede cambiar la forma de su cuerpo debido a cambios en la distribución de la grasa corporal.

Usted puede perder grasa de las piernas, brazos y cara, aumentar la grasa en el abdomen (barriga) y en otros órganos internos, aumentar el tamaño de las mamas y bultos de grasa en la parte posterior del cuello ("joroba de búfalo"). Todavía se desconoce la causa de estas alteraciones y los efectos a largo plazo sobre la salud.

El tratamiento antirretroviral combinado también puede causar aumento del ácido láctico y del azúcar en la sangre, aumento de los niveles de grasa en sangre (hiperlipemia) y resistencia a la insulina. Su médico comprobará estos cambios.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Efavirenz Dosa


Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que figura en el estuche.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita.

De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Laboratorio DQ...


María Cecilia Terro
Farmacéutica, C.N.: 13.1.03
Directora Técnica

17/5/03



Raros (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

- erupción pruriginosa causada por una reacción a la luz solar
- Fallo hepático, que en algunos casos puede provocar la muerte o el trasplante hepático.
- En la mayoría de los casos se produjo en pacientes que ya habían tenido enfermedad hepática pero hay algunas comunicaciones en pacientes sin enfermedad hepática existente.

El tratamiento antirretroviral combinado puede cambiar la forma de su cuerpo debido a cambios en la distribución de la grasa corporal. Usted puede perder grasa de las piernas, brazos y cara, aumentar la grasa en el abdomen (barriga) y en otros órganos internos, aumentar el tamaño de las mamas y bultos de grasa en la parte posterior del cuello ("toroba de búfalo"). Todavía se desconoce la causa de estas alteraciones y los efectos a largo plazo sobre la salud.

El tratamiento antirretroviral combinado también puede causar aumento del ácido láctico y del azúcar en la sangre, aumento de los niveles de grasa en sangre (hiperlipemia) y resistencia a la insulina. Su médico comprobará estos cambios.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Efavirenz Dosa

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que figura en el estuche.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita.

De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Laboratorio ~~Dis...~~

María Cecilia Terro
Farmacéutica S.A. S. 13.143
Directora Técnica

1305



6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Efavirenz Dosa

- Cada comprimido recubierto de Efavirenz Dosa contiene 600 mg del principio activo efavirenz.
- Los demás componentes del núcleo de comprimido son: Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina pH 102, Croscaramelosa sodica, Lauril sulfato de sodio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Estearato de magnesio.
- La cubierta peculiar contiene: Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol 6000, Dioxido de titanio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Efavirenz Dosa comprimidos recubiertos con película se suministra en blister x 10 comprimidos recubiertos, en envase que contienen 30 comprimidos recubiertos.

Conservar a temperatura ambiente (Menor a 25°C), en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS'

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

"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 0800-333-1234

Certificado N° En trámite.

Elaborado en:

Virgilio 844 (C1427BQP) Ciudad de Buenos Aires

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A.- Girardot 1369 - (C1427AKC) Ciudad de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.

María C. Terzo
Farmacéutica
Directora Técnica



"2014 - Año de homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-006482-04-0

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1305, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. §, por LABORATORIO DOSA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial EFAVIRENZ DOSA

Nombre/s genérico/s EFAVIRENZ

Lugar/es de elaboración: VIRGILIO 844/56 CABA – GIRARDOT 1369 CABA.

Industria: ARGENTINA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



"2014 - Año de homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: EFAVIRENZ DOSA.

Clasificación ATC: J05A.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO, EN COMBINACION CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES, PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR HIV-1.

Concentración/es: 600.0 MG de EFAVIRENZ.

Fórmula por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: EFAVIRENZ 600.0 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 25 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.0 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 57.5 MG, CROSCARMELOSA SODICA 48.0 MG, POLIETILENGLICOL 6000 3.00 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 298.5 MG, LAURIL SULFATO DE SODIO 40.0 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 150.0 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC

Presentación: ENVASE POR 30, 500 Y 1000, LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO



"2014 - Año de homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

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

Contenido por unidad de venta: ENVASES QUE CONTIENEN 30, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS SIENDO ESTAS DOS ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL AL ABRIGO DE LA LUZ.; hasta: 25 °C..

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO DOSA S.A. el Certificado N° **57370**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **21 FEB 2014** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

1305

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.