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

Disposición

Número: DI-2023-1330-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 14 de Febrero de 2023

Referencia: EX-2021-105808676-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-105808676-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VIRORREVER / EFAVIRENZ, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, EFAVIRENZ 200 mg – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EFAVIRENZ 600 mg; aprobado por Certificado N° 49.801.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97, Circular Nº 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VIRORREVER / EFAVIRENZ, Forma farmacéutica y concentración:

CAPSULAS, EFAVIRENZ 200 mg – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EFAVIRENZ 600 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo Cápsulas: IF-2023-08926801-APN-DERM#ANMAT – Rótulo Cápsulas UHE: IF-2023-08926642-APN-DERM#ANMAT – Rótulo Comprimidos Recubiertos: IF-2023-08926485-APN-DERM#ANMAT – Rótulo Comprimidos Recubiertos UHE: IF-2023-08926349-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario Cápsulas: IF-2023-08926123-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario Comprimidos Recubiertos: IF-2023-08926005-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-08926227-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-08926881-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº49.801, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos, 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.

EX-2021-105808676-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.02.14 12:48:37 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.14 12:48:43 -03:00

PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO

VIRORREVER®
EFAVIRENZ 200 mg
Cápsulas

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.

Todos los blísters son codificados con N° de lote y fecha de vencimiento.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-08926123-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 24 de Enero de 2023

Referencia: EX-2021-105808676- RICHMOND - Rotulo envase primario cap 200 mg - Certificado N49.801

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.24 15:11:00 -03:00

Analia Claudia Sabattini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.24 15:11:01 -03:00

PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO

VIRORRVER®
EFAVIRENZ 600 mg
Comprimidos Recubiertos

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.

Todos los blísters son codificados con N° de lote y fecha de vencimiento.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-08926005-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 24 de Enero de 2023

Referencia: EX-2021-105808676- RICHMOND - Rotulo envase primario comp rec 600 mg - Certificado N49.801

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.24 15:10:50 -03:00

Analia Claudia Sabattini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.24 15:10:50 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VIRORREVER®

EFAVIRENZ 200 mg
Cápsulas

EFAVIRENZ 600 mg
Comprimidos recubiertos

Vía oral

Venta Bajo Receta Archivada | Industria Argentina

Cada cápsula de 200 mg contiene:

Efavirenz	200 mg
Lactosa monohidrato	230 mg
Explotab (Almidón Glicolato Sódico)	30 mg
Lauril sulfato de sodio	20 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10 mg
Estearato de magnesio	10 mg
Alcohol etílico 96%	50 mg

Cada comprimido recubierto de 600 mg contiene:

Efavirenz	600 mg
Lauril sulfato de sodio	36 mg
Crospovidona	192 mg
Silicato de calcio	96 mg
Povidona	24 mg
Almidón de maíz Pregelatinizado	240 mg
Estearato de magnesio	12 mg
Hidroxipropilmetil celulosa 2910/5	9,70 mg
Polietilenglicol 8000	2,65 mg
Talco	6,35 mg
Dióxido de titanio	6,35 mg
Lactosa monohidrato	4,95 mg

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar Virorrever®, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).
Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.
Esta información no reemplaza el diálogo con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.
Virorrever® debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica archivada.

1. ¿QUÉ ES VIRORREVER® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Virorrever®, que contiene el principio activo efavirenz, forma parte de una clase de medicamentos antirretrovirales denominados inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI). Se trata de 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. Se utiliza en adultos, adolescentes y niños de 3 años o más.
Su médico le ha recetado Virorrever® porque usted padece una infección por VIH. Virorrever® tomado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales reduce la cantidad del virus en la sangre. Esto puede fortalecer su sistema inmunitario y reducir el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas a la infección por VIH.

2. ¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR VIRORREVER® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben tomar Virorrever®?

No tome Virorrever®:

• Si es alérgico a efavirenz o a alguno de los demás componentes de este medicamento. Contacte con su médico para cualquier consulta que necesite al respecto.
• Si padece insuficiencia hepática grave.
• Si tiene algún problema de corazón, como cambios en el ritmo cardíaco o frecuencia del latido del corazón, o enfermedad grave de corazón.

• Si algún miembro de su familia (padres, abuelos, hermanos o hermanas) ha muerto de repente debido a un problema de corazón o nació con problemas de corazón.
• Si su médico le ha dicho que tiene altos o bajos niveles de electrolitos, como potasio o magnesio, en la sangre.

• Si está tomando actualmente alguno de los siguientes medicamentos:
- astemizol o terfenadina (utilizados para tratar síntomas alérgicos)
- bepridil (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 las cefaleas en racimo)
- midazolam o triazolam (utilizados para ayudar a dormir)
- pimozida, imipramina, amitriptilina o clomipramina (utilizado para tratar ciertas enfermedades mentales)
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (planta medicinal utilizada para la depresión y la ansiedad)
- flecainida, metoprolol (utilizados para el tratamiento del latido irregular del corazón)
- ciertos antibióticos (macrólidos, fluoroquinolonas, imidazol)
- agentes antifúngicos triazólicos
- ciertos tratamientos antimaláricos
- metadona (utilizado para el tratamiento de la adicción a los opiáceos)
- elbasvir/grazoprevir

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

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Virorrever®?
Consulte a su médico antes de empezar a tomar Virorrever®.
• Virorrever® debe tomarse con otros medicamentos que actúen contra el virus VIH. Si se le receta Virorrever® porque el tratamiento actual no ha evitado la multiplicación del virus, deberá recibir al mismo tiempo otro medicamento que no haya tomado hasta ahora.

• Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Por tanto, es importante tomar precauciones para evitar infectar a otras personas por contacto sexual o transfusiones sanguíneas. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas. Este medicamento no es una

cura para la infección por VIH 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 Virorrever®.

• 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 Virorrever®. 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, tratados con una combinación de medicamentos antirretrovirales tienen un mayor riesgo de presentar efectos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales. Su médico puede realizar análisis de sangre para controlar el funcionamiento de su hígado o puede cambiarle a otro medicamento. Si usted tiene enfermedad hepática grave, no tome Virorrever®.

• Una vez que haya empezado a tomar Virorrever®, 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.

-Signos de confusión, lentitud de pensamiento y del movimiento físico; y delirios (creencias falsas) o alucinaciones (ver u oír cosas que otros no ven ni oyen). Estos efectos adversos pueden ocurrir meses o años después de iniciar el tratamiento con Virorrever®. Si nota algún síntoma, informe a su médico.

- cualquier signo de erupción cutánea. Si usted tiene cualquier signo de erupción grave, con ampollas o fiebre, deje de tomar Virorrever® e informe a su médico inmediatamente. Si tuvo erupción mientras tomaba cualquier otro INNTI, usted puede tener un riesgo alto de desarrollar erupción con Virorrever®.

- cualquier signo de inflamación o infección. En algunos pacientes con infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. 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.

- 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 consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa 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
Virorrever® no se recomienda para niños menores de 3 años o que pesen menos de 13 kg, ya que no se ha estudiado de forma adecuada en estos pacientes.

¿Puedo tomar Virorrever® con otros medicamentos?

Usted no debe tomar Virorrever® con ciertos medicamentos y plantas medicinales mencionados anteriormente. Incluye algunos medicamentos comunes y una planta medicinal (Hierba de San Juan) que pueden producir interacciones graves.
Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Virorrever® puede interaccionar con otros medicamentos, incluidas las preparaciones a base de hierbas tales como extractos de *Ginkgo biloba*. Como consecuencia, la cantidad de Virorrever® 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 VIH:
- 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
- el comprimido que contiene una combinación de efavirenz, emtricitabina y tenofovir. No debe tomarse con Virorrever® a no ser que se lo recomiende su médico puesto que contiene efavirenz, el principio activo de Virorrever®.

• Medicamentos utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C: boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

• 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 cambio de dosis o darle un antibiótico alternativo. Además su médico puede recetarle una dosis más alta de Virorrever®.

• Medicamentos utilizados para tratar infecciones por hongos (antifúngicos):
- voriconazol. Virorrever® puede disminuir la cantidad de voriconazol en su sangre; y voriconazol puede aumentar la cantidad de Virorrever® 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. Virorrever® puede disminuir la cantidad de itraconazol en su sangre.
- posaconazol. Virorrever® puede disminuir la cantidad de posaconazol en su sangre.

• Medicamentos utilizados para tratar la malaria:
- arteméter/lumefantrina: Virorrever® puede reducir la cantidad de arteméter/lumefantrina en su sangre.
- atovacuona/proguanil: Virorrever® puede reducir la cantidad de atovacuona/proguanil en su sangre.

• Medicamentos utilizados para tratar convulsiones (anticonvulsivantes):
-carbamazepina, fenitoína, fenobarbital.
Virorrever® puede disminuir o aumentar la cantidad de anticonvulsivante en su sangre.
Carbamazepina puede hacer que sea menos probable que Virorrever® actúe. Su médico puede considerar darle otro anticonvulsivante.

• Medicamentos utilizados para disminuir la grasa en sangre (también llamados estatinas):
-atorvastatina, pravastatina, simvastatina.
Virorrever® 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, que son medicamentos que se utilizan normalmente para la presión arterial alta o problemas de corazón): cuando comience el tratamiento con Virorrever®, 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 Virorrever®, su médico monitoreará cuidadosamente sus niveles plasmáticos de inmunosupresores y puede necesitar ajustar su dosis.

• Anticonceptivos hormonales, como píldoras anticonceptivas, anticonceptivos inyectables o implantes anticonceptivos: usted también debe utilizar un método anticonceptivo de barrera fiable (por ejemplo, preservativos). Virorrever® puede

hacer que los anticonceptivos hormonales no actúen adecuadamente. Se han producido embarazos en mujeres que toman Virorrever® mientras utilizan un implante anticonceptivo, aunque no se ha establecido que el tratamiento con Virorrever® cause 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.

• Extractos de *Ginkgo biloba* (una preparación a base de hierbas).

• Metamizol (inductor del metabolismo de enzimas, incluidas CYP2B6 y CYP3A4, puede producir una reducción en las concentraciones plasmáticas de efavirenz).

• Medicamentos utilizados para tratar problemas del ritmo cardíaco: como flecainida o metoprolol
• Medicamentos utilizados para tratar la depresión: como imipramina, amitriptilina o clomipramina
• Antibióticos, incluyendo los siguientes tipos: macrólidos, fluoroquinolonas o imidazol.

Toma de Virorrever® con alimentos y bebidas
Tomar Virorrever® con el estómago vacío puede reducir los efectos adversos. Se debe evitar el jugo de pomelo cuando esté tomando Virorrever®.

Embarazo y lactancia
Las mujeres no deberán quedarse embarazadas durante el tratamiento con Virorrever® 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 Virorrever®.

Si usted pudiera quedar embarazada mientras está en tratamiento con Virorrever®, 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 de terminar el tratamiento. Por lo tanto, debe continuar utilizando métodos anticonceptivos alrededor de 12 semanas después de terminar el tratamiento con Virorrever®.

Informe inmediatamente a su médico si está embarazada o tiene intención de quedar embarazada. Si lo está, solo deberá tomar Virorrever® en el caso de que tanto usted como su médico decidan que es claramente necesario. Pida consejo a su médico antes de tomar cualquier medicamento.
Se han observado malformaciones graves en fetos de animales y en recién nacidos, cuyas madres fueron tratadas con efavirenz o con un medicamento que contiene una combinación de efavirenz, emtricitabina y tenofovir, durante su embarazo. Si ha tomado Virorrever® o el comprimido que contiene la combinación de efavirenz, emtricitabina y tenofovir durante su embarazo, su médico podrá pedir análisis de sangre periódicamente, y otras pruebas diagnósticas para monitorear el desarrollo de su bebé.

No debe dar el pecho a su hijo si está tomando Virorrever®.

Conducción y uso de máquinas
Virorrever® contiene efavirenz y puede producir mareos, trastornos de la concentración y somnolencia.
Si advierte estos síntomas, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

3. ¿CÓMO DEBO TOMAR VIRORREVER®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Su médico le dará instrucciones para tomar la dosis adecuada.

• Puede que sea necesario aumentar o disminuir la dosis de Virorrever® si usted está tomando también ciertos medicamentos.

• Virorrever® se administra por vía oral. Se recomienda tomar Virorrever® con el estómago vacío y preferiblemente antes de acostarse. Esto puede hacer que algunos efectos adversos (por ejemplo, mareo, somnolencia) causen menos problemas. Se define normalmente estómago vacío como 1 hora antes o 2 horas después de una comida.

• Se recomienda que los comprimidos se ingieran enteros con agua.

• Virorrever® debe tomarse todos los días.

• Virorrever® no debe utilizarse nunca como único medicamento para el tratamiento del VIH. Virorrever® debe tomarse siempre en combinación con otros medicamentos anti-VIH.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIFICACIÓN?

Si toma más de la dosis recetada de Virorrever®, consulte a su médico o al centro de intoxicaciones inmediatamente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654 6648, (011) 4658 7777

¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis de Virorrever®?

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.

Si usted piensa dejar de tomar Virorrever®

Cuando empiece a acabarse su envase de Virorrever®, solicite más a su médico. 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.

4. ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER VIRORREVER®?

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 VIH, no siempre es posible decir cuáles de los efectos secundarios no deseados han sido producidos por Virorrever® o por otros medicamentos que está tomando al mismo tiempo, o por la enfermedad del VIH en sí misma.

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Los efectos no deseados más relevantes comunicados de la utilización de Virorrever® junto con otros medicamentos anti-VIH, 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 Virorrever®. Los casos de erupción fueron más frecuentes entre niños que entre adultos tratados con Virorrever®.

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 Virorrever® 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.

De hecho, algunos pacientes se han suicidado. Estos problemas suelen ocurrir más a menudo en pacientes que tienen antecedentes de enfermedad mental.

Además, algunos síntomas del sistema nervioso (por ejemplo, confusión, lentitud de pensamiento y del movimiento físico; y delirios (creencias falsas) o alucinaciones (ver u oír cosas que otros no ven ni oyen) pueden ocurrir meses o años después de iniciar el tratamiento con Virorrever®.

Informe inmediatamente a su médico si presenta estos síntomas o cualquier efecto secundario mientras esté tomando Virorrever®.

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 ansiedad, 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, catatonia (enfermedad en la que el paciente se queda inmóvil y sin habla durante un período de tiempo)
-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

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
- sensaciones de angustia inexplicables no asociadas con alucinaciones, pero que dificulte pensar de forma clara y sensata
- suicidio

Comunicación de efectos adversos

Si tiene efectos secundarios, tome contacto con su médico de inmediato. Esto incluye los posibles efectos secundarios que no figuran en este prospecto. También puede informar los efectos secundarios directamente comunicándose

con Laboratorios Richmond, o ANMAT (datos de contacto ubicados al final del prospecto). Al informar sobre los efectos secundarios, puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. ¿CÓMO DEBO CONSERVAR VIRROREVER®?

- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el estuche y el blíster. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes.
- No utilice ningún envase si observa que está estropeado o muestra signos de manipulación.

Mantener a temperatura inferior a 30 ºC.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Virorrever® contiene lactosa.

Si su médico le ha dicho que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

7. PRESENTACIONES

VIRORREVER® 200 mg cápsulas: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 250, 500 y 1000 cápsulas, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

VIRORREVER® 600 mg comprimidos recubiertos: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

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 o bien comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

CERTIFICADO Nº 49.801

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.,
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Efavirenz 200 mg – Cápsulas

Elaborado en:
Laboratorios Vicrofer S.R.L.

Acondicionado en:
Laboratorios Donato Zurlo & CIA S.R.L.
Laboratorios Arcano S. A.
Laboratorios Argenpack S.A.
Laboratorios Frasca S.R.L.

Efavirenz 600 mg – Comprimidos recubiertos
Elaborado en:
Laboratorios Richmond S. A.C. I. F.
Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S. A.C. I. F.
Laboratorios Argenpack

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

“Fecha de revisión última.....”

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-08926881-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 24 de Enero de 2023

Referencia: EX-2021-105808676- RICHMOND - inf pacientes - Certificado N49.801

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.24 15:12:08 -03:00

Analia Claudia Sabattini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.24 15:12:09 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

VIRORREVER ®
EFAVIRENZ 200 mg
Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada — Industria Argentina
Lote — Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula de 200 mg contiene:

Efavirenz	200 mg
Lactosa monohidrato	230 mg
Explotab (Almidón Glicolato Sódico)	30 mg
Lauril sulfato de sodio	20 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10 mg
Estearato de magnesio	10 mg
Alcohol etílico 96%	50 mg

PRESENTACIÓN
Envase conteniendo 10 cápsulas

POSOLOGÍA
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Mantener a temperatura inferior a 30 ºC.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 49.801

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:
Laboratorios Donato Zurlo & CIA S.R.L.
Laboratorios Arcano S. A.
Laboratorios Argenpack S.A.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.

“Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica”.

Nota: Igual texto para las presentaciones de 20, 30, 40, 50, 60, 90 y 100 cápsulas.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-08926801-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 24 de Enero de 2023

Referencia: EX-2021-105808676- RICHMOND - Rotulo capsulas 200 mg - Certificado N49.801

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.24 15:11:59 -03:00

Analia Claudia Sabattini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.24 15:12:00 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

VIRORREVER®
EFAVIRENZ 200 mg
Cápsulas

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula de 200 mg contiene:

Efavirenz	200 mg
Lactosa monohidrato	230 mg
Explotab (Almidón Glicolato Sódico)	30 mg
Lauril sulfato de sodio	20 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10 mg
Estearato de magnesio	10 mg
Alcohol etílico 96%	50 mg

PRESENTACIÓN
Envase conteniendo 250 cápsulas

POSOLOGÍA
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Mantener a temperatura inferior a 30 ºC.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 49.801

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:
Laboratorios Richmond S. A.C. I. F.
Laboratorios Donato Zurlo & CIA S.R.L.
Laboratorios Arcano S. A.
Laboratorios Argenpack S.A.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.

“Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica”.

Nota: Igual texto para las presentaciones de 500 y 1000 cápsulas.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-08926642-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 24 de Enero de 2023

Referencia: EX-2021-105808676- RICHMOND - Rotulo capsulas 200 mg UHE - Certificado N49.801

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.24 15:11:46 -03:00

Analia Claudia Sabattini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.24 15:11:47 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

VIRORREVER ®
EVAFIRENZ 600 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 600 mg contiene:

Efavirenz	600 mg
Lauril sulfato de sodio	36 mg
Kollidon CL	192 mg
Silicato de calcio	96 mg
Povidona	24 mg
Almidón Pregelatinizado	240 mg
Estearato de magnesio	12 mg
Hidroxipropil metil celulosa 2910/5	9,70 mg
Polietilenglicol 8000	2,65 mg
Talco	6,35 mg
Dióxido de titanio	6,35 mg
Lactosa monohidrato	4,95 mg

PRESENTACIÓN
10 comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Mantener a temperatura inferior a 30 ºC.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 49.801

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:
Laboratorios Richmond S. A.C. I. F.
Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S. A.C. I. F.
Laboratorios Argenpack

“Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica”.

Nota: Igual texto para las presentaciones de 20, 30, 40, 50, 60, 90 y 100 comprimidos recubiertos.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-08926485-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 24 de Enero de 2023

Referencia: EX-2021-105808676- RICHMOND - Rotulo Compr rec 600 mg- Certificado N49.801.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.24 15:11:33 -03:00

Analia Claudia Sabattini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.24 15:11:34 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

VIRORREVER ®
EFAVIRENZ 600 mg
Comprimidos recubiertos

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 600 mg contiene:

Efavirenz	600 mg
Lauril sulfato de sodio	36 mg
Kollidon CL	192 mg
Silicato de calcio	96 mg
Povidona	24 mg
Almidón Pregelatinizado	240 mg
Estearato de magnesio	12 mg
Hidroxipropil metil celulosa 2910/5	9,70 mg
Polietilenglicol 8000	2,65 mg
Talco	6,35 mg
Dióxido de titanio	6,35 mg
Lactosa monohidrato	4,95 mg

PRESENTACIÓN
250 comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA
Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Mantener a temperatura inferior a 30 ºC.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 49.801

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires

DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:
Laboratorios Richmond S. A.C. I. F.
Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S. A.C. I. F.
Laboratorios Argenpack

“Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica”.

Nota: Igual texto para las presentaciones de 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-08926349-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 24 de Enero de 2023

Referencia: EX-2021-105808676- RICHMOND - Rotulo Compr rec 600 mg UHE - Certificado N49.801

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.24 15:11:21 -03:00

Analia Claudia Sabattini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.24 15:11:22 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

VIRORREVER®

EFAVIRENZ 200 mg
Cápsulas

EFAVIRENZ 600 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada — Industria Argentina
Lote — Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula de 200 mg contiene:

Efavirenz	200 mg
Lactosa monohidrato	230 mg
Explotab (Almidón Glicolato Sódico)	30 mg
Lauril sulfato de sodio	20 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10 mg
Estearato de magnesio	10 mg
Alcohol etílico 96%	50 mg

Cada comprimido recubierto de 600 mg contiene:

Efavirenz	600 mg
Lauril sulfato de sodio	36 mg
Kollidon CL	192 mg
Silicato de calcio	96 mg
Povidona	24 mg
Almidón Pregelatinizado	240 mg
Estearato de magnesio	12 mg
Hidroxipropil metil celulosa 2910/5	9,70 mg
Polietilenglicol 8000	2,65 mg
Talco	6,35 mg
Dióxido de titanio	6,35 mg
Lactosa monohidrato	4,95 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiviral de uso sistémico.
Código ATC: N03AX14

INDICACIONES

Efavirenz está indicado en el tratamiento antiviral combinado del virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) en adultos infectados, adolescentes y niños de 3 años de edad y mayores.

Efavirenz no se ha estudiado adecuadamente en pacientes con enfermedad por VIH avanzada, es decir, en pacientes con recuentos de CD4 < 50 células/mm^3, o después del fracaso de tratamiento con un inhibidor de la proteasa (IP). Aunque no se ha documentado la resistencia cruzada de efavirenz con medicamentos IP, hasta la fecha no existen datos suficientes sobre la eficacia de la utilización de una terapia combinada con IP, después del fracaso del tratamiento con Efavirenz.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción:
Efavirenz es un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1). La actividad de Efavirenz es predominantemente por inhibición no competitiva de la transcriptasa reversa de HIV-1. La transcriptasa reversa del HIV-2 y las ADN polimerasas α, β, γ y δ no son inhibidas por Efavirenz.

Electrofisiología cardíaca
Se ha evaluado el efecto de efavirenz sobre el intervalo QTc en un estudio de 3 grupos QT cruzados abierto, controlado con principio activo y con placebo, de 3 períodos de secuencia única fija, en 58 voluntarios sanos con polimorfismos de la CYP2B6.
Tras la administración de una dosis diaria de 600 mg de efavirenz durante 14 días, la media de la $C_{máx}$ de efavirenz en los sujetos con el genotipo *6/*6 del CYP2B6 fue 2,25 veces la media de la $C_{máx}$ observado en los sujetos con el genotipo *1/*1 de la CYP2B6. Se observó una relación positiva entre la concentración de efavirenz y la prolongación del QTc. En base a la relación entre concentración e intervalo QTc, la media de la prolongación del intervalo QTc y el límite superior del intervalo de confianza al 90% son 8,7 ms y 11,3 ms en los sujetos con el genotipo *6/*6 del CYP2B6 tras la administración de 600 mg al día de efavirenz durante 14 días.

FARMACODINAMIA

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.

Resistencia
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. 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 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 realizados en Europa de efavirenz en combinación con indinavir o zidovudina más 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 en Europa 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 del 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 o 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.

FARMACOCINÉTICA

-Absorción

Se obtuvieron concentraciones plasmáticas pico de 1,6-9,1 µM de Efavirenz a las 5 horas de la administración de dosis orales de 100 a 1600 mg a pacientes no infectados. Se observaron aumentos en los valores de $C_{máx}$ y AUC asociados a la dosis en los casos de dosis de hasta 1600 mg; los aumentos no alcanzaron valores proporcionales, indicando por ende menores niveles de absorción en el caso de dosis más elevadas. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas pico (3-5 horas) no se modificó con la administración de dosis múltiples, y las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzaron a los 6 – 7 días.
En pacientes con infección por VIH-1 en estado estacionario, los valores de $C_{máx}$ promedio, $C_{mín}$ promedio y AUC promedio resultaron proporcionales a la dosis en los casos de dosis diarias de 200 mg, 400 mg y 600 mg. En el caso de 35 pacientes que recibían dosis de 600 mg de Efavirenz una vez al día, el valor de $C_{máx}$ en estado estacionario se ubicó en 12,9 ± 3,7 µM (promedio +/- DS), mientras que el correspondiente a $C_{mín}$ en estado estacionario fue de 5,6 ± 3,2 µM, y el de AUC alcanzó los 184 ± 73 µM•h.

-Distribución

Efavirenz presenta un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas humanas (de aproximadamente 99,5-99,75%), especialmente a la albúmina. En pacientes con infección VIH-1 a los que se administraron dosis de 200 a 600 mg de Efavirenz una vez por día, durante un período mínimo de un mes, las concentraciones de líquido cefalorraquídeo oscilaron entre el 0,26 y el 1,19% (con un promedio de 0,69%) de la concentración plasmática correspondiente. Esta proporción es aproximadamente 3 veces mayor a la fracción de Efavirenz en plasma no unido a las proteínas (libre).

-Biotransformación

Tanto los estudios realizados en seres humanos como los estudios *in vitro* realizados con microsomas hepáticos humanos, demostraron que Efavirenz se metaboliza principalmente mediante el sistema del citocromo P450,

convirtiéndose en metabolitos hidroxilados que posteriormente atraviesan un proceso de glucuronidación.
Estos metabolitos resultan básicamente inactivos contra el VIH-1. Los estudios *in vitro* realizados en Europa sugieren que las isoenzimas con mayor intervención en el metabolismo de Efavirenz son las CYP3A y la CYP2B6, y que efavirenz inhibe las isoenzimas de P450, 2C9, 2C19 y 3A4. En los estudios *in vitro* efavirenz no inhibió CYP2E1 e inhibió CYP2D6 y CYP1A2 solo 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 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, se han observado informes contradictorios tanto de exposiciones aumentadas como disminuidas a sustratos de estas enzimas, cuando se coadministran 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.

Efecto de los alimentos

- *Cápsulas*: 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 ayunas.

- *Comprimidos:* En voluntarios no infectados, el AUC y $C_{máx}$ de una dosis única de 600 mg de efavirenz en forma de comprimidos recubiertos con película, aumentó en un 28% (IC del 90%: 22-33%) y un 79% (IC del 90%: 58-102%), respectivamente, cuando se les administraba junto con

una comida de alto contenido en grasas, en relación a la administrada en ayuno.

Insuficiencia hepática
En un estudio realizado en Europa a dosis única, la vida media se duplicó en el único paciente con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C), lo que indicaba 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.

Género, etnia, ancianos
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 ancianos.

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 µM x h. La farmacocinética de efavirenz en pacientes pediátricos fue similar a la de los adultos.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

-Forma de administración

Se recomienda la administración de Efavirenz con el estómago vacío. Se ha observado un aumento de las concentraciones de efavirenz tras la administración de Efavirenz con alimentos, lo que podría producir un aumento en la frecuencia de las reacciones adversas.

-Posología

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

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

Ajuste de dosis
Si efavirenz se coadministra con voriconazol, la dosis de mantenimiento de voriconazol debe incrementarse hasta 400 mg cada 12 horas y la dosis de efavirenz debe reducirse hasta un 50%, por ejemplo hasta 300 mg una vez al día. Cuando se termine el tratamiento con voriconazol, la dosis inicial de efavirenz debe restablecerse.
Si efavirenz se coadministra con rifampicina a pacientes que pesen 50 kg o más, podría considerarse un aumento en la dosis de efavirenz hasta 800 mg/día.

Población pediátrica (de 3 a 17 años)
La dosis recomendada de efavirenz en combinación con un IP y/o INTI para pacientes de 3 a 17 años de edad se describe en la Tabla 1. Las cápsulas duras de efavirenz deben administrarse solo a niños capaces de tragar cápsulas duras sin problemas.

Tabla N° 1- Dosis Pediátrica a administrarse una vez al día

Peso Corporal (kg)	Dosis de Efavirenz (mg)
Entre 10 y menos de 15	200
Entre 15 y menos de 20	250
Entre 20 y menos de 25	300
Entre 25 y menos de 32,5	350
Entre 32,5 y menos de 40	400
40 en adelante	600

Poblaciones especiales

-Insuficiencia renal
La farmacocinética de efavirenz no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, menos del 1% de una dosis de efavirenz se elimina inalterada en la orina, por lo que el impacto de la insuficiencia renal en la eliminación de efavirenz debería ser mínimo.
-Insuficiencia hepática
Los pacientes con enfermedad hepática leve pueden tratarse con su dosis normalmente recomendada de efavirenz. Los pacientes deben monitorearse cuidadosamente, por las reacciones adversas relacionadas con la dosis, especialmente los síntomas del sistema nervioso.

CONTRAINDICACIONES

Efavirenz está contraindicado en pacientes que presentan hipersensibilidad clínica significativa a cualquiera de sus componentes.
Efavirenz está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C).

Efavirenz no debe ser administrado en forma concomitante con Terfenadina, Astemizol, Cisaprida, Midazolam, Triazolam, Pimozida, Bepridil o alcaloides ergóticos (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina) porque la competencia por la isoenzima CYP3A4 por parte de Efavirenz puede provocar la inhibición del metabolismo de dichos medicamentos y potencialmente generar reacciones adversas graves y/o peligro de muerte (por ejemplo arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria).

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

Pacientes con:
- Antecedentes familiares de muerte súbita o de prolongación congénita del intervalo QTc en los electrocardiogramas, o con cualquier otra condición clínica conocida que prolongue el intervalo QTc.
- Antecedentes de arritmias cardíacas sintomáticas o con bradicardia clínicamente relevante o con insuficiencia cardíaca congestiva, acompañado por una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida.
- Alteraciones graves del balance electrolítico, como hipopotasemia o hipomagnesemia.

Pacientes que estén tomando medicamentos que prolongan el intervalo QTc (proarrítmicos).
Estos medicamentos incluyen:
- antiarrítmicos de las clases IA y III,
- neurolépticos, agentes antidepresivos,
- ciertos antibióticos, incluyendo algunos agentes de las siguientes clases: macrólidos, fluoroquinolonas y agentes antifúngicos imidazólicos y triazólicos,
- ciertos antihistamínicos no sedantes (terfenadina, astemizol),
- cisaprida,
- flecainida,
- ciertos antimaláricos,
- metadona.

La administración de forma conjunta con elbasvir/grazoprevir, debido a que se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir. Este efecto se debe a una inducción de CYP3A4 o gp-P por efavirenz y se espera que dé lugar a la pérdida de respuesta virológica de elbasvir/grazoprevir.

ADVERTENCIAS

-Resistencia

Efavirenz no debe utilizarse como agente único para el tratamiento de la infección por VIH-1 ni incorporarse en calidad de agente único a un régimen que haya fracasado. Al administrarse Efavirenz en calidad de monoterapia, se

genera inmediatamente un virus de características resistentes. La selección de los otros agentes antirretrovirales a utilizarse en combinación Efavirenz deberá considerar el potencial de resistencia viral cruzada.

-Administración concomitante con productos relacionados.
No se recomienda la administración concomitante de Efavirenz con otros medicamentos que contengan Efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato en su formulación, a no ser que sea necesario para realizar un ajuste de dosis.
Cuando se prescriban medicamentos de forma conjunta con efavirenz, los médicos deberán consultar los prospectos correspondientes.

La coadministración de glecaprevir/pibrentasvir con efavirenz puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir, produciendo una reducción del efecto terapéutico. No se recomienda la coadministración de glecaprevir/pibrentasvir con efavirenz.

No se recomienda el uso concomitante de extractos de Ginkgo biloba.

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Si se interrumpe la administración de cualquier medicamento antirretroviral que forme parte de un tratamiento combinado por sospecha de intolerancia, se debe considerar 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.

- 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 fue más frecuente en aquellos pacientes con historial de depresión. También se han notificado casos de depresión grave, muerte por suicidio, delirios, comportamiento de tipo psicótico y catatonia durante el periodo de poscomercialización.
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 realizados en Europa en los que los pacientes recibieron 600 mg de efavirenz al día, los síntomas descriptos con mayor frecuencia, aunque no los únicos descriptos, fueron: mareo, insomnio, somnolencia, alteraciones de la concentración, sueños anormales. Los síntomas del sistema nervioso normalmente se manifiestan durante el primer o segundo día de tratamiento y generalmente se resuelven después de las primeras 2 – 4 semanas.

Se debe informar a los pacientes de que, si presentan los síntomas frecuentes, estos suelen mejorar con un tratamiento continuado y no son predictivos de la posterior aparición de cualquiera de los síntomas psiquiátricos menos frecuentes.

La neurotoxicidad de aparición tardía, que incluye ataxia y encefalopatía (alteración de la conciencia, confusión, ralentización psicomotora, psicosis, delirio), se puede producir meses o años después de iniciar el tratamiento con efavirenz. Se han producido algunos eventos de neurotoxicidad de aparición tardía en pacientes con polimorfismos genéticos CYP2B6, que se asocian con niveles elevados de efavirenz, a pesar de utilizar la dosis estándar.
Se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes que presenten signos y síntomas de experiencias adversas neurológicas graves, para valorar la posibilidad de que estos eventos puedan estar relacionados con el uso de efavirenz y si se justifica la interrupción del tratamiento con Virorrever®.

-Erupción cutánea

En ensayos clínicos realizados en Europa con efavirenz se han descripto 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 el 1% de los pacientes tratados con efavirenz, se han descripto 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.

-Hepatotoxicidad

Se recomienda el monitoreo de las enzimas hepáticas previo al inicio del tratamiento y durante el mismo, en el caso de pacientes con enfermedad hepática subyacente, incluidas las infecciones por hepatitis B o C; como así también en pacientes con valores de transaminasas marcadamente elevados y en aquellos en tratamiento con otras medicaciones que puedan estar asociadas a toxicidad hepática. Algunos de los informes de insuficiencia hepática presentados con posterioridad a la introducción al mercado comercial, surgieron de pacientes sin enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables. Asimismo, deberá considerarse la posibilidad de realizar un monitoreo de enzimas hepáticas en el caso de pacientes con disfunción hepática preexistente o que presenten otros factores de riesgo. En el caso de pacientes con aumentos persistentes en los valores de transaminasa sérica mayores a cinco veces el límite superior del rango normal, deberá ponderarse el beneficio de continuar la terapia con Efavirenz contra los riesgos de posible toxicidad hepática de importancia.

Prolongación del intervalo QTc

Se ha observado prolongación del intervalo QTc con el uso de efavirenz.

Se deben considerar alternativas a efavirenz cuando se coadministra con un fármaco con un riesgo conocido de Torsade de Pointes o cuando se administra a pacientes con mayor riesgo de Torsade de Pointes.

-Convulsiones

Se han observado casos de convulsiones en pacientes tratados con Efavirenz, generalmente en aquellos con antecedentes médicos comprobados de convulsiones. Deberán tomarse las precauciones correspondientes en los casos de pacientes con antecedentes de convulsiones.
Aquellos pacientes que estén recibiendo medicación anticonvulsiva con metabolismo primario a través del hígado, tales como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, en forma concomitante, pueden requerir un monitoreo periódico 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.

-Peso y parámetros metabólicos

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

-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 jiroveci* (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.

-Alteraciones hepáticas

Algunas notificaciones poscomercialización de insuficiencia hepática ocurrieron en pacientes que no tenían enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables. Debe considerarse el monitoreo de las enzimas hepáticas para pacientes sin insuficiencia hepática preexistente u otros factores de riesgo.

-Efecto de los alimentos

La administración de efavirenz con alimentos puede incrementar la exposición a efavirenz y conllevar un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas. Por lo tanto, se recomienda la administración de efavirenz con el estómago vacío y preferiblemente antes de acostarse.

-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 monitorearse 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 monitorearse 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 monitoreen cuidadosamente.

Pacientes ancianos
No se ha evaluado un número suficiente de pacientes ancianos 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. Por lo tanto, efavirenz no debe administrarse a niños menores de 3 años.
Se ha notificado erupción cutánea en el 46% de niños tratados con efavirenz durante un periodo 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
Virorrever® contiene 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.

PRECAUCIONES

-Identificación de la pruebas de laboratorio

Enzimas hepáticas
En un estudio realizado en Europa, se observaron elevaciones de AST y ALT de más de cinco veces el límite superior de normal (LSN) en el 3% de los pacientes tratados con 600 mg de efavirenz. Se observaron elevaciones similares en pacientes tratados con regímenes control (5% después del tratamiento a largo plazo).

Se detectaron elevaciones de GGT de más de cinco veces el límite superior de la normalidad en un 4% de los pacientes tratados con 600 mg de efavirenz y en 1,5-2% de los pacientes tratados con regímenes control (7% de pacientes tratados con efavirenz y 3% de pacientes tratados con regímenes control después del tratamiento a largo plazo). Las elevaciones aisladas de GGT en pacientes que recibieron efavirenz pueden reflejar inducción enzimática. En el estudio a largo plazo un 1% de los pacientes de cada grupo interrumpieron el tratamiento debido a alteraciones hepáticas o del sistema biliar.

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

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

Poblaciones especiales
-Población pediátrica
Las reacciones adversas en niños fueron generalmente similares a las observadas en los pacientes adultos. La erupción cutánea se observó con mayor frecuencia en niños (en un ensayo clínico en el que se incluyeron 57

niños que recibieron efavirenz durante un periodo de 48 semanas, se observó erupción cutánea en un 46% de los pacientes) y fue más frecuentemente de mayor intensidad que en los adultos (se notificaron casos de erupción cutánea grave en el 5,3% de los niños). Antes de iniciar el tratamiento con efavirenz en niños, debe considerarse la administración de un tratamiento profiláctico con los antihistamínicos apropiados. Aunque es difícil detectar la aparición de alteraciones del sistema nervioso en niños pequeños, en general estos trastornos fueron menos frecuentes en los niños y por lo general muy leves.

En el ensayo de 57 niños, el 3,5% de los pacientes presentaron alteraciones del sistema nervioso de intensidad moderada, de las cuales la más frecuente fue el mareo.

Ningún niño presentó síntomas graves o tuvo que interrumpir el tratamiento debido a trastornos del sistema nervioso.

-Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias 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 coadministran con efavirenz. Efavirenz también es un inhibidor in vitro de CYP3A4. En teoría, efavirenz podría aumentar inicialmente la exposición a los sustratos de CYP3A4, lo que justifica la precaución con los sustratos de CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico. Efavirenz puede ser un inductor de CYP2C19 y CYP2C9; sin embargo, también se ha observado inhibición in vitro y el efecto neto de la coadministración 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, jugo de pomelo) que inhiben la actividad de CYP3A4 o CYP2B6. Las sustancias o preparaciones a base de hierbas (por ejemplo extractos de Ginkgo biloba y hierba de San Juan) que inducen estas enzimas pueden dar lugar a concentraciones plasmáticas disminuidas de efavirenz. El uso concomitante de la hierba de San Juan está contraindicado. No se recomienda el uso concomitante de extractos de Ginkgo biloba.
La coadministración de efavirenz y metamizol, que es un inductor del metabolismo de enzimas, incluidas CYP2B6 y CYP3A4, puede producir una reducción en las concentraciones plasmáticas de efavirenz con una posible disminución de la eficacia clínica. Por lo tanto, se aconseja precaución cuando metamizol y efavirenz se administran de forma conjunta; se debe vigilar la respuesta clínica y/o los niveles del medicamento, según proceda.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT
Efavirenz está contraindicado con el uso concomitante de fármacos (que pueden causar prolongación del intervalo QTc y Torsade de Pointes) como: antiarrítmicos de las clases IA y III, neurolépticos y agentes antidepresivos, ciertos antibióticos incluidos algunos agentes de las siguientes clases:
macrólidos, fluoroquinolonas, agentes antifúngicos imidazólicos y triazólicos, ciertos antihistamínicos no sedantes (terfenadina, astemizol), cisaprida, flecainida, ciertos antimaláricos y metadona.

Población pediátrica
Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de efavirenz en niños menores de 3 años de edad o con un peso inferior a 13 kg. Sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

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

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

Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)
La coadministración de efavirenz y la hierba de San Juan o cualquier otro medicamento a base de plantas medicinales que contenga hierba de San Juan, está contraindicada.
Los niveles plasmáticos de efavirenz pueden reducirse por el uso concomitante de la hierba de San Juan, debido a la inducción de las enzimas que metabolizan y/o el transporte de proteínas por la hierba de San Juan. Si un paciente está tomando hierba de San Juan, se debe interrumpir su administración, comprobar los niveles víricos y, si es posible, los niveles de efavirenz.

Los niveles de efavirenz pueden aumentar al interrumpir la administración de la hierba de San Juan y la dosis de efavirenz podría necesitar ajustes. El efecto inductor de la hierba de San Juan puede persistir como mínimo hasta 2 semanas después de interrumpir el tratamiento.

Otras interacciones

Las interacciones entre efavirenz y los inhibidores de la proteasa, agentes antirretrovirales distintos de los inhibidores de la proteasa y otros medicamentos no antirretrovirales se enumeran en la Tabla 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 N° 2: Interacciones entre efavirenz y otros medicamentos, en adultos

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis)	**Efectos sobre los niveles del medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, $C_{máx}$, $C_{mín}$ con intervalos de confianza si están disponibles[a] (mecanismo)**	**Recomendación sobre la coadministración con efavirenz**
ANTIINFECCIOSOS		
Antivirales para 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) $C_{máx}$: ↑17%* (↑8 a ↑27) $C_{mín}$: ↓42%* (↓31 a ↓51) 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	No se recomienda la coadministración de efavirenz con atazanavir/ritonavir. Si se requiere la coadministración de atazanavir con un INNTI, podría considerarse un incremento en la dosis tanto de atazanavir como de ritonavir a 400 mg y 200 mg respectivamente, en combinación con efavirenz con una monitorización clínica cuidadosa.
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.
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.
Fosamprenavir/Nelfinavir/ Efavirenz	Interacción no estudiada	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.

Fosamprenavir/Saquinavir/ Efavirenz	Interacción no estudiada	No se recomienda esta combinación ya que se espera que se reduzca significativamente la exposición a ambos IP.
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg una vez al día)	Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 a ↓ 47) $C_{mín}$: ↓ 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. No es necesario realizar un ajuste de dosis de efavirenz cuando se administra con indinavir o indinavir/ritonavir.
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 $C_{máx}$: ↓ 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.	
Lopinavir/ritonavir cápsulas blandas o solución oral/Efavirenz Lopinavir/ritonavir comprimidos/Efavirenz (400/100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día) (500/125 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)	Reducción significativa en la exposición a lopinavir. Concentraciones de lopinavir: ↓30-40% Concentraciones de lopinavir: similares a lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día sin efavirenz.	Con efavirenz, debe considerarse un aumento del 33% en las dosis de las cápsulas blandas y la solución oral de lopinavir/ritonavir (4 cápsulas/aprox. 6,5 ml dos veces al día en lugar de 3 cápsulas/5 ml dos veces al día). Debe actuarse con precaución, puesto que el ajuste de dosis podría ser insuficiente en algunos pacientes. La dosis de lopinavir/ritonavir comprimidos debe incrementarse a 500/125 mg dos veces al día cuando se coadministra con 600 mg de efavirenz una vez al día.

Nelfinavir/Efavirenz (750 mg q8h/600 mg una vez al día)	Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 a ↑ 34) $C_{máx}$: ↑ 21% (↑ 10 a ↑ 33) Esta combinación fue generalmente bien tolerada.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
Ritonavir/Efavirenz (500 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)	Ritonavir: Mañana AUC: ↑ 18% (↑ 6 a ↑ 33) Noche AUC: ↔ Mañana $C_{máx}$: ↑ 24% (↑ 12 a ↑ 38) Noche $C_{máx}$: ↔ Mañana $C_{mín}$: ↑ 42% (↑ 9 a ↑ 86)b Noche $C_{mín}$: ↑ 24% (↑ 3 a ↑ 50)b Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 a ↑ 34) $C_{máx}$: ↑ 14% (↑ 4 a ↑ 26) $C_{mín}$: ↑ 25% (↑ 7 a ↑ 46)b (inhibición del metabolismo oxidativo mediado por CYP) Cuando se administró efavirenz con 500 mg o 600 mg de ritonavir dos veces al día, la combinación no se toleró bien (se produjeron, por ejemplo: mareos, náuseas, parestesia y elevación de 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).	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.
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	No se ha estudiado esta interacción.	No hay datos disponibles para hacer una recomendación de dosis. No se recomienda la utilización de efavirenz con saquinavir como único inhibidor de la proteasa.
Antagonista CCR5		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)	Maraviroc: AUC12: ↓ 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 prospecto de los medicamentos que contienen maraviroc.
Inhibidor de la integrasa		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg dosis única/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C12: ↓ 21% $C_{máx}$: ↓ 36% (inducción UGT1A1)	No es necesario realizar un ajuste de dosis para raltegravir.

INTI e INNTI		
INTI/Efavirenz	No se han realizado estudios de interacción específica con efavirenz e INTI distintos de lamivudina, zidovudina, y tenofovir disoproxil 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 dos INNTI no ha demostrado ser beneficiosa en términos de eficacia y seguridad.
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.

Simeprevir/Efavirenz (150 mg una vez al día /600 mg una vez al día)	Simeprevir: AUC: ↓71% (↓67 a ↓74) $C_{máx}$: ↓51% (↓46 a ↓56) C_{min}: ↓91% (↓88 a ↓92) Efavirenz: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ C_{min}: ↔ Sin efecto (↔) equivale a una disminución en el ratio medio estimada en ≤20% o un aumento en el ratio medio estimado en ≤25% (inducción enzimática de CYP3A4)	La administración concomitante de simeprevir con efavirenz resultó en un descenso significativo de las concentraciones plasmáticas de simeprevir debido a la inducción de CYP3A por efavirenz, lo que podría resultar en una pérdida del efecto terapéutico de simeprevir. No se recomienda la administración conjunta de simeprevir con efavirenz.
Elbasvir/grazoprevir	Elbasvir: AUC: ↓54% $C_{máx}$: ↓45% Grazoprevir: AUC: ↓83% $C_{máx}$: ↓87%	La administración concomitante de efavirenz con elbasvir/grazoprevir está contraindicada, ya que puede conducir a la pérdida de respuesta virológica de elbasvir/grazoprevir. Esta pérdida se debe a disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir causadas por la inducción de CYP3A4 o gp-P (para obtener información adicional consulte el prospecto de elbasvir/grazoprevir).
Sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Sofosbuvir: $C_{máx}$ ↑38% Velpatasvir: AUC ↓53% $C_{máx}$ ↓47% $C_{mín}$ ↓57% Previsto: ↓ Voxilaprevir	Se ha demostrado que la administración conjunta de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil con sofosbuvir/velpatasvir disminuye de manera significativa las concentraciones plasmáticas de velpatasvir, debido a la inducción de CYP3A por efavirenz, que puede dar lugar a la pérdida del efecto terapéutico de velpatasvir. Aunque no se estudió, se anticipa una disminución similar en la exposición a voxilaprevir. No se recomienda la administración conjunta de efavirenz con sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (para obtener información adicional consulte el prospecto de sofosbuvir/velpatasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir).
Glecaprevir/pibrentasvir	↓ glecaprevir	La administración concomitante de

	↓ pibrentasvir	glecaprevir/pibrentasvir con efavirenz puede disminuir significativamente las concentraciones de glecaprevir y pibrentasvir en plasma, dando lugar a un efecto terapéutico reducido. No se recomienda la administración conjunta de glecaprevir/pibrentasvir con efavirenz. Para más información consulte el prospecto de glecaprevir/pibrentasvir.
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.
Antimicobacterianos		
Rifabutina/Efavirenz (300 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Rifabutina: 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 rifabutina debería aumentarse un 50% cuando se administra con efavirenz. Debe considerarse duplicar la dosis de rifabutina en regímenes donde la rifabutina 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.
Antifúngicos		
Itraconazol/Efavirenz (200 mg q12h/600 mg una vez al día)	AUC: ↓ 39% (↓ 21 a ↓ 53) $C_{máx}$: ↓ 37% (↓ 20 a ↓ 51) $C_{mín}$: ↓ 44% (↓ 27 a ↓ 58) (reducción en las concentraciones de itraconazol: inducción CYP3A4) Hidroxitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 a ↓ 55) $C_{máx}$: ↓ 35% (↓ 12 a ↓ 52) $C_{mín}$: ↓ 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% $C_{máx}$: ↓ 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% $C_{máx}$: ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% $C_{máx}$: ↑ 38% Voriconazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 a ↑ 13) * $C_{máx}$: ↑ 23% (↓ 1 a ↑ 53) * Efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 a ↑ 29) ** $C_{máx}$: ↔** *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%, por ejemplo hasta 300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol finalice, la dosis inicial de efavirenz debe restaurarse.

Fluconazol/Efavirenz (200 mg una vez al día/400 mg una vez al día)	Interacción farmacocinética clínicamente no significativa.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
Ketoconazol y otros imidazoles antifúngicos	No se ha estudiado esta interacción.	No hay datos disponibles para hacer una recomendación de dosis.
ANTIMALÁRICOS		
Arteméter/lumefantrina/ Efavirenz (comprimido de 20/120 mg, 6 dosis de 4 comprimidos cada una durante 3 días/600 mg una vez al día)	Arteméter: AUC: ↓ 51% $C_{máx}$: ↓ 21% Dihidroartemisina: 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 de antimalárica, se recomienda tener precaución cuando se coadministra efavirenz y comprimidos de arteméter/lumefantrina.
Atovacuona e hidrocloruro 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.
ANTIANSIOLÍTICOS		
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 aumentados o disminuidos por efavirenz.	Puede requerirse realizar un ajuste de dosis de warfarina o acenocumarol.

ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina/Efavirenz (400 mg una vez al día/600 mg	Carbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20 a ↓ 33)	No puede hacerse una recomendación de dosis. Se debe

una vez al día)	$C_{máx}$: ↓ 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 activo, en el estado estacionario permaneció sin cambios. No se ha estudiado la coadministración de dosis más elevadas de efavirenz o carbamazepina.	considerar el tratamiento con otro anticonvulsivante alternativo. Los niveles plasmáticos de carbamazepina deben monitorearse 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 monitorearse 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 monitorearse para el control de las convulsiones.
Vigabatrina/Efavirenz Gabapentina/Efavirenz	Esta interacción no se ha estudiado. No se esperan interacciones clínicamente significativas, ya que vigabatrina y gabapentina se eliminan exclusivamente de forma inalterada por la orina y es improbable que compitan por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación usadas por efavirenz.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
ANTIDEPRESIVOS		
Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)		
Sertralina/Efavirenz (50 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Sertralina: AUC: ↓ 39% (↓ 27 a ↓ 50) $C_{máx}$: ↓ 29% (↓ 15 a ↓ 40) $C_{mín}$: ↓ 46% (↓ 31 a ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↑ 11% (↑ 6 a ↑ 16) $C_{mín}$: ↔	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.

	(inducción de CYP3A4)	
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, por ejemplo un efecto inhibidor 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) Hidroxibupropión: 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.
ANTIHISTAMINICOS		
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. No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.
Verapamilo, Felodipino, Nifedipino y Nicardipino	Interacción no estudiada. Cuando se coadministra efavirenz con un bloqueante de los canales de	Los ajustes de dosis para los bloqueantes de los canales de calcio deberán realizarse en

	calcio que sea sustrato de la enzima CYP3A4, hay una posible reducción de las concentraciones plasmáticas de los bloqueantes de los canales de calcio.	función de la respuesta clínica.
MEDICAMENTOS HIPOLIPEMIANTES		
Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa		
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 monitorearse periódicamente. Puede que sea necesario realizar un ajuste de la dosis 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 monitorearse periódicamente. Puede que sea necesario realizar un ajuste de la dosis 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 monitorearse periódicamente. Puede que sea necesario realizar un ajuste de la dosis de simvastatina. No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz

Rosuvastatina/Efavirenz	Interacción no estudiada. Rosuvatastina 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		
Vía oral: Etinilestradiol+ Norgestimato/Efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Etinilestradiol: AUC: ↔ $C_{máx}$: ↔ $C_{mín}$: ↓8%(↑ 14 a ↓25) Norelgestromina (metabolito activo):	Debe utilizarse un método de barrera fiable, además de los anticonceptivos hormonales

	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.	
Inyectable: Acetato de medroxiprogesterona (DMPA)/Efavirenz (150 mg IM dosis única de DMPA)	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.	Debido a que la información disponible es limitada, debe utilizarse un método de barrera fiable, además de los anticonceptivos hormonales

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
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 monitoreados 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 el ajuste de dosis de buprenorfina ni de efavirenz cuando se coadministren.

a intervalos de confianza del 90% a menos que indique lo contrario.
b intervalos de confianza del 95%.

Efavirenz no se fija a los receptores de cannabinoides. Se han notificado resultados falsos positivos de la prueba del cannabis en orina con algunos métodos de análisis en pacientes no infectados e infectados por VIH que recibieron efavirenz. En estos casos se recomienda una prueba confirmatoria por un método más específico como cromatografía de gases/espectrometría de masa.

-Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de 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 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 tanto macho como hembra 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.

-Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se deberán utilizar siempre anticonceptivos de barrera en combinación con otros métodos anticonceptivos. Debido a la larga vida media de efavirenz, se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas durante 12 semanas tras finalizar el tratamiento con efavirenz.

Embarazo

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

Se han realizado notificaciones retrospectivas en Europa de hallazgos relacionados con defectos del tubo neural, incluyendo meningomielocele, todos en madres expuestas a regímenes conteniendo efavirenz (excluyendo cualquier comprimido que contiene la combinación a dosis fija de efavirenz) en el primer trimestre.

También se han notificado casos adicionales incluyendo acontecimientos relacionados con defectos del tubo neural, con el comprimido que contiene la combinación a dosis fija de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. 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.

Desde julio de 2013, se registraron notificaciones prospectivas de 904 embarazos expuestos durante el primer trimestre a regímenes que contienen efavirenz, que resultaron en 766 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.
Se han observado malformaciones en fetos de monos tratados con efavirenz.

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

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/una dosis dos veces al día), y no afectó al esperma, ni a las crías de las ratas macho tratadas (dosis hasta 200 mg/ tomar una dosis dos veces al día). 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

Resumen del perfil de seguridad

En un estudio realizado en Europa, un subgrupo de pacientes adultos que recibieron 600 mg diarios de efavirenz en combinación con IP y/o INTI en ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente, consideradas como mínimo de gravedad moderada, notificadas en al menos un 5% de los pacientes fueron: erupción cutánea (11,6%), mareos (8,5%), náuseas (8,0%), cefalea (5,7%) y fatiga (5,5%).

Las reacciones adversas más relevantes asociadas a efavirenz son erupción y síntomas del sistema nervioso. Los síntomas del sistema nervioso generalmente empiezan inmediatamente después del inicio del tratamiento y generalmente se resuelven después de las primeras 2-4 semanas. En pacientes tratados con efavirenz se han notificado reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme; reacciones adversas psiquiátricas incluida depresión grave, muerte por suicidio y comportamiento tipo psicótico; y convulsiones. La administración de efavirenz con alimentos puede incrementar la exposición a efavirenz y conducir a un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas.

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

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas graves o moderadas consideradas y posiblemente relacionadas con el tratamiento (según la asignación de los investigadores) que se notificaron en Europa en ensayos clínicos en los que se administró efavirenz a las dosis recomendadas como parte de una terapia combinada. También se enumeran en cursiva las reacciones adversas observadas en la experiencia poscomercialización, asociadas a tratamientos antirretrovirales que contenían efavirenz.

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando el siguiente convenio: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco

frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000).

Tabla N° 3

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, catatonia*
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, coordinación anormal, convulsiones, pensamientos anormales, *temblor*‡
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	*Tinnitus*‡, vértigo
Trastornos vasculares	
Frecuentes	*Rubor*‡
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos
Poco frecuentes	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Aspartato aminotransferasa (AST) elevada*, alanina aminotransferasa (ALT) elevada*, gamma-glutamil transferasa (GGT) elevada*
Poco frecuentes	Hepatitis aguda
Raras	Insuficiencia hepática‡‡*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción cutánea (11,6%)*
Frecuentes	Prurito
Poco frecuentes	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-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 *Descripción de reacciones adversas seleccionadas* para más detalles.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Información relativa a la vigilancia poscomercialización

‡ Estas reacciones adversas se identificaron a través de los estudios de vigilancia poscomercialización; sin embargo, las frecuencias se determinaron utilizando datos de ensayos clínicos.

‡‡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 ensayos clínicos. La categoría de frecuencia "rara" definida 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.

Erupción cutánea

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

Normalmente, las erupciones consisten en erupciones cutáneas maculopapulares de leves a moderadas, que se producen durante las dos primeras semanas siguientes al inicio del tratamiento con efavirenz.

En la mayoría de los pacientes la erupción se resolvió durante el tratamiento continuado que contenía efavirenz, en el transcurso de un mes. El tratamiento con efavirenz puede reiniciarse en aquellos pacientes en los que se suspendió el tratamiento a causa de la erupción.

Se recomienda la utilización de los antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados al reiniciar el tratamiento con efavirenz.
La experiencia con efavirenz en pacientes en los que se haya suspendido el tratamiento con otros agentes antirretrovirales de la clase INNTI es limitada.

Las tasas notificadas de erupciones cutáneas recurrentes tras un cambio desde un tratamiento con nevirapina a un tratamiento con efavirenz, basado principalmente en datos de una cohorte retrospectiva, varía en un rango del 13 al 18%, comparable a la tasa observada en pacientes tratados con efavirenz en estudios clínicos.

Síntomas psiquiátricos

Se han notificado reacciones adversas psiquiátricas graves en pacientes tratados con efavirenz. En ensayos clínicos controlados las frecuencias de acontecimientos psiquiátricos graves específicos fueron:

Tabla N° 4

	Tratamiento con Efavirenz	Tratamiento control
Depresión grave	1,6 %	0,6 %
Ideas suicidas	0,6 %	0,3 %
Intentos de suicidio fallidos	0,4 %	0 %
Comportamiento agresivo	0,4 %	0,3 %
Reacciones paranoides	0,4 %	0,3 %
Reacciones maníacas	0,1 %	0 %

Los pacientes con historial de trastornos psiquiátricos parecen tener mayor riesgo de reacciones adversas psiquiátricas graves con frecuencias que varían en un rango de 0,3% para reacciones maníacas, a un 2,0% tanto para depresión grave como para ideas suicidas. También hubo notificaciones poscomercialización de muerte por suicidio, delirios, comportamiento de tipo psicótico y catatonia.

Trastornos del sistema nervioso

En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, aunque no las únicas descriptas, fueron mareos, insomnio, somnolencia, falta de concentración y sueños anormales. El 19% de los pacientes experimentaron síntomas del sistema nervioso con una intensidad de moderada a grave (grave 2%) en comparación con el 9% (grave 1%) de los pacientes del grupo control. En los ensayos clínicos, el 2% de los pacientes tratados con efavirenz interrumpió el tratamiento debido a dichos síntomas.

Los síntomas del sistema nervioso normalmente se manifiestan durante el primer o segundo día de tratamiento y generalmente se resuelven después de las primeras 2-4 semanas.

En un ensayo con voluntarios no infectados, el tiempo medio hasta la aparición de un síntoma representativo del sistema nervioso, fue de 1 hora desde la administración de la dosis y la duración media de dicho síntoma fue de 3 horas.

Los síntomas del sistema nervioso pueden aparecer con más frecuencia si se administra efavirenz junto con las comidas, posiblemente debido a un aumento de los niveles plasmáticos de efavirenz. La administración de este medicamento a la hora de acostarse parece que mejora la tolerancia a estos síntomas, y es recomendable durante las primeras semanas del tratamiento y en aquellos pacientes que continúen experimentando dichos síntomas. No se ha observado ningún beneficio con la reducción de la dosis o la división de la dosis diaria.

El análisis de los datos a largo plazo mostró que, a partir de 24 semanas de tratamiento, la incidencia de síntomas del sistema nervioso de nueva aparición, en los pacientes tratados con efavirenz era similar a la obtenida en el brazo de control.

Se han notificado casos poscomercialización de ataxia y encefalopatía

asociadas con niveles elevados de efavirenz, que se producen meses o años después de iniciar el tratamiento con efavirenz.

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

Síndrome de Reconstitución Inmune
En los pacientes infectados por VIH que presenten una deficiencia inmune grave en el momento en el que se inicie la terapia antirretroviral combinada (TARC), puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

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

Poblaciones especiales

Enzimas hepáticas en hepatitis B o C, en pacientes coinfectados
En los datos de un estudio a largo plazo, 137 pacientes tratados con una terapia combinada que contenía efavirenz (mediana de la duración del tratamiento 68 semanas) y 84 en el grupo control (mediana de la duración del tratamiento de 56 semanas) fueron seropositivos a la exploración para hepatitis B (antígeno de superficie positivo) y/o hepatitis C (anticuerpos frente a hepatitis C positivo).
Entre estos pacientes coinfectados se observaron elevaciones de AST de más de cinco veces el límite superior normal en un 13% de los pacientes incluidos en los grupos de tratamiento con efavirenz y en un 7% en los del grupo control, y elevaciones de ALT de más de cinco veces el límite superior normal (LSN), desarrollado en un 20% y en un 7% respectivamente.

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

SOBREDOSIFICACIÓN
Algunos pacientes que accidentalmente tomaron 600 mg dos veces al día informaron un incremento en los síntomas del sistema nervioso. Un paciente experimentó contracciones musculares involuntarias.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

CONSERVACIÓN

Mantener a temperatura inferior a 30 ºC.

PRESENTACIÓN

VIRORREVER® 200 mg cápsulas: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 250, 500 y 1000 cápsulas, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

VIRORREVER® 600 mg comprimidos recubiertos: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

CERTIFICADO Nº 49.801

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519
Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com.

Efavirenz 200 mg – Cápsulas

Elaborado en:
Laboratorios Vicrofer S.R.L.

Acondicionado en:
Laboratorios Donato Zurlo & CIA S.R.L.
Laboratorios Arcano S. A.
Laboratorios Argenpack S.A.
Laboratorios Frasca S.R.L.

Efavirenz 600 mg – Comprimidos recubiertos
Elaborado en:
Laboratorios Richmond S. A.C. I. F.

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S. A.C. I. F.
Laboratorios Argenpack

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

"Fecha de revisión última....."

Sin T.A.C.C.
Este Medicamento es Libre de Gluten

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-08926227-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 24 de Enero de 2023

Referencia: EX-2021-105808676- RICHMOND - prospectos - Certificado N49.801

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 39 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.24 15:11:11 -03:00

Analia Claudia Sabattini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.24 15:11:12 -03:00