



"2015 – Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° **761**

BUENOS AIRES, **24 FEB 2015**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013074-14-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada STOCRIN / EFAVIRENZ, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, EFAVIRENZ 50 mg – 100 mg – 200 mg – 300 mg – 600 mg, aprobada por Certificado N° 47.447.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

DISPOSICIÓN Nº **1761**

Que a fojas 439 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada STOCRIN / EFAVIRENZ, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, EFAVIRENZ 50 mg - 100 mg - 200 mg - 300 mg - 600 mg, aprobada por Certificado Nº 47.447 y Disposición Nº 5901/98, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., cuyos textos constan de fojas 316 a 411, para los prospectos y de fojas 412 a 438, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5901/98 los prospectos autorizados por las fojas 316 a 347 y la información para el paciente autorizada por las fojas 412 a 420, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N°

1761

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.447 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.


ARTICULO 4°. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-013074-14-7

DISPOSICIÓN N°

Jfs

1761


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **1761** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.447 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: STOCRIN / EFAVIRENZ, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, EFAVIRENZ 50 mg - 100 mg - 200 mg - 300 mg - 600 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5901/98.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009287-98-9.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 7718/11.	Prospectos de fs. 316 a 411, corresponde desglosar de fs. 316 a 347. Información para el paciente de fs. 412 a 438, corresponde desglosar de fs. 412 a 420.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2015 -- Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., Titular del Certificado de Autorización N° 47.447 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... **24 FEB 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-013074-14-7

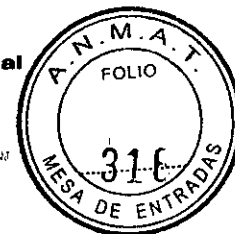
DISPOSICIÓN N°

1761

Jfs


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.





INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

STOCRIN®

Efavirenz

50 mg, 100 mg y 200 mg - Cápsulas

300 mg y 600 mg - Comprimidos

Vía oral

24 FEB 2015

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA:

STOCRIN 50 mg:

Cada cápsula contiene: **Efavirenz 50 mg***. Excipientes: Almidón glicolato sódico 45 mg; Laurilsulfato de sodio 2,50 mg; Lactosa monohidrato 28,50 mg**; Estearato de magnesio 2,0 mg; Cápsula de gelatina N° 4.

STOCRIN 100 mg:

Cada cápsula contiene: **Efavirenz 100 mg***. Excipientes: Almidón glicolato sódico 90 mg; Laurilsulfato de sodio 2,50 mg; Lactosa monohidrato 57,0**; Estearato de magnesio 4,0; Cápsula de gelatina N° 2.

STOCRIN 200 mg:

Cada cápsula contiene: **Efavirenz 200 mg***. Excipientes: Almidón glicolato sódico 180 mg; Laurilsulfato de sodio 10,0 mg; Lactosa monohidrato 114,0 mg**; Estearato de magnesio 8,0 mg; Cápsula de gelatina N° 0.

(*) El peso se ajusta de acuerdo a la potencia del Efavirenz.

(**) El peso se ajusta para mantener el peso de llenado de la cápsula.

STOCRIN 300 mg

Cada comprimido contiene: **Efavirenz 300 mg**. Excipientes: Croscarmelosa sódica NF 24,0 mg; Celulosa microcristalina 120,0 mg; Laurilsulfato de sodio 6,0 mg; Hidroxipropilcelulosa 19,2 mg; Lactosa monohidrato 124,8 mg; Estearato de magnesio 6,0 mg; OPADRY blanco 18,0 mg; Opadry claro 3,0 mg; Cera carnauba 0,06 mg; Tinta púrpura 0,03 mg.

Merc Sharp & Dohme (Argentina) S.A.
José Nefone
Asesorado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Durio Goldento
D.B.F. FOLIO TECNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436



1761C

Confidencial



STOCRIN 600 mg

Cada comprimido contiene: **Efavirenz 600 mg**. Excipientes: Croscarmelosa sódica NF 48 mg; Celulosa microcristalina 240 mg; Laurilsulfato de sodio 12 mg; Hidroxipropilcelulosa 38,4 mg; Lactosa monohidrato 249,6 mg; Estearato de magnesio 12 mg; OPADRY® amarillo 24 mg; Cera carnauba 0,12 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

STOCRIN es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

Según Código ATC - se clasifica como: J05A G03 - Antivirales para empleo sistémico, no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa.

INDICACIONES

STOCRIN está indicado para el tratamiento antiviral combinado de adultos, adolescentes y niños a partir de 3 años, infectados con el VIH-1.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Acción farmacológica: El efavirenz es un INNTI de VIH-1. El 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 , γ ó 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 (PBMCs) 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 ó 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. Las sustituciones puntuales que produjeron una resistencia mayor frente a efavirenz en el cultivo celular corresponden a un cambio de leucina por isoleucina en la posición 100 (L100I, resistencia

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc.
José Nerone
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián D. Fr. Goldenbu.
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15438

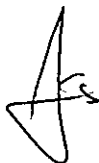
de 17 a 22 veces) y de lisina por asparagina en la posición 103 (K103N, resistencia de 18 a 33 veces). Se observó una pérdida de susceptibilidad superior a 100 veces frente a variantes de VIH que expresaban K103N además de otras sustituciones de aminoácidos en TR.


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 ó 225 de TR, pero con frecuencias más bajas y, a menudo, sólo en combinación con K103N. El patrón de las sustituciones de 23 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.

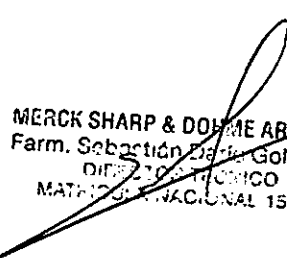
Resistencia cruzada con otros agentes antivirales: en cultivos celulares, los perfiles de resistencia cruzada para efavirenz, nevirapina y delavirdina demostraron que la sustitución de K103N confiere pérdida de susceptibilidad a los tres INNTIs. Dos de los tres aislados clínicos resistentes a delavirdina 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 INNTIs. Trece de los aislados anteriormente caracterizados como resistentes a efavirenz resultaron también resistentes a nevirapina y delavirdina. Cinco de estos aislados resistentes a INNTIs 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 IPs es bajo debido a la implicación de diferentes enzimas. El potencial de resistencia cruzada entre efavirenz e INTIs es bajo debido a los diferentes sitios de unión sobre el objetivo y al mecanismo de acción.




Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoederado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Berra Goldentul
DIRECCIÓN TÉCNICA
MATRÍCULA NACIONAL 15436

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 enzimas P450 y, por lo tanto, produce la inducción de su propio metabolismo. En voluntarios no infectados, la administración de dosis múltiples de 200 - 400 mg al día durante 10 días produjeron una acumulación del medicamento inferior a la prevista (22 - 42%) y una vida media más corta de 40-55 horas (vida media de dosis única 52-76 horas). Se espera que el grado de inducción de la CYP3A4 sea similar entre una dosis de 400 mg y 600 mg de efavirenz basado en los estudios de interacción farmacocinética en los cuales dosis diarias de 400 mg o 600 mg de efavirenz en combinación con indinavir no parecieron causar una reducción adicional en el AUC de indinavir comparado con una dosis de 200 mg de efavirenz.

Eliminación: efavirenz posee una vida media relativamente larga de 52 a 76 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.

Farmacocinética pediátrica: los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario para efavirenz cápsulas en pacientes pediátricos se predijeron en base a un modelo farmacocinético poblacional el cual se resume en la tabla 2.



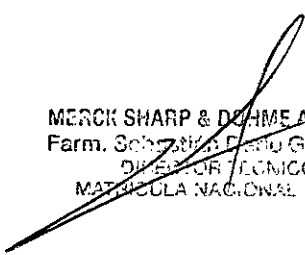
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Berrode
Atoderado
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Schottlin, Paso Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de efavirenz en pacientes pediátricos*

Peso corporal	Dosis	AUC(0-24) Medio $\mu\text{M}\cdot\text{h}$	C_{max} Medio $\mu\text{g}/\text{mL}$	C_{min} Medio $\mu\text{g}/\text{mL}$
3.5-5 kg	100 mg	220.52	5.81	2.43
5-7.5 kg	150 mg	262.62	7.07	2.71
7.5-10 kg	200 mg	284.28	7.75	2.87
10-15 kg	200 mg	238.14	6.54	2.32
15-20 kg	250 mg	233.98	6.47	2.3
20-25 kg	300 mg	257.56	7.04	2.55
25-32.5 kg	350 mg	262.37	7.12	2.68
32.5-40 kg	400 mg	259.79	6.96	2.69
>40 kg	600 mg	254.78	6.57	2.82

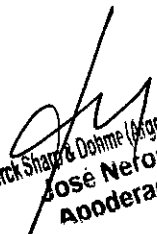
*Dosis para pacientes con un peso < 13 kg es únicamente a fin informativo.

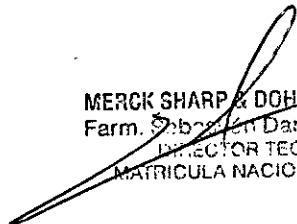
Uso geriátrico: los estudios clínicos con STOCRIN no incluyeron suficiente número de sujetos de 65 años o mayores para determinar si responden de manera diferente a los sujetos jóvenes.

Sexo y raza. la farmacocinética de efavirenz parece ser similar entre hombre y mujeres y entre los grupos raciales estudiados.

Insuficiencia hepática: en el único paciente estudiado que padecía insuficiencia hepática grave (Child Pugh Grado C), la vida media de este fármaco fue el doble, lo que indica que potencialmente podría acumularse en mayor grado. Un estudio de dosis múltiples no mostró un efecto significativo en la farmacocinética de Efavirenz en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh Grado A) comparado con el grupo control. No hay suficientes datos para determinar cómo se ve afectada la farmacocinética de Efavirenz en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (Child Pugh Grado B o C).

Insuficiencia renal: la farmacocinética de efavirenz no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal, de todos modos, menos del 1% del efavirenz es excretado sin modificar por orina, por lo que el impacto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de efavirenz debe ser mínima.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
ApoDERADO 6


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Darío Goldentú
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436





POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Se recomienda tomar STOCRIN con el estómago vacío y preferentemente a la hora de dormir. Las concentraciones incrementadas de efavirenz observadas luego de la administración de STOCRIN® con alimentos pueden conducir a un incremento en la frecuencia de reacciones adversas.

A fin de mejorar la tolerabilidad de los efectos secundarios del sistema nervioso, se recomienda la toma antes de acostarse durante las primeras dos a cuatro semanas de tratamiento y en pacientes que continúen experimentando dichos síntomas (ver REACCIONES ADVERSAS).

Tratamiento Antirretroviral Concomitante: STOCRIN debe ser administrado en combinación con otras medicaciones antirretrovirales (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Adolescentes y niños (de 3 a 17 años): La dosis de STOCRIN recomendada en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o con INTR para pacientes de 3 a 17 años de edad, se encuentra descripta en la Tabla 1. Las cápsulas o comprimidos de STOCRIN sólo deben ser administrados a niños que sean capaces de tragarlos en forma confiable.

STOCRIN no fue estudiado en niños de menos de 3 años de edad, o con un peso inferior a los 13 kilogramos.

Tabla 1: Dosis pediátrica para administrar una vez por día

Peso Corporal Kg	STOCRIN Dosis (mg)
13 a <15	200
15 a <20	250
20 a <25	300
25 a <32,5	350
32,5 a <40	400
≥40	600

Merk Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Aprobado 7

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. San Esteban Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

Ajuste de la dosis: si STOCRIN se administra de forma concomitante con voriconazol, la dosis de mantenimiento de voriconazol debe aumentarse a 400 mg cada 12 horas y la dosis de STOCRIN debe reducirse en un 50 %, por ejemplo a 300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol finalice, la dosis inicial de efavirenz podría reestablecerse.

Si STOCRIN se coadministra con rifampicina, un aumento en la dosis de STOCRIN a 800 mg/día podría ser considerado.

Alteración renal: no se ha estudiado la farmacocinética de efavirenz en pacientes que padecen insuficiencia renal; sin embargo, menos del 1% de la dosis de efavirenz se excreta inalterada en la orina, por lo que el impacto de las alteraciones renales sobre la eliminación de efavirenz debería ser mínimo.

Alteración hepática: los pacientes con insuficiencia hepática de leve pueden ser tratados con la dosis de efavirenz recomendada normalmente. Estos pacientes deben monitorizarse adecuadamente para controlar la aparición de reacciones adversas dosis-dependientes, especialmente síntomas del sistema nervioso.


CONTRAINDICACIONES

STOCRIN está contraindicado en aquellos pacientes que muestren una hipersensibilidad clínicamente significativa a cualquiera de sus componentes.

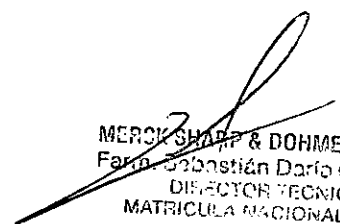
Efavirenz no debe administrarse a pacientes con alteraciones hepáticas graves (Child Pugh Grado C) (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

STOCRIN no debe ser administrado en forma concurrente con terfenadina, astemizol, cisapride, midazolam, triazolam, pimozida, bupropión o derivados del ergot, porque la competencia por la CYP3A4 por parte de efavirenz puede provocar la inhibición del metabolismo de dichos medicamentos y crear la posibilidad de reacciones adversas graves y/o con peligro de vida (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 los efectos clínicos de efavirenz. Esto se debe a una inducción del CYP3A4 resultando en una pérdida del efecto terapéutico y dando lugar al desarrollo de resistencia.



Merk Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone &
Asesorado



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Firma: Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

STOCRIN no debe ser utilizado como agente único para tratar el VIH ni debe agregarse como agente único a un régimen que haya fracasado.

Cuando se prescriba medicamentos en forma concomitante con STOCRIN, el médico deberá referirse al prospecto del fabricante del producto correspondiente.

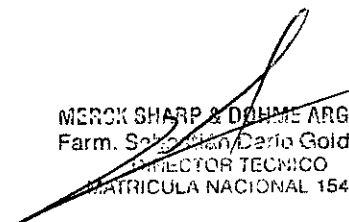
Si se interrumpiera cualquier medicación antirretroviral en un régimen de combinación debido a una sospecha de intolerancia, se deberá considerar seriamente la discontinuación simultánea de todas las medicaciones antirretrovirales. Dichas medicaciones deberán reiniciarse al mismo tiempo luego de resueltos los síntomas de intolerancia. No se recomienda ni la monoterapia intermitente, ni la reintroducción secuencial de los agentes antirretrovirales, debido a un aumento del potencial de selección de virus mutantes resistentes a la droga.

La co-administración de STOCRIN con productos que contienen efavirenz no está recomendada. En animales tratados con efavirenz se observaron malformaciones en los fetos (ver EMBARAZO); por lo tanto en aquellas mujeres que reciban STOCRIN se deberá evitar el embarazo. Se debe utilizar siempre la anticoncepción por barrera en combinación con otros métodos anticonceptivos (por ejemplo anticonceptivos orales u otros anticonceptivos hormonales) (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Erupción Cutánea: en los estudios clínicos realizados con STOCRIN, se informó acerca de erupción cutánea leve a moderada, la cual comúnmente se resolvió durante el tratamiento continuado. La administración de antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados puede mejorar la tolerabilidad y acelerar la resolución de la erupción. Menos de 1% de los pacientes tratados con STOCRIN informaron acerca de erupción cutánea severa asociada con ampollas, descamación húmeda o ulceración. La incidencia de eritema multiforme o de Síndrome de Stevens-Johnson fue del 0,14%. En pacientes que desarrollen erupción cutánea severa asociada con ampollas, descamado, compromiso de las mucosas o fiebre, STOCRIN debe ser discontinuado. Efavirenz no está recomendado en pacientes que presentan una reacción cutánea riesgosa para su vida (ejemplo: Síndrome de Stevens-Johnson).



Merk Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Aprobado



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Selección/Carlo Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Si se discontinúa la terapia con STOCRIN, también se deberá considerar la interrupción de la terapia con otros agentes antirretrovirales a fin de evitar el desarrollo de virus resistentes a las drogas (ver REACCIONES ADVERSAS).

Se informó acerca de erupción cutánea en 26 de 57 niños (46 %) en tratados con STOCRIN. La erupción cutánea resultó ser severa en 3 de los pacientes (5%). Previo a iniciar el tratamiento con STOCRIN en niños, se puede considerar la profilaxis con antihistamínicos apropiados.

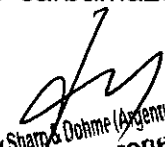
Síntomas Psiquiátricos: se reportaron reacciones adversas psiquiátricas en pacientes tratados con efavirenz. Los pacientes con historia de desórdenes psiquiátricos parecen estar expuestos a un mayor riesgo de estas reacciones adversas serias. También han habido reportes ocasionales de post-marketing de muertes por suicidio, de estado alucinatorio y comportamientos símil psicótico, aunque no se puede determinar una relación causal con el uso de efavirenz a partir de estos reportes. Los pacientes deben ser advertidos para que se contacten con el médico si experimentan estos síntomas para evaluar la posibilidad de que estos síntomas estén relacionados con el uso del efavirenz, y de ser así, para determinar si los riesgos de la continuación del uso supera el beneficio (ver REACCIONES ADVERSAS).

Síntomas del sistema nervioso: se reportaron frecuentemente los siguientes efectos no deseados en pacientes que recibieron 600 mg diarios en estudios clínicos: síntomas incluyendo, pero no limitados a: mareo, insomnio, somnolencia, trastorno de la concentración y sueños anormales (ver REACCIONES ADVERSAS).

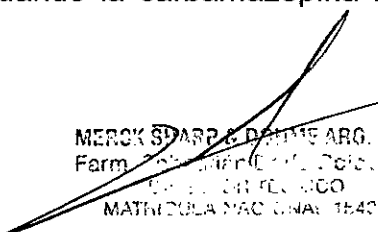
Los síntomas del sistema nervioso, usualmente comienzan durante los primeros dos días de tratamiento y generalmente se resuelven luego de las primeras 2 a 4 semanas. Se debe informar a los pacientes que si ocurren, estos síntomas comunes, muy probablemente se resuelvan con el tratamiento continuado y no son predictivos de la aparición subsecuente de ninguno de los síntomas psiquiátricos menos comunes.

Convulsiones: las convulsiones han sido raramente observadas en pacientes adultos y pediátricos que reciben efavirenz, generalmente en presencia de un historial médico conocido de convulsiones. Los pacientes que reciben concomitantemente anticonvulsivantes metabolizados primariamente por el hígado, como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, pueden requerir monitoreos periódicos de los niveles plasmáticos. En un estudio de interacciones de droga, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina disminuyeron cuando la carbamazepina fue co-




Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Anderado

10


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. S.A. S.R.L. (C.A.B. S.R.L.)
CALLE 1418 RECORDO
MATRÍCULA PROF. Nº 15400

administrada con efavirenz (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). Se debe tener precaución en cualquier paciente con historial de convulsiones.

Alteraciones hepáticas: algunas notificaciones post-comercialización de fallo hepático ocurrieron en pacientes que no tenían enfermedad hepática pre-existente 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.

Se recomienda el monitoreo de las enzimas hepáticas en pacientes con historia conocida o que se sospeche de una infección por Hepatitis B o C y en pacientes tratados con otros medicamentos que produzcan toxicidad hepática.

En pacientes que presenten una elevación persistente de las transaminasas séricas mayor a 5 veces el límite superior normal, deberá evaluarse la continuación de la terapia con STOCRIN en relación al riesgo desconocido de presentar toxicidad hepática significativa.

Efecto de los alimentos: la administración de STOCRIN con alimentos puede incrementar las concentraciones de efavirenz observadas y pueden conducir a un incremento en la frecuencia de reacciones adversas. La toma de STOCRIN con el estómago vacío y preferentemente a la hora de dormir, puede ser considerada.

Síndrome de reconstitución inmunológica: Se ha reportado un síndrome de reconstitución inmunológica en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluyendo STOCRIN. Durante la fase inicial del tratamiento, un paciente cuyo sistema inmunológico responda a la terapia antirretroviral combinada, puede presentar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas subclínicas o residuales, que pueden requerir evaluación y tratamiento adicionales. 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 han reportado desórdenes autoinmunes como la enfermedad de Graves durante la reconstitución inmune; de todas maneras, el tiempo de inicio es más variable pudiendo ocurrir algunos meses luego de comenzar el tratamiento.

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



Merc & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Amoderado

MERC & DOHME APO. INC
Farm. Sebastián Darío Bolduc
DIRECCION TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15423

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 IPs y entre lipoatrofia y el tratamiento con INTIs. Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores dependientes del individuo como la edad avanzada y con factores dependientes del fármaco como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y con 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 ayuno. 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 (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Poblaciones Especiales:

Enfermedad hepática: Efavirenz no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa debido a que la información disponible es insuficiente para determinar si es necesario un ajuste de dosis.

Debido al extenso metabolismo de efavirenz mediado por el citocromo P450 y que la experiencia clínica en pacientes con enfermedad hepática crónica es limitada, se recomienda precaución en la administración de efavirenz a pacientes con enfermedad 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. Efavirenz está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con terapias antirretrovirales combinadas presentan un riesgo mayor de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.



Merc Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Moderado

~~MERC SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Schering-Plough Golden,
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436~~



Los pacientes con alteración hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, presentan una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deben monitorizarse según la práctica estándar. Si hay evidencia de empeoramiento de la alteración hepática o elevaciones persistentes de las transaminasas séricas que superen en más de 5 veces el límite superior del rango normal, es necesario evaluar el beneficio de la continuación del tratamiento con efavirenz frente a los riesgos potenciales de toxicidad hepática significativa. En estos pacientes, se debe considerar la interrupción del tratamiento.

En pacientes tratados con otros medicamentos asociados con toxicidad hepática, también se recomienda la monitorización de las enzimas hepáticas. En el caso de recibir un tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, se debe consultar también la información relacionada con esos medicamentos.

Algunos casos de falla hepática reportados en el período postcomercialización ocurrieron en pacientes sin una enfermedad hepática preexistente o presencia de factores de riesgo identificables. Debe considerarse un monitoreo de las enzimas hepáticas incluso en pacientes que no padezcan una disfunción hepática preexistente o que presenten otros factores de riesgo.

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.

Embarazo: El embarazo deber ser evitado en mujeres tratadas con efavirenz. Una barrera anticonceptiva debería ser siempre usada en combinación con otros métodos de anticoncepción (por ejemplo, anticonceptivos orales u hormonales de otro tipo). Debido a la larga vida media de efavirenz, el uso de medidas anticonceptivas adecuadas es recomendado luego de 12 semanas posteriores a la discontinuación de STOCRIN. Las mujeres en edad fértil deberían realizarse un test de embarazo antes de iniciar la terapia con efavirenz. Efavirenz no debería ser usado durante el embarazo al menos que el beneficio potencial de la madre sea claramente mayor que el riesgo del feto y que no haya otra opción de tratamiento adecuada. Si una mujer toma efavirenz durante el primer trimestre de embarazo o queda embarazada mientras toma efavirenz, la misma debe ser informada del daño potencial al feto.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INT.
Farm. S. de la Av. Dr. Fu. Solari
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15405

Amprenavir: Cuando se administró amprenavir (1200 mg cada 12 horas) con efavirenz (600 mg una vez al día) en individuos infectados con VIH, se observaron disminuciones en la C_{max} de amprenavir (33%), AUC (24%) y C_{min} (43%). Aunque no se ha establecido el significado clínico de la disminución de las concentraciones de amprenavir, debe tenerse en cuenta la magnitud de la interacción farmacocinética observada cuando se elige un régimen que contenga ambas drogas, efavirenz y amprenavir.

Fosamprenavir cálcico: Para la administración concomitante con fosamprenavir y ritonavir, debe consultarse la información para prescribir de fosamprenavir cálcico.

Atazanavir: El Efavirenz disminuye la concentración de atazanavir. Consultar la información de prescripción para atazanavir en co-administración con efavirenz.

Nelfinavir: El AUC y C_{max} del nelfinavir (750 mg cada 8 horas) es incrementada en un 20 % y 21% respectivamente, cuando fue administrado a voluntarios no infectados con STOCRIN. La combinación es generalmente bien tolerada y no son necesarios ajustes de dosis cuando nelfinavir es administrado en combinación con STOCRIN.

Indinavir: Cuando se administró indinavir en una dosis incrementada (1000 mg cada 8 horas) concomitantemente con efavirenz (600 mg una vez al día) en voluntarios no infectados, el AUC y la C_{min} de indinavir disminuyeron en aproximadamente un 33-46% y 39-57% respectivamente, comparado a cuando indinavir fue administrado como droga única a la dosis estándar (800 mg cada 8 horas). Diferencias similares en el AUC y la C_{max} de indinavir se observaron también en individuos infectados con el HIV que recibieron indinavir (1000 mg cada 8 horas) concomitantemente con efavirenz (600 mg una vez al día) comparado a indinavir como droga única (800 mg cada 8 horas). Se desconoce la dosis óptima de indinavir, cuando se administra en combinación con efavirenz. Aumentar la dosis de indinavir a 1000 mg cada 8 horas no compensa el metabolismo aumentado de indinavir debido a efavirenz.

Cuando el efavirenz 600 mg una vez por día es administrado con indinavir/ritonavir 800/100 mg dos veces al día en voluntarios no infectados (n=14), el AUC, C_{max} y C_{min} se vieron disminuidos en aproximadamente 25%, 50% y 17% respectivamente, en comparación cuando el indinavir/ritonavir 800/100 mg fueron administrados dos veces al día sin efavirenz. La C_{min} media para indinavir (0.33 mg/L) cuando fue administrado con ritonavir y efavirenz fue mayor que la C_{min} media histórica (0.15 mg/L) cuando indinavir fue administrado solo a 800 mg cada 8 horas. La farmacocinética de



Mercor Sharp & Dohme Argentina S.A.
José Néron
Aprobado

MERCOR SHARP & DOHME ARG. INT
Farm. Sebastián Darío Goldano
DIRECCIÓN TÉCNICA
MATRÍCULA N.º 15278

Lopinavir/ritonavir cápsulas blandas o solución oral/Efavirenz: Hubo una reducción significativa en la C_{min} de lopinavir cuando la combinación lopinavir/ritonavir fue co-administrada con efavirenz comparado cuando la combinación lopinavir/ritonavir fue administrada sola. Se debe considerar un aumento de la dosis de lopinavir/ritonavir cápsulas o solución oral a 533/133 mg (cuatro cápsulas o 6.5 mL) dos veces al día tomada con comida cuando se use en combinación con efavirenz. Consulte el prospecto de lopinavir/ritonavir comprimidos como guía para la co-administración de esta formulación con efavirenz.

Lopinavir/ritonavir comprimidos: Cuando se administró lopinavir (400 mg dos veces al día)/ritonavir (100 mg dos veces al día) concomitantemente con STOCRIN® (600 mg una vez al día), las concentraciones de Lopinavir disminuyeron un 30-40%.

Cuando se administró lopinavir (500 mg dos veces al día)/ritonavir (125 mg dos veces al día) concomitantemente con STOCRIN® (600 mg una vez al día), las concentraciones de lopinavir fueron similares a lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día sin efavirenz.


Con efavirenz, debe considerarse un aumento del 33% en las dosis de las cápsulas blandas y la solución oral de lopinavir/ritonavir (4 cápsulas /~6.5 ml dos veces al día en lugar de 3 cápsulas /5 ml dos veces al día). Debe actuarse con precaución en el ajuste de dosis, puesto que puede ser insuficiente en algunos pacientes. La dosificación 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.

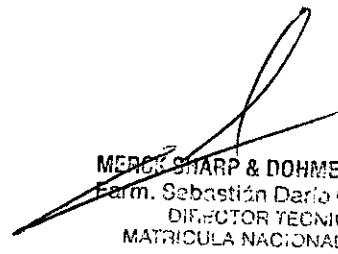
Maraviroc: Cuando se administró maraviroc (100 mg dos veces al día) concomitantemente con efavirenz (600 mg una vez al día) el AUC y la C_{max} del maraviroc disminuyeron 45% y 51%, respectivamente. Consultar la información para prescribir para maraviroc como guía de co-administración con STOCRIN.

Inhibidor de la integrasa

Raltegravir: Cuando se administró raltegravir (400 mg dosis única) concomitantemente con STOCRIN, el AUC, C_{min} y la C_{max} del raltegravir disminuyeron en 36%, 21 % y 36%, respectivamente por inducción UGT1A1. No es necesario realizar un ajuste de dosis para raltegravir.




Merck Sharp & Dohme (Argentina) Int.
José Verone
Aprobado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Inhibidores nucleósidos análogos de la transcriptasa reversa

Un estudio de interacción entre efavirenz y la combinación de zidovudina y lamivudina fue realizado en pacientes infectados con HIV. No se observaron interacciones farmacocinéticas de significancia clínica. Estudios droga-específicos no fueron realizados con STOCRIN y otros NRTIs. Interacciones clínicas significativas no deberían esperarse debido a que los NRTIs son metabolizados por una ruta diferente a la del efavirenz y debería ser poco probable la competencia por las mismas enzimas metabólicas y las vías de eliminación.

Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: no se han realizado estudios con STOCRIN en combinación con otros NNRTIs.

Inhibidores de la Proteasa del VHC

Boceprevir: Cuando efavirenz (600 mg una vez al día) fue administrado con boceprevir (800 mg tres veces al día), la concentración plasmática de boceprevir disminuyó (C_{min} ↓44%). El impacto clínico de esta observación no ha sido directamente evaluado.

Telaprevir: la administración concomitante de telaprevir y efavirenz resulta en una disminución en la exposición en estado estacionario a ambos fármacos.

Cuando telaprevir fue administrado en dosis de 1125 mg cada 8 horas junto con efavirenz 600 mg una vez al día, el AUC, C_{max} y C_{min} de telaprevir disminuyeron en un 18%, 14% y 25% en relación a dosis de telaprevir 750 mg cada 8 horas administradas solas. También la AUC, C_{max} y C_{min} de efavirenz disminuyeron en un 18%, 24% y 10%. Referirse a la información para prescripción de telaprevir como guía para su coadministración con STOCRIN.

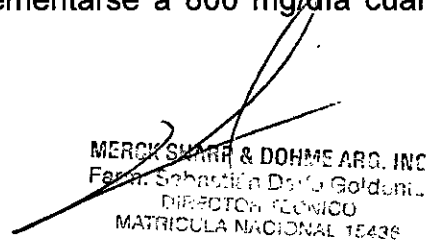
Simeprevir: la administración concomitante de simeprevir y efavirenz resulta en una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de simeprevir debido a una inducción del CYP3A4 por parte de efavirenz. Esta disminución puede producir una pérdida del efecto terapéutico de simeprevir. La coadministración de simeprevir con STOCRIN no está recomendada. Referirse a la información de prescripción de simeprevir para más información.

Agentes antimicrobianos

Rifampicina: La rifampicina redujo el AUC de efavirenz en un 26% y la C_{max} en un 20% en 12 voluntarios no infectados. La dosis de STOCRIN debe incrementarse a 800 mg/día cuando se



~~Marchese A. DOP (Argentina)~~
Jose Verone
Aprobado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Fern. Sebastián Delfo Goldoni
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

toma con rifampicina en pacientes que pesan ≥ 50 kg. No se recomienda ajustar la dosis de rifampicina cuando se la administra con STOCRIN. En un estudio en voluntarios no infectados, efavirenz indujo una reducción de la C_{max} y el AUC de rifabutina en un 32% y 38% respectivamente y aumentó el clearance de la rifabutina. Rifabutina no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de efavirenz. Estos datos sugieren que la dosis diaria de rifabutina debe ser aumentada en un 50% cuando se la administra con efavirenz y que la dosis de rifabutina puede duplicarse para los regímenes en los que la rifabutina se administre dos o tres veces por semana en combinación con efavirenz.

Antibióticos macrólidos

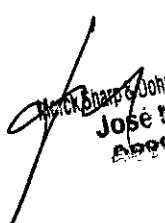
Azitromicina: la co-administración de una sola dosis de azitromicina y múltiples dosis de STOCRIN en voluntarios no infectados no resultó en ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa. No es necesario el ajuste de dosis cuando la azitromicina es administrada en combinación con STOCRIN.

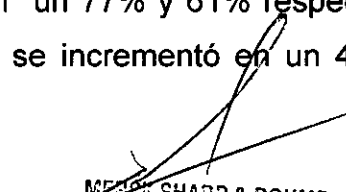
Claritromicina: La co-administración de 400 mg de STOCRIN una vez por día con claritromicina administrada a 500 mg cada 12 horas durante siete días, tuvo como resultado un efecto significativo de efavirenz sobre la farmacocinética de la claritromicina. El AUC y la C_{max} de la claritromicina disminuyeron 39% y 26%, respectivamente, mientras que el AUC y la C_{max} del hidroximetabolito de claritromicina se vieron incrementados en 34% y 49% respectivamente, cuando se utilizó en combinación con STOCRIN. Se desconoce la importancia clínica de estos cambios en los niveles plasmáticos de la claritromicina. En estudios realizados con voluntarios no infectados, el 46% desarrolló erupción cutánea mientras recibía STOCRIN concomitantemente con claritromicina. No se recomienda realizar ajustes de dosis de STOCRIN cuando se administre con claritromicina. Se deben considerar terapias alternativas a la claritromicina.

Agentes antifúngicos

Voriconazol: La co-administración de efavirenz (400 mg oralmente una vez al día) con voriconazol (200 mg oralmente cada 12 horas) en voluntarios no infectados resultó en dos rutas de interacción. El AUC en estado estable y C_{max} de voriconazol se redujeron un 77% y 61% respectivamente, mientras que el AUC estado estable y la C_{max} del efavirenz se incrementó en un 44% y 38%




Mack Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Aboderago


MACK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Daruj Goldento
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

respectivamente. La co-administración de dosis estándar de efavirenz y voriconazol está contraindicada.

Seguida a la co-administración de efavirenz (300 mg dos veces al día) con voriconazol (300 mg dos veces por día) en voluntarios no infectados, el AUC y la C_{max} disminuyeron un 55% y 36% respectivamente, comparados con voriconazol solo, 200 mg dos veces al día; el AUC de efavirenz fue equivalente, pero la C_{max} de efavirenz disminuyó un 14% comparado con efavirenz solo, 600 mg una vez al día.


Seguida a la co-administración de efavirenz (300 mg oralmente una vez al día) con voriconazol (400 mg dos veces al día) en voluntarios no infectados, el AUC de voriconazol disminuyó un 7 % y C_{max} fue incrementada un 23% en comparación con el voriconazol solo, 200 mg dos veces al día. Estas diferencias no fueron consideradas clínicamente significativas. El AUC del efavirenz fue incrementado en un 17% y la C_{max} fue equivalente comparada con el efavirenz administrado solo, 600 mg una vez al día.

Cuando efavirenz es co-administrado con voriconazol, la dosis de mantenimiento de voriconazol debería ser incrementada a 400 mg dos veces al día y la dosis de efavirenz debería ser reducida un 50%, por ejemplo a 300 mg una vez al día. Cuando se finaliza el tratamiento con voriconazol, la dosis inicial de efavirenz puede ser restaurada.

Itraconazol: La co-administración de efavirenz (600 mg oralmente una vez al día) con itraconazol (200 mg oralmente cada 12 horas) en voluntarios no infectados, disminuyó el AUC en estado estable, la C_{max} y la C_{min} de itraconazol en un 39%, 37% y 44% respectivamente, y el hidroxitraconazol en un 37%, 35% y 43% respectivamente, comparado con el itraconazol administrado solo. La farmacocinética de efavirenz no fue afectada. Ya que no hay recomendación de cambios en la dosis para itraconazol que se puedan hacer, un tratamiento antifúngico alternativo debería ser considerado.

Fluconazol: No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se co-administró fluconazol y STOCRIN a voluntarios no infectados. No es necesario el ajuste de las dosis cuando se utilizan estas dos drogas en combinación. La potencial interacción con STOCRIN y otros antifúngicos imidazólicos, como ketoconazol, no ha sido estudiada.

Posaconazol: la co-administración de STOCRIN (400 mg oralmente una vez por día) con posaconazol (400 mg oralmente dos veces por día) disminuye el AUC y C_{max} de posaconazol en


Merck Sharp & Dohme (Argentina) S.A.
José Nerone
Aboderado
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. S.p.A. Dr. Carlo Goldentur
SPECIALISTA TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

un 50% y 45% respectivamente, comparado con posaconazol administrado solo. La administración concomitante de posaconazol y STOCRIN debe ser evitado a menos que los beneficios para el paciente superen el riesgo.

Agentes antimaláricos

Atovaquona y clorhidrato de proguanil: la coadministración de efavirenz (600 mg una vez al día) con atovaquona/proguanil (250/100 mg dosis única) reduce el AUC y C_{max} de atovaquona en un 75% y 44% respectivamente y el AUC en proguanil en un 43% debido a una inducción en la glucoronidación. Deberá evitarse la administración concomitante de atovaquona/proguanil con efavirenz siempre que sea posible.

Artemeter/lumefantrina: la coadministración de efavirenz (600 mg una vez al día) con artemeter 20 mg/lumefantrina 120 mg comprimidos (6 dosis de 4 comprimidos cada una durante 3 días) resultó en una disminución en el AUC (exposición) de artemeter, dihidroartemisinina (metabolito activo del artemeter) y lumefantrina de aproximadamente 51%, 46% y 21%, respectivamente. La exposición a efavirenz no se vio afectada significativamente. Dado que una disminución en las concentraciones de artemeter, dihidroartemisinina o lumefantrina puede resultar en una reducción de su eficacia antimalárica, se recomienda precaución cuando los comprimidos de artemeter/lumefantrina se coadministran con STOCRIN.

Agentes hipolipemiantes

La co-administración de efavirenz con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, atorvastatina, pravastatina o simvastatina no ha mostrado una reducción de la concentración plasmática de las estatinas en voluntarios no infectados. Los niveles de colesterol deben ser monitoreados periódicamente. Ajustes en la dosis de las estatinas pueden ser requeridos.

Atorvastatina: la co-administración de efavirenz (600 mg oralmente una vez al día) con atorvastatina (10 mg oralmente una vez al día) en voluntarios no infectados disminuyó el AUC en estado estable y la C_{max} de atorvastatina en un 43% y 12% respectivamente, de la 2-hidroxiatorvastatina en un 35% y 13% respectivamente, de la 4-hidroxiatorvastatina en un 4% y 47% respectivamente, y de inhibidores totales activos de HMG-CoA reductasa en un 34% y 20% respectivamente, comparado con la administración de atorvastatina sola.



21
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apederago

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sol. San Darío Goldentú.
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436



1761



CYP450. Cuando el efavirenz es administrado concomitantemente con estos agentes, hay una potencial reducción o incremento en las concentraciones plasmáticas de cada agente, por consiguiente, monitoreos periódicos de los niveles plasmáticos deben ser conducidos. No se han llevado a cabo estudios específicos de interacción con efavirenz y vigabatrin o gabapentin. Interacciones clínicamente significativas no deberían esperarse ya que vigabatrin y gabapentin son exclusivamente eliminados sin cambios en orina y debería ser poco probable la competencia por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación del efavirenz.

Otras interacciones con drogas:

Antiácidos/famotidina: ni los antiácidos de hidróxido de aluminio/magnesio ni la famotidina alteran la absorción de efavirenz en voluntarios no infectados. Los datos sugieren que la alteración del pH gástrico por otras drogas no se esperaría que afecte la absorción de efavirenz.

Anticonceptivos Hormonales:

Oral: Cuando un anticonceptivo oral (etinilestradiol 0.035 mg/norgestimato 0.25 mg una vez al día) y efavirenz (600 mg una vez al día) fueron co-administrados por 14 días, efavirenz no tuvo efecto sobre las concentraciones de etinilestradiol, pero las concentraciones plasmáticas de norelgestromin y levonogestrel, metabolitos activos de norgestimato, fueron marcadamente disminuidas en presencia de efavirenz (64%, 46% y 82% de disminución en el AUC, C_{max} y C_{min} de norelgestromin respectivamente, y 83%, 80% y 86% de disminución en el AUC, C_{max} y C_{min} de levonogestrel respectivamente). La significancia clínica de estos efectos no es conocida. No se observaron efectos del etinilestradiol/norgestimato en las concentraciones plasmáticas de efavirenz.

Inyección: existe información limitada respecto a efavirenz y anticonceptivos hormonales inyectables. En un estudio de 3 meses de interacción de drogas de acetato depomedroxiprogesterona (DMPA) y efavirenz, los niveles plasmáticos de progesterona para todos los sujetos permaneció 5 ng/ml, consistentes con la supresión de la ovulación.

Implantes: la interacción entre etonogestrel y efavirenz no ha sido estudiada. Una disminución de la concentración de etonogestrel puede ser esperada (inducción de CYP3A4), y hubo reportes post-comercialización ocasionales de falla en la anticoncepción con etonogestrel en pacientes expuestos a efavirenz.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone 23
Moderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Seligson S.A. de C.A. de C.A. de C.A.
CALLE 14 N° 1000
MARTICULA NACIONAL 15436

Inmunosupresores: Cuando se administra un inmunosupresor metabolizado por CYP3A4 (como por ejemplo ciclosporina, tacrolimus o sirolimus) con efavirenz, se espera una disminución en la exposición al inmunosupresor debido a la inducción de CYP3A4. Puede requerirse ajuste de la dosis de inmunosupresor. Se recomienda estrecho monitoreo de las concentraciones del inmunosupresor por al menos dos semanas (hasta que se alcancen concentraciones estables) cuando se comienza o detiene el tratamiento con efavirenz.


Metadona: En un estudio de usuarios de drogas IV infectados con HIV, la co-administración de efavirenz con metadona resultó en una disminución de los niveles plasmáticos de metadona y signos de abstinencia opioide. La dosis de metadona fue incrementada en promedio un 22% para aliviar los signos de abstinencia. Los pacientes deben ser monitoreados por los síntomas de abstinencia y su dosis de metadona debe incrementarse como sea requerido para aliviar los síntomas de abstinencia.

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*): pacientes bajo terapia con efavirenz no deben usar concomitantemente productos conteniendo hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) ya que se espera que reduzca las concentraciones plasmáticas de efavirenz.

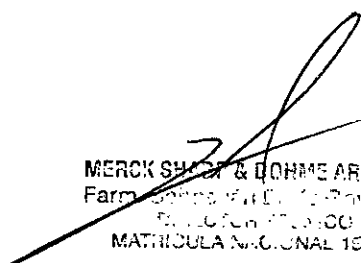
Este efecto es debido a la inducción de CYP3A4. Esta interacción puede conducir a la pérdida del efecto terapéutico y al desarrollo de resistencia.

Antidepresivos: No se presentaron efectos clínicamente significativos sobre los parámetros farmacocinéticos cuando se administraron concomitantemente paroxetina y efavirenz. No es necesario realizar ajustes en la dosificación de paroxetina ni de efavirenz cuando se las administra concomitantemente. Sertralina no alteró significativamente la farmacocinética de efavirenz. Efavirenz disminuyó la C_{max} , la C_{24} y el AUC de sertralina en 28,6 - 46,3%. La dosis de sertralina debe ser incrementada cuando se administra concomitantemente con efavirenz, para compensar la inducción del metabolismo de sertralina por efavirenz. Los incrementos en la dosis de sertralina deben estar guiados por la respuesta clínica.

Cuando el bupropión (150 mg de dosis única, liberación sostenida) se administró con efavirenz (600 mg una vez al día), el AUC y el C_{max} de bupropión se redujeron en un 55% y 34% respectivamente. El AUC de hidroxibupropion no se modificó pero su C_{max} se incrementó en un 50% debido a la inducción del CYP2B6. Un incremento en la dosis de bupropion debe realizarse



Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone 24
Aprobado



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sandoz S.R.L. - Tucumán
Buenos Aires, Argentina
MATRÍCULA NACIONAL 15455

en base a la respuesta clínica sin exceder la dosis máxima recomendada. No se requiere una ajuste de dosis de efavirenz.

Cetirizina: La cetirizina no tuvo efecto clínico significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de efavirenz. Efavirenz disminuyó la C_{max} de cetirizina en un 24%, pero no alteró el AUC de cetirizina. No se prevé que estos cambios sean clínicamente significativos. No es necesario realizar ajustes en la dosificación de efavirenz ni de cetirizina, cuando estas drogas se administran concomitantemente.

Lorazepam: Efavirenz incrementó la C_{max} y el AUC en 16,3% y 7,3% respectivamente. Es improbable que la interacción farmacocinética de efavirenz sobre lorazepam tenga significación clínica. No es necesario realizar ajustes en la dosificación de efavirenz ni de lorazepam, cuando se las administra concomitantemente.

Bloqueantes de los canales de calcio: La co-administración del efavirenz (600 mg oralmente una vez al día) con diltiazem (240 mg oralmente una vez al día) en voluntarios no infectados disminuyó el AUC en estado estable, la C_{max} y la C_{min} del diltiazem en un 69%, 60% y 63% respectivamente, el desacetil diltiazem en un 75%, 64% y 62% respectivamente y el N-monodimetil diltiazem en un 37%, 28% y 37% respectivamente, comparado con el diltiazem administrado solo. Los ajustes de la dosis de diltiazem deberían ser guiados por la respuesta clínica (consultar la información para prescribir de diltiazem).

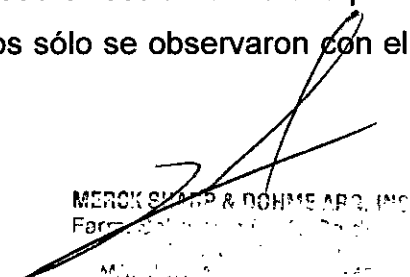
Aunque los parámetros farmacocinéticos de efavirenz fueron ligeramente incrementados (11-16%), estos cambios no son considerados clínicamente significativos y, por consiguiente, no son necesarios ajustes en la dosis de efavirenz cuando es co-administrado con diltiazem.

No hay datos disponibles sobre la potencial interacción de efavirenz con otros bloqueantes de los canales de calcio que son sustratos de la enzima CYP3A4 (Ej. verapamilo, felodipina, nifedipina, nicardipina). Cuando efavirenz es administrado concomitantemente con uno de estos agentes, hay una potencial reducción en las concentraciones plasmáticas de los bloqueantes de canales de calcio. Los ajustes de la dosis deberían ser guiados por la respuesta clínica (consultar la información para prescribir de cada producto).

Análisis de Interacción Canabinoidea: Efavirenz no se une a los receptores canabinoideos. En voluntarios no infectados que recibían STOCRIN se informó sobre resultados falsos positivos de análisis canabinoideos en orina. Los resultados falsos positivos sólo se observaron con el ensayo



Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
25
Jose M. B. B. B.
Autorizado



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farmacéutica S.A. S. R. L.
Buenos Aires, Argentina
M. 11000000

THC Multinivel CEDIA DAU, que se utiliza para el screening, mientras que no se observaron otros ensayos canabinoideos analizados, incluidos los análisis usados para confirmar los resultados positivos.

REACCIONES ADVERSAS

Efavirenz fue generalmente bien tolerado en los ensayos clínicos. Efavirenz fue estudiado en más de 9.000 pacientes. En un subgrupo de 1.008 pacientes que recibieron 600 mg/día de efavirenz, en combinación con inhibidores de la proteasa y/o con INTR en los estudios clínicos controlados, las experiencias adversas más frecuentes informadas en relación con el tratamiento y con una severidad al menos moderada y al menos en 5% de los pacientes fueron: rash (11,6%), mareos (8,5%), náusea (8,0%), cefalea (5,7%), fatiga (5,5%). Las náuseas se informaron con mayor frecuencia en los grupos control. Las reacciones adversas más notables asociadas con efavirenz son rash, síntomas del sistema nervioso y síntomas psiquiátricos. La administración de STOCRIN con alimentos puede incrementar las concentraciones de efavirenz, pudiendo conducir a un aumento en la frecuencia de efectos indeseables (ver PRECAUCIONES).

Otros efectos indeseados, menos frecuentes y clínicamente significativos relacionados con el tratamiento en todos los ensayos clínicos incluyen: reacción alérgica, coordinación anormal, ataxia, confusión, estupor, vértigo, vómito, diarrea, hepatitis, concentración alterada, insomnio, ansiedad, sueños anormales, somnolencia, depresión, pensamientos anormales, agitación, amnesia, delirio, labilidad emocional, euforia, alucinación y psicosis.

Otros efectos indeseados reportados en la farmacovigilancia de post-marketing incluyen neurosis, reacción paranoide, alteraciones en el equilibrio y coordinación cerebelar, convulsiones, prurito, dolor abdominal, visión borrosa, rubor, ginecomastia, insuficiencia hepática, dermatitis fotoalérgica, pancreatitis y redistribución/acumulación de la grasa corporal en áreas tales como la nuca, mamas, abdomen y retroperitoneo, tinnitus, temblor.

Unos pocos reportes post-marketing de insuficiencia hepática, incluyendo casos de pacientes sin enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables, fueron caracterizados por un curso fulminante, progresando en algunos casos al trasplante o la muerte.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Ltd.
Jose Berone
Gerente

26

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farmacéutica S.A. S. de R. C. S. de R. C.
CALLE 14 N° 1000
MATRÍCULA NACIONAL 15408

El tipo y frecuencia de los efectos indeseables en niños fueron generalmente similares a los del paciente adulto con la excepción de que el rash fue reportado más frecuentemente en niños y fue más comúnmente de mayor grado que en los adultos.

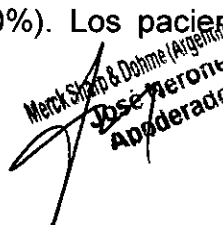
Rash: En los estudios clínicos, el 26% de los pacientes tratados con 600 mg de STOCRIN experimentaron rash cutáneo comparado con 17% de los pacientes en los grupos control. El rash cutáneo fue considerado como relacionado con el medicamento en el 18% de los pacientes tratados con STOCRIN. El rash severo tuvo lugar en menos de 1% de los pacientes tratados con STOCRIN y 1,7% discontinuó la terapia debido al rash. La incidencia de eritema multiforme o de Síndrome de Stevens-Johnson fue de 0,14%.

El rash fue reportado en 26 de 57 niños (46 %) tratados con efavirenz y fue severo en 3 pacientes (5%). Se podría considerar la profilaxis con antihistamínicos apropiados antes de iniciar la terapia con efavirenz en niños.

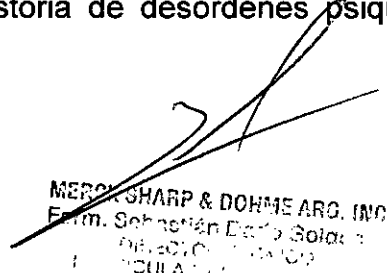
Los rash son usualmente erupciones maculopapulares leves a moderadas en la piel que tienen lugar dentro de las primeras dos semanas de iniciada la terapia con STOCRIN. En la mayoría de los pacientes, el rash se resuelve dentro del mes de continuar la terapia con STOCRIN. STOCRIN puede ser reiniciado en pacientes que hayan interrumpido el tratamiento debido a erupción cutánea. Se recomienda el uso de antihistamínicos y/o de corticosteroides apropiados cuando se reinicie la terapia con STOCRIN (ver PRECAUCIONES).

Es limitada la experiencia con STOCRIN en pacientes que discontinuaron otros agentes antirretrovirales de la clase INTR. Diecinueve pacientes que discontinuaron nevirapina debido a rash fueron tratados con STOCRIN. Nueve de ellos desarrollaron rash leve a moderado mientras recibían la terapia con STOCRIN y dos discontinuaron debido al rash.

Síntomas Psiquiátricos: Se reportaron serias reacciones adversas psiquiátricas en pacientes tratados con efavirenz. En ensayos clínicos de 1.008 pacientes tratados con regímenes que contenían efavirenz por un promedio de 1,6 años y en 635 pacientes tratados con regímenes control por un promedio de 1,3 años, la frecuencia de eventos serios psiquiátricos específicos entre los pacientes que recibieron efavirenz o regímenes de control respectivamente, fueron: depresión severa (1,6%; 0,6%), ideación suicida (0,6%; 0,3%), intentos de suicidio no-fatales (0,4%; 0%), comportamiento agresivo (0,4%; 0,3%), reacciones paranoides (0,4%; 0,3%) y reacciones maníacas (0,1%; 0%). Los pacientes con una historia de desórdenes psiquiátricos



Merck Sharp & Dohme (Argentina)
Jose Verone
Aprobado 27



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Scherón Díaz Goldstein
Dpto. C.O. 1000
BOLSA DE TRABAJO




Se observaron elevaciones similares en pacientes tratados con regímenes control. En pacientes tratados con 600 mg de efavirenz y que eran seropositivos para la hepatitis B y/o C, 7% desarrolló niveles de AST mayores a cinco veces el límite superior del rango normal, lo mismo que el 8% para los niveles de ALT. En 91 pacientes seropositivos para la hepatitis B y/o C tratados con los regímenes control, 5% desarrolló elevaciones de AST a estos mismos niveles y 4% hizo lo mismo para la ALT. Se observaron elevaciones de GGT a niveles mayores a cinco veces el límite superior del rango normal en 4% de todos los pacientes tratados con 600 mg de efavirenz y en 10% de los pacientes seropositivos para la hepatitis B o C. En pacientes tratados con regímenes control, la incidencia de la elevación de GGT a estos niveles fue de 1,5-2%, sin relación a la serología para la hepatitis B o C. Elevaciones aisladas de GGT en pacientes que reciben efavirenz puede reflejar la inducción enzimática no asociada con la toxicidad hepática (ver PRECAUCIONES).

Lípidos: Se observaron aumentos en el colesterol total de 10-20% en algunos voluntarios no infectados que recibieron efavirenz. Los aumentos en el colesterol total (sin ayuno) y de HDL en aproximadamente 20% y 25%, respectivamente, en pacientes tratados con efavirenz + ZDV + 3TC y de aproximadamente 40% y 35%, en pacientes tratados con efavirenz + IDV. Los efectos de efavirenz sobre los triglicéridos y la LDL no fueron bien caracterizados. En otro estudio, aumentos en el colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol en ayunas, triglicéridos en ayunas de un 21%, 24%, 18% y 23 % respectivamente fueron observados en pacientes tratados con efavirenz + ZDV+3TC por 48 semanas. La significación clínica de estos hallazgos es desconocida

SOBREDOSIFICACIÓN

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

El tratamiento de la sobredosis con STOCRIN debe consistir en medidas de soporte generales que incluyan el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. Se



Merck Sharp & Dohme (Argentina) S.A.
José Perone
Moderador

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sotomayor, Pte. Goldental
BUEENOS AIRES
MATRÍCULA NACIONAL 15433



17621 Confidencial



puede utilizar la administración de carbón activado para ayudar a la remoción de la droga no absorbida. No existe ningún antídoto específico para la sobredosis con STOCRIN. Como el efavirenz se une en alto porcentaje a las proteínas, es poco probable que la diálisis elimine la droga de la sangre en forma significativa.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ – Tel (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS - Tel (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

STOCRIN 50 mg y 100 mg: frasco conteniendo 30 cápsulas

STOCRIN 200 mg: estuche con blisters con 42 cápsulas y frasco con 90 cápsulas

STOCRIN 300 mg: estuche con blisters con 30,60 y 90 comprimidos y frasco con 30, 60 y 90 comprimidos.

STOCRIN 600 mg: estuche con blisters con 30, 60 y 90 comprimidos y frasco con 30, 60 y 90 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperaturas menores de 25°C y humedad relativa del 60%

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE PRODUCTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.447

Cápsulas 50 mg, 100 mg, 200 mg:

Elaboración y acondicionamiento primario y secundario en:

BRISTOL MYERS SQUIBB HOLDINGS PHARMA LTD, Manati, PR00674, EEUU.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) S.A.
Jose Nevarez
ApoDERADO 30

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
FARM. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436



1735 A Confidencial



Cápsulas 50 mg:

Acondicionamiento secundario alternativo:

Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, Holanda.

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc, Ruta 8 km 60, Calle 9 S/N, Parque Industrial Pilar, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Capsulas 200 mg:

Acondicionamiento secundario alternativo:

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc, Ruta 8 km 60, Calle 9 S/N, Parque Industrial Pilar, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Comprimidos 300 mg y 600 mg:

Elaboración y acondicionamiento primario y secundario en:

BRISTOL MYERS SQUIBB HOLDINGS PHARMA LTD, Manati, PR00674, EEUU.

Comprimidos 600 mg:

Elaboración y acondicionamiento primario alternativo:

Merck Sharp & Dohme Australia Pty Limited, 54-68 Ferndell Street South Granville NSW 2142, Australia.

Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd., Xunqiao, Linhai City, Zhejiang Province 31702, República Popular China.

Acondicionamiento secundario alternativo:

Merck Sharp & Dohme de Mexico S.A. de C.V., Av. División del Norte N° 3377, Col. Xotepingo, México Distrito Federal.

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc., Ruta 8 km 60, Calle 9 S/N, Parque Industrial Pilar, Pcia. De Buenos Aires, Argentina.

Merck Sharp & Dohme Farmaceutica Ltda, Rua 13 de maio N° 815, Campinas, Brasil.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Accoderaz

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Schering Plough Dorio Goldentur
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



C Confidencial



Importado y comercializado por: **Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.** Cazadores de
Coquimbo 2841/57 4 piso, Munro (B1605AZE), Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul - Farmacéutico

WPC-MK0831-MF-072014

Última revisión ANMAT:

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Noone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 13436



1769



Confidencial



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

STOCRIN®

Efavirenz

50 mg, 100 mg y 200 mg - Cápsulas

300 mg y 600 mg - Comprimidos

Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Por favor lea este prospecto cuidadosamente antes de empezar a tomar su medicamento, aunque haya repetido la receta. Puede haber cambiado alguna información respecto al prospecto previo. Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo para Ud. Nunca se lo dé a otra persona.

¿Qué es STOCRIN?

STOCRIN forma parte de una clase de fármacos antirretrovirales denominados inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTIs). Es un fármaco antirretroviral que combate la infección por el VIH reduciendo la cantidad de virus en sangre.

Cada cápsula o comprimido de STOCRIN contiene efavirenz como ingrediente activo.

Las cápsulas de STOCRIN 50, 100 y 200 mg también contienen los siguientes ingredientes: Almidón glicolato sódico, Laurilsulfato de sodio, Lactosa monohidrato, y Estearato de magnesio

Los comprimidos de STOCRIN 300 mg también contienen los siguientes ingredientes: Croscarmelosa sódica NF, Celulosa microcristalina, Laurilsulfato de sodio, Hidroxipropilcelulosa, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, OPADRY blanco, Opadry claro, Cera carnauba y Tinta púrpura.

Los comprimidos de STOCRIN 600 mg también contienen los siguientes ingredientes: croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio, hidroxipropilcelulosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, OPADRY® Amarillo y cera carnauba.

STOCRIN 50 mg y 100 mg se presentan en frascos conteniendo 30 cápsulas.

STOCRIN 200 mg se presenta en estuche con blisters con 42 cápsulas o frascos con 90 cápsulas.

Merk Sharp & Dohme (Argentina) In.
José Berón
Gerente

1

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA
Farm. S. R. L. - Calle Duquesne 1200, 1110
Buenos Aires, Argentina
Tel: (011) 4381-1111



1761 C

Confidencial



STOCRIN 300 y 600 mg se presentan en estuche con blisters o frascos con 30, 60 y 90 comprimidos.

¿Por qué mi médico me recetó STOCRIN?

Su médico le recetó STOCRIN porque Ud. tiene una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). STOCRIN administrado con una combinación de otros fármacos antirretrovirales reduce la cantidad de virus en la sangre.

¿Qué debo saber antes de tomar STOCRIN?

¿Quién no debe tomar STOCRIN?

No tome STOCRIN si sabe que es alérgico a cualquiera de sus ingredientes. STOCRIN no se debe tomar con ninguno de los fármacos que se enumeran más adelante.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar STOCRIN?

Informe a su médico sobre cualquier problema médico previo o actual, inclusive cualquier enfermedad hepática (por ejemplo, hepatitis B o C crónica), o alergia, convulsiones, enfermedad mental, o abuso de sustancias o de alcohol. Asimismo, infórmele acerca de cualquier medicación, vitamina, o suplemento nutricional, inclusive la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) que tome o tenga la intención de tomar en la actualidad. Informe a su médico si amamanta a un bebé, si está embarazada, o intenta quedar embarazada. Infórmele si toma un medicamento que contiene efavirenz (por ejemplo, ATRIPLA). STOCRIN no se debe tomar junto con ATRIPLA ni con otros fármacos que contengan efavirenz.

Uso durante el embarazo y la lactancia

Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento con STOCRIN ni durante 12 semanas de allí en adelante. Deben notificar a su médico si quedan embarazadas mientras toman STOCRIN.

Si Ud. pudiera quedar embarazada mientras recibe STOCRIN, debe utilizar siempre una forma confiable de anticoncepción de barrera junto con otros métodos de anticoncepción, incluso anticonceptivos orales (la píldora) y otros métodos anticonceptivos hormonales (por ejemplo, implantes, inyecciones). Efavirenz puede quedar en la sangre durante un tiempo después de suspendido el tratamiento. Por lo tanto, debe continuar utilizando medidas anticonceptivas durante las 12 semanas posteriores a dejar de tomar STOCRIN.

Informe a su médico de inmediato si está embarazada o intenta quedar embarazada. Si está embarazada, sólo debe tomar STOCRIN si Ud. y su médico deciden que lo necesita claramente.

Merk Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Néron
Anderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farmacéutica S.A. (S.A.)
Buenos Aires, Argentina

Si Ud. se encuentra en tratamiento con telaprevir (un fármaco para tratar la hepatitis) mientras recibe STOCRIN, es probable que su médico tenga que ajustar la dosis de telaprevir.

Si Ud. toma el antibiótico claritromicina, es probable que su médico considere administrarle un antibiótico alternativo. Si Ud. recibe rifampina, el médico le recetará una dosis mayor de STOCRIN.

Si toma metadona, es probable que su médico tenga que ajustar la posología de metadona después que haya iniciado el tratamiento con STOCRIN.

Si sigue un tratamiento con sertralina cuando comienza a tomar STOCRIN, es probable que su médico tenga que ajustar la dosis de sertralina.

Si Ud. toma bupropion al comenzar a tomar STOCRIN, es probable que su médico tenga que ajustar la dosis de bupropion.

STOCRIN puede disminuir la probabilidad de actuar de itraconazol (empleado para el tratamiento de infecciones fúngicas). Informe a su médico si toma itraconazol.

Si sigue un tratamiento con atorvastatina, pravastatina, o simvastatina (fármacos reductores de lípidos, denominados también estatinas) cuando comienza a tomar STOCRIN, es probable que su médico tenga que ajustar la dosis de la estatina.

Si sigue un tratamiento con un fármaco inmunosupresor (como ser ciclosporina, tacrólimo, o sírólimo) cuando inicia o suspende STOCRIN, su médico controlará estrechamente los niveles plasmáticos del inmunosupresor, y es probable que tenga que ajustar su dosis.

STOCRIN puede disminuir la actuación de carbamazepina (empleada para evitar tener convulsiones). Asimismo, la carbamazepina puede disminuir la actividad de STOCRIN. Informe a su médico si toma carbamazepina.

Si sigue un tratamiento con diltiazem o fármaco similar (denominados bloqueadores de los canales de calcio) cuando comienza a tomar STOCRIN, es probable que su médico tenga que ajustar la dosis del bloqueador de los canales de calcio.

Si está siendo tratado con warfarina o acenocumarol (fármacos empleados para reducir la coagulación sanguínea) cuando inicia el tratamiento con STOCRIN, es probable que su médico deba ajustar la dosis de dichos medicamentos.

Si sigue un tratamiento con atovacuona/ proguanil o artemeter/ lumefantrina (medicamentos para tratar la malaria), STOCRIN puede reducir la cantidad de atovacuona/ proguanil o artemeter/ lumefantrina en su sangre. Es probable que su médico tenga que ajustar la dosis de tales medicamentos.



MercK Sharp & Dohme (Argentina) In.
José Nerone
anoderado



1781



Confidencial



Siempre debe informar a su médico todos los medicamentos que tome o planea tomar, inclusive aquellos obtenidos sin receta, los productos a base de hierbas, o los suplementos dietarios.

STOCRIN no debe ser tomado junto con ATRIPLA ni con otros medicamentos que contengan efavirenz.

¿Puedo conducir u operar maquinaria mientras tomo STOCRIN?

Durante el tratamiento con STOCRIN se han informado eventos de mareos, dificultad para concentrarse, y somnolencia. Si sufre cualquiera de estos síntomas debe evitar realizar tareas potencialmente peligrosas, tales como conducir u operar maquinaria.

¿Cómo debo tomar STOCRIN?

STOCRIN se puede tomar con alimentos o independientemente de las comidas.

La dosis para adultos y niños que pesan 40 kg o más, es 600 mg una vez por día.

La dosis para niños que pesan 40 kg o menos se calcula por peso corporal y se toma una vez por día, tal como se muestra a continuación.

Peso corporal kg	Dosis para STOCRIN Comprimidos (mg)
13 a < 15	200
15 a < 20	250
20 a < 25	300
25 a < 32,5	350
32,5 a < 40	400
≥ 40	600

Su médico o farmacéutico le dará instrucciones sobre la posología adecuada.

STOCRIN se debe tomar todos los días.

STOCRIN no debe ser utilizado solo para el tratamiento del VIH, se debe administrar siempre en combinación con otros fármacos anti-VIH.

Es importante que tome STOCRIN exactamente como se lo recetó el médico. No debe dejar de tomarlo sin antes consultar a su médico.

¿Qué debo hacer si omito una dosis?

Trate de no omitir ninguna dosis. Si efectivamente lo hace, tome la dosis siguiente tan pronto como sea posible, pero no la duplique. Si necesita ayuda para programar el mejor horario de su medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.



Merc Sharp & Dohme (Argentina) In.
José Nerone
Anderano 5

MERC SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Derlo Goldentú
DIRECCIÓN TÉCNICA
MATRÍCULA NACIONAL 13433



1761 C

Confidencial



Cuando sus existencias de STOCRIN comiencen a escasear, obtenga más de su médico o farmacéutico. Esto es muy importante, ya que la cantidad de virus puede comenzar a aumentar si el medicamento se suspende aunque sea por un lapso corto. El virus puede entonces llegar a ser más difícil de tratar.

¿Qué debo hacer si tomo demasiado?

Si toma demasiado STOCRIN consulte a su médico o a la clínica.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ – Tel (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS - Tel (011) 4654-6648/4658-7777

¿Cuáles son los efectos no deseados que puede tener STOCRIN?

Cualquier fármaco puede tener efectos no deseados o imprevistos, los así llamados efectos colaterales. STOCRIN demostró ser generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia con STOCRIN en combinación con otros fármacos anti-VIH incluyeron sarpullido, náuseas, mareos, cefalea, y fatiga.

Los efectos no deseados más notables son exantema cutáneo, y síntomas del sistema nervioso, entre los que se incluyen mareo, insomnio, somnolencia (adormecimiento), problemas de concentración, y sueños anormales.

Si Ud. presenta sarpullido debe consultar a su médico, ya que algunos sarpullidos pueden ser serios. Sin embargo, la mayoría de los casos de sarpullido desaparecen sin introducir ningún cambio en su tratamiento con STOCRIN. El sarpullido fue más común en niños que en adultos tratados con STOCRIN.

Los síntomas del sistema nervioso tienden a producirse a los primeros días de comenzar el tratamiento, aunque generalmente disminuyen en las primeras semanas. Si Ud. se ve afectado, su médico puede sugerirle que tome STOCRIN a la hora de ir a dormir y con el estómago vacío. En forma extraordinaria algunos pacientes pueden tener síntomas más serios que pueden afectar el estado de ánimo o la capacidad para pensar con claridad. Tales síntomas incluyen depresión, ideación suicida, comportamiento agresivo, y pensamientos extraños. Algunos pacientes efectivamente cometieron suicidio. Dichos problemas tienden a producirse con mayor frecuencia en las personas que tienen antecedentes de enfermedades mentales. Notifique siempre a su médico si presenta estos síntomas o cualquier efecto colateral mientras toma STOCRIN.

En pacientes que recibían STOCRIN se informaron en casos excepcionales trastornos en la coordinación y el equilibrio, convulsiones, comezón, dolor de estómago, visión

Merck Sharp & Dohme Argentina
Jose Nori
anoderado



borrosa, engrosamiento de las mamas en hombres, fallo hepático, inflamación del páncreas, aumento de la acumulación de grasa en zonas como el cuello, las mamas, el abdomen, y la espalda, sofocos, temblores, y campanilleo en los oídos.

Con STOCRIN se pueden producir otros efectos colaterales. Su médico o farmacéutico cuenta con un listado más completo de efectos colaterales. Informe a su médico con prontitud sobre estos efectos no deseados o sobre cualquier otro que presente, especialmente si no se mencionó en este prospecto. Si la afección persiste o empeora, busque atención médica.

Otras consideraciones:

STOCRIN se debe tomar junto con otros medicamentos que actúan contra el virus del VIH. Si el tratamiento con STOCRIN se inicia porque su tratamiento actual no impidió la multiplicación del virus, se debe iniciar al mismo tiempo tratamiento con otro fármaco que no haya recibido antes.

Ud. debe saber que STOCRIN no cura la infección por el VIH, y que Ud. puede continuar desarrollando infecciones u otras enfermedades asociadas con el VIH. Mientras tome STOCRIN debe seguir bajo el cuidado de su médico.

En algunos pacientes con infecciones avanzadas por el VIH (SIDA) y antecedentes de infecciones oportunistas, se pueden producir signos y síntomas de inflamación provenientes de las infecciones previas al iniciar el tratamiento antirretroviral de combinación. Además de las infecciones oportunistas, también se pueden producir trastornos autoinmunes (afecciones que tienen lugar cuando el sistema inmunológico ataca tejido sano del organismo). Informe a su médico de inmediato si nota cualquier síntoma de infección o inflamación.

El tratamiento con STOCRIN no demostró reducir el riesgo de transmisión de la infección por el VIH a terceros a través del contacto sexual o la contaminación de la sangre.

Este producto le fue recetado a Ud. únicamente. No debe dárselo a otros.

¿Cómo puedo saber más acerca de STOCRIN?

En este prospecto no se encuentra impresa toda la información sobre el fármaco. Si tiene cualquier duda adicional, pregúntele a su médico o a su farmacéutico. Ellos tienen información más detallada sobre STOCRIN y la infección por el VIH.

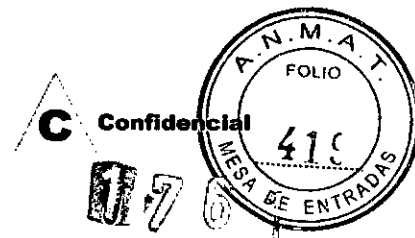
¿Por cuánto tiempo debo guardar el medicamento?

No utilice este medicamento luego de la fecha que figura en el envase.

¿Cómo debo conservar STOCRIN?

Conservar a temperaturas menores de 25°C y humedad relativa del 60%

Merck Sharp & Dohme Argentina S.A.
Jose Kerone
Aprobado



¿Cuándo se revisó por última vez este prospecto?

Este prospecto se revisó por última vez el

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTE PRODUCTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.447

Cápsulas 50 mg, 100 mg, 200 mg:

Elaboración y acondicionamiento primario y secundario en:

BRISTOL MYERS SQUIBB HOLDINGS PHARMA LTD, Manati, PR00674, EEUU.

Cápsulas 50 mg:

Acondicionamiento secundario alternativo:

Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, Holanda.

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc, Ruta 8 km 60, Calle 9 S/N, Parque Industrial Pilar, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Capsulas 200 mg:

Acondicionamiento secundario alternativo:

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc, Ruta 8 km 60, Calle 9 S/N, Parque Industrial Pilar, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Comprimidos 300 mg y 600 mg:

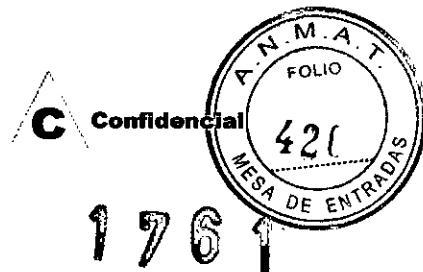
Elaboración y acondicionamiento primario y secundario en:

BRISTOL MYERS SQUIBB HOLDINGS PHARMA LTD, Manati, PR00674, EEUU.



Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc
José Merone
Anderado

Merck Sharp & Dohme Arg. Inc
Farm. Tecnología Dohme, Pcia. de Buenos Aires
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15493



Comprimidos 600 mg:

Elaboración y acondicionamiento primario alternativo:

Merck Sharp & Dohme Australia Pty Limited, 54-68 Ferndell Street South Granville NSW 2142, Australia.

Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd., Xunqiao, Linhai City, Zhejiang Province 31702, República Popular China.

Acondicionamiento secundario alternativo:

Merck Sharp & Dohme de Mexico S.A. de C.V., Av. División del Norte N° 3377, Col. Xotepingo, México Distrito Federal.

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc., Ruta 8 km 60, Calle 9 S/N, Parque Industrial Pilar, Pcia. De Buenos Aires, Argentina.

Merck Sharp & Dohme Farmaceutica Ltda, Rua 13 de maio N° 815, Campinas, Brasil.

Importado y comercializado por: **Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 4 piso, Munro (B1605AZE), Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul - Farmacéutico

S-LRD-PPI-MK0831-MF-072014

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Aonderado

9

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firma: Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15425