



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

DISPOSICIÓN N°

2705

BUENOS AIRES, **27 MAY 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019881-06-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

S. H.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N°

2705

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

Que mediante Disposición ANMAT N° 1804/10, adjunta a fs. 282/285, esta Administración aceptó los resultados del estudio de bioequivalencia denominado "Estudio de Biodisponibilidad / Bioequivalencia de dosis única de EFAVIRENZ 600 mg. comprimidos en voluntarios sanos" propiedad de la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. autorizado por Disposición 0118/09 de su producto ZULETEL / EFAVIRENZ comprimidos recubiertos 600 mg. Certificado en trámite, contra un medicamento de referencia denominado STOCRIN / EFAVIRENZ, comprimidos recubiertos 600 mg. Certificado N° 47.447, del laboratorio MERCK SHARP & DHOME (ARGENTINA), por haber cumplimentado las exigencias de Buenas Prácticas para la realización de Estudios de Biodisponibilidad / Bioequivalencia establecidas en las Disposiciones ANMAT N° 5330/97 y sus modificatorias y concordantes y N° 5040/06.

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

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



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N°

2705

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y N° 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

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

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

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



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **2705**

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

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

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

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-019831-06-3

DISPOSICIÓN N°: **2705**


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **2705**

Nombre comercial: ZULETEL

Nombre/s genérico/s: EFAVIRENZ

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SANTA ROSA 3676 SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ZULETEL .

Clasificación ATC: J05AG03 .

Indicación/es autorizada/s : ESTE MEDICAMENTO EN COMBINACIÓN CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CON HIV-1.

Concentración/es: 600 MG de EFAVIRENZ.



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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: EFAVIRENZ 600 MG. Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 8.0 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 18.0 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 174.0 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 262.0 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 25 MCG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 250 MCG, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 30.0 MG, LAURIL SULFATO DE SODIO 12.0 MG, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 96.0 MG, ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIO - POLIETILENGLICOL - TALCO 39.725 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BCO OPACO, SELLADO CON DISCO DE AL Y TAPA DE SEGURIDAD

Presentación: ENVASES X 30, ENVASES X 60, ENVASES X 100 UH, ENVASES X 500 UH

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30, 60, 100 Y 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; desde: 15 °C. hasta: 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **2705**

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

2705



PROYECTO DE RÓTULOS Y ETIQUETAS

Industria Argentina

Contenido: 30 comprimidos recubiertos

ZULETEL

EFAVIRENZ 600 mg

USO ORAL

Venta Bajo Receta Archivada

Lote - Vencimiento

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:

Efavirenz 600 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, Alcohol polivinílico/dióxido de titanio/PEG 3000/talco, Polivinilpirrolidona K30, Estearato de magnesio, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de silicio, Oxido de hierro amarillo, Oxido de hierro rojo.

Posología y modo de uso: ver prospecto adjunto

Conservar en su envase original a temperaturas entre 15 y 30 °C

PREFERENTEMENTE POR DEBAJO DE 25°C

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

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Director Técnico: Gabriel Saez – Farmacéutico.

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

Ruta Panamericana km 36,5

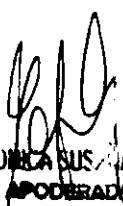
B 1619 IEA Garín, Provincia de Buenos Aires

TE 03327 452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Santa Rosa 3676 – B1644BVF-Victoria – Prov. de Buenos Aires.

Nota: este texto se repite para las presentaciones por 60, 100 y 500 comprimidos recubiertos, las dos últimas para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.


Srta. MONICA SUSANA GUALDO
APODERADA


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.



2705

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

Industria Argentina

ZULETEL

EFAVIRENZ 600 mg

Comprimidos recubiertos

USO ORAL

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Efavirenz 600,0 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 262 mg; Celulosa microcristalina 174 mg; Almidón glicolato de sodio 96 mg; Alcohol polivinílico/dióxido de titanio/PEG 3000/talco 39.725 mg; Polivinilpirrolidona K30 30 mg; Estearato de magnesio 18 mg; Laurilsulfato de sodio 12 mg; Dióxido de silicio 8 mg; Oxido de hierro amarillo 250 µg; Oxido de hierro rojo 25 µg.

ACCION TERAPEUTICA

Antiviral inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa del virus de la inmunodeficiencia humano tipo 1, específico para el tratamiento del HIV-1.
Código ATC: J05AG03

INDICACIONES

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

ACCION FARMACOLOGICA

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

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

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL BIANZI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
I.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.O.L.I.A.



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

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

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

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

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


SRTA. MONIZA SUSANA GUALD.
APODERADA


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12819
MICROSULES ARGENTINA
S.A. DE S.C.I.I.A.



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

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

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

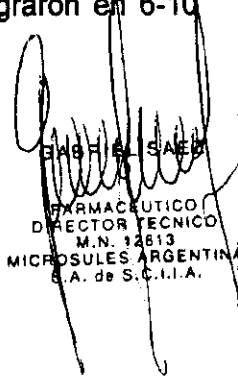
Farmacocinética

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

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

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


Sr. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


DR. PHILIP SAED
FARMACUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12613
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

2705



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


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

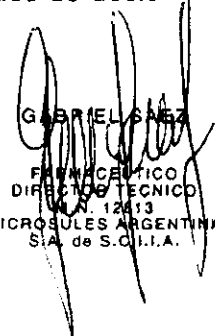
Distribución: Efavirenz posee una alta afinidad a unirse a proteínas plasmáticas principalmente albúminas. En pacientes infectados con HIV-1 (N:9) que recibieron Efavirenz 200 a 600 mg una vez por día durante un mínimo de 1 mes, las concentraciones en líquido cefalorraquídeo fueron de 0.26 a 1.19% (media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

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

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

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


Sr. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SANZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
N.º 12413
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

2705



DOSIS Y ADMINISTRACION

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

A fin de mejorar la tolerabilidad de los efectos secundarios del sistema nervioso, se recomienda la dosificación antes de acostarse durante las primeras dos a cuatro semanas de tratamiento y en pacientes que continúan experimentando dichos síntomas.

Tratamiento antirretroviral concomitante: este medicamento debe ser administrado en combinación con otras medicaciones antirretrovirales.

Pacientes pediátricos: la siguiente tabla describe la dosis recomendada de este medicamento para pacientes pediátricos de 3 años o mayores con un peso de entre 10 y 40 kg. La dosis recomendada para pacientes pediátricos cuyo peso es superior a los 40 kg. es de 600 mg una vez por día.


Dosis pediátrica para administrar una vez por día

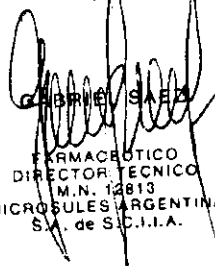
Peso corporal

<i>Kg</i>	<i>Peso corporal Libras</i>	<i>Efavirenz (dosis en mg)</i>
10 a < 15	22 a < 33	200
15 a < 20	33 a < 44	250
20 a < 25	44 a < 55	300
25 a < 32	55 a < 71.5	350
32.5 a < 40	71.5 a < 88	400
> 40	> 88	600

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Efavirenz no debe administrarse a pacientes con trastornos hepáticos graves (Child Pugh Grado C). Efavirenz no debe administrarse de forma concomitante con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil o


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 14813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

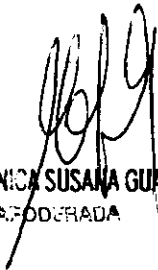
2705



alcaloides ergóticos (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina) porque la competición de efavirenz por CYP3A4 podría producir inhibición del metabolismo y la posible aparición de efectos adversos graves y/o potencialmente mortales (por ejemplo arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria). No se deben utilizar preparados a base de plantas que contengan Hipérico o Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) durante la utilización de efavirenz debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y los efectos clínicos de efavirenz.

ADVERTENCIAS

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


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
AFODORADA


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 1283
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C. I.A.



moderada que generalmente se resuelven durante la terapia continuada. La administración de los antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados pueden mejorar la tolerancia y acelerar la resolución de la erupción. En menos del 1% de los pacientes tratados con efavirenz, se han descrito casos de erupción grave asociada con ampollas, descamación húmeda o úlceras. La incidencia de eritema multiforme o de síndrome de Stevens-Johnson fue aproximadamente de 0,1%. Se debe suspender la administración de efavirenz a pacientes que hayan desarrollado erupción grave asociada con ampollas, descamación, afectación de las mucosas o fiebre. Si se suspende el tratamiento con efavirenz, debe considerarse la conveniencia de interrumpir el tratamiento con el resto de los agentes antirretrovirales para evitar el desarrollo de virus resistentes. Se ha notificado erupción en 26 de 57 niños (46%) tratados con efavirenz durante un período de 48 semanas y fue grave en tres pacientes. En los niños, se puede considerar la profilaxis con antihistamínicos adecuados antes de iniciar el tratamiento con efavirenz. Aquellos pacientes que hayan interrumpido el tratamiento con otros INNTIs debido a la erupción cutánea pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar dicha erupción durante el tratamiento con efavirenz. *Síntomas psiquiátricos:* se han notificado efectos adversos psiquiátricos en pacientes tratados con efavirenz. Los pacientes con un historial previo de trastornos psiquiátricos parecen tener mayor riesgo de presentar estos efectos adversos psiquiátricos graves. En particular, la depresión grave fue más frecuente en aquellos pacientes con historial de depresión. También se han notificado casos de depresión grave, muerte por suicidio, delirios y comportamiento de tipo psicótico durante el período de post-comercialización. Se debe recomendar a los pacientes, que consulten con su médico inmediatamente en el caso de que presenten síntomas como depresión grave, psicosis o ideación suicida, para evaluar la posibilidad de que los síntomas puedan estar relacionados con el uso de efavirenz, y si es así, para determinar si los riesgos de continuar con la terapia superan los beneficios. *Síntomas del sistema nervioso:* En ensayos clínicos en los que los pacientes recibieron 600 mg de efavirenz, los síntomas descritos con mayor frecuencia,

Sra. MONICA SDEANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL LABRZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROBULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.



aunque no los únicos descritos, fueron: mareo, insomnio, somnolencia, alteraciones de la concentración, sueños anormales. Los síntomas del sistema nervioso, normalmente se manifiestan durante el primer o segundo día de tratamiento y generalmente se resuelven después de las primeras 2-4 semanas. Se debe informar a los pacientes de que si presentan los síntomas frecuentes, estos suelen mejorar con un tratamiento continuado y no son predictivos de la posterior aparición de cualquiera de los síntomas psiquiátricos menos frecuentes. *Convulsiones*: raramente se han observado casos de convulsiones en pacientes en tratamiento con efavirenz, generalmente en pacientes con historial médico conocido de convulsiones. Los pacientes que reciben concomitantemente tratamientos anticonvulsivantes que se metabolizan mayoritariamente por vía hepática, como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, pueden necesitar monitorización periódica de los niveles plasmáticos. En un estudio de interacción de medicamentos, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina disminuyeron cuando la carbamazepina se co-administraba con efavirenz. Se debe tener precaución en cualquier paciente con un historial de convulsiones. *Efecto de los alimentos*: la administración de Efavirenz con alimentos puede incrementar la exposición a efavirenz y conllevar un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas. Por lo tanto se recomienda la administración de efavirenz con el estómago vacío y preferiblemente antes de acostarse. *Síndrome de Reconstitución Inmune*: cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses desde el inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. *Lipodistrofia y alteraciones metabólicas*: la

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12870
MICROFULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos efectos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y tratamiento con IPs y entre lipoatrofia y el tratamiento con INTIs. Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores dependientes del individuo como la edad avanzada y con factores dependientes del fármaco como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y con trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado. *Osteonecrosis*: se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología de esta patología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse. *Poblaciones especiales: Insuficiencia hepática*: Teniendo en cuenta el extenso metabolismo de efavirenz mediado por el citocromo P450 y que la experiencia clínica en pacientes con disfunción hepática crónica es limitada, se recomienda precaución en la administración de efavirenz a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente por si se producen efectos adversos dosis-dependientes, especialmente síntomas del sistema nervioso. Se realizarán análisis clínicos a intervalos periódicos para evaluar la alteración hepática. No se ha establecido la seguridad y eficacia de efavirenz en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes importantes. Efavirenz está contraindicado en pacientes con trastornos hepáticos graves. Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con terapias antirretrovirales combinadas presentan un


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SÁENZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.F.A.



riesgo mayor de efectos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales. Los pacientes con alteración hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, presentan una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deben monitorizarse según la práctica estándar. Si hay evidencia de empeoramiento de la alteración hepática o elevaciones persistentes de las transaminasas séricas que superen en más de 5 veces el límite superior del rango normal, es necesario evaluar el beneficio de la continuación del tratamiento con efavirenz frente a los riesgos potenciales de toxicidad hepática significativa. En estos pacientes, se debe considerar la interrupción del tratamiento. En pacientes tratados con otros medicamentos asociados con toxicidad hepática, también se recomienda la monitorización de las enzimas hepáticas. En el caso de recibir un tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, se debe consultar también la información relacionada con esos medicamentos. *Insuficiencia renal:* no se ha estudiado la farmacocinética de efavirenz en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, en orina se excreta menos del 1% de la dosis de efavirenz inalterada, de modo que el impacto de la insuficiencia renal en la eliminación de efavirenz debería ser mínimo. No hay experiencia del tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave y se recomienda que los pacientes en esta población se monitoricen cuidadosamente. *Pacientes de edad avanzada:* no se ha evaluado un número suficiente de pacientes de edad avanzada en ensayos clínicos para determinar si responden de manera diferente a pacientes más jóvenes. *Lactosa:* este medicamento contiene 342 mg de lactosa en cada dosis diaria de 600 mg. No es probable que esta cantidad pueda producir los síntomas de intolerancia a la lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Las personas con estas condiciones deben tomar efavirenz solución oral, que no contiene lactosa.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
AFODERADA

GABRIEL SAEZ
FABIAN JUNCO
DIRECCION TECNICO
N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A de S.C.I.I.A.



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

PRECAUCIONES

Generalidades


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


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

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

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

Deberá informarse a los pacientes de que este medicamento puede provocar vértigo, concentración defectuosa, y/o somnolencia. Estos pacientes deberán


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
AFODERADA


GABRIEL S. SABET
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
N. 12413
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.U.I.A.

2705



ser advertidos de que si experimentan estos síntomas deberán evitar tareas potencialmente riesgosas tales como manejar automóviles o manejar maquinas.

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

La interrupción de la erupción cutánea fue del 1.7%.

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

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

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

A causa del metabolismo extensivo del citocromo P450 mediatizado de Efavirenz y limitada experiencia clínica en pacientes con trastornos hepáticos,

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL SÁEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.A.



deberá actuarse con precaución en la administración de este medicamento a dichos pacientes.

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

Interacciones medicamentosas: efavirenz ha demostrado *in vivo* que induce CYP3A4. Otros componentes que son sustratos de CYP3A4 pueden haber disminuido las concentraciones plasmáticas cuando son coadministrados junto con efavirenz. Estudios *in vitro* demostraron que efavirenz inhibe las isoenzimas 2C9, 2C19 y 3A4 en el rango de las concentraciones plasmáticas de efavirenz observadas. La coadministración de efavirenz con drogas primariamente metabolizadas por estas isozimas puede resultar en alteraciones en las concentraciones plasmáticas de la droga coadministrada. Por lo tanto puede ser necesario ajustar las dosis en forma apropiada para estas drogas.

Se supone que las drogas que inducen la actividad CYP3A4 (por ej. Fenobarbital, Rifampicina, Rifabutina) aumentan el clearance de efavirenz resultando en concentraciones plasmáticas más bajas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Se ha mostrado que efavirenz *in vivo* induce CYP3A4. Otros compuestos que son sustratos de CYP3A4 pueden tener concentraciones plasmáticas disminuidas cuando se coadministran con efavirenz. En los estudios *in vitro* se ha demostrado que efavirenz inhibe las isoenzimas 2C9, 2C19, y 3A4 en el rango de las concentraciones plasmáticas de efavirenz observadas. La coadministración de efavirenz con drogas metabolizadas primariamente estas isoenzimas puede tener como resultado concentraciones plasmáticas alteradas de la droga coadministrada. Por lo tanto, es posible que se requiera ajustes apropiados de la dosis para estas drogas. Las drogas que inducen la actividad de CYP3A4 (Ej. eg, fenobarbital, rifampina, rifabutina) suelen incrementar el clearance de efavirenz teniendo como resultado concentraciones plasmáticas reducidas.

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
A. J. ODORADA

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.R.L.I.A.

2705



Clase de droga concomitante: nombre de la droga	Efecto	Comentario clínico
Agentes antirretrovirales		
Inhibidor de la proteasa: Fosamprenavir cálcico	↓ amprenavir	<p>Fosamprenavir (no aumentado): no se han establecido dosis adecuadas de las combinaciones con respecto a la seguridad y eficacia.</p> <p>Fosamprenavir/ritonavir: un adicional 100 mg/día (300 mg total) de ritonavir se recomienda cuando EFAVIRENZ se administra con fosamprenavir/ritonavir una vez al día. No se requiere ningún cambio en la dosis de ritonavir cuando EFAVIRENZ se administra con fosamprenavir más ritonavir dos veces al día.</p>
Inhibidor de la proteasa: Atazanavir	↓ atazanavir	<p>Pacientes sin experiencia al tratamiento: cuando se coadministra con EFAVIRENZ, la dosis recomendada de atazanavir es 400 mg con ritonavir 100 mg (juntos una vez al día con comida) y EFAVIRENZ 600 mg (una vez al día con el estómago vacío, preferentemente a la hora de acostarse).</p> <p>Pacientes con experiencia al tratamiento: no se</p>

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
APROBADA

GABRIEL DIAZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.A.



		recomienda la coadministración de EFAVIRENZ y atazanavir
Inhibidor de la proteasa: Indinavir	↓ indinavir	La dosis óptima de indinavir, cuando se suministra en combinación con EFAVIRENZ, se desconoce. Aumentar la dosis de indinavir a 1000 mg cada 8 horas no compensa el metabolismo de indinavir aumentado debido a EFAVIRENZ. Cuando indinavir en una dosis incrementada (1000 mg cada 8 horas) se suministró con EFAVIRENZ (600 mg una vez al día), el ABC y Cmin de indinavir disminuyeron en promedio por 33-46% y 39-57%, respectivamente, comparado cuando indinavir (800 mg cada 8 horas) se suministró solo.
Inhibidor de la proteasa: Lopinavir/ritonavir	↓ lopinavir	No se debe administrar Lopinavir/ritonavir comprimidos una vez al día en combinación con EFAVIRENZ. En pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, los comprimidos lopinavir/ritonavir pueden usarse dos veces al día en combinación con EFAVIRENZ sin ajuste de dosis. Un aumento de dosis de lopinavir/ritonavir comprimidos a 600/150 mg (3 comprimidos) dos veces al día puede considerarse cuando se emplea en combinación con EFAVIRENZ en pacientes con experiencia al tratamiento donde clínicamente se sospecha la susceptibilidad

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
AFOD-BAJA

GABRIEL KATZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.



deberá actuarse con precaución en la administración de este medicamento a dichos pacientes.

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

Interacciones medicamentosas: efavirenz ha demostrado *in vivo* que induce CYP3A4. Otros componentes que son sustratos de CYP3A4 pueden haber disminuido las concentraciones plasmáticas cuando son coadministrados junto con efavirenz. Estudios *in vitro* demostraron que efavirenz inhibe las isoenzimas 2C9, 2C19 y 3A4 en el rango de las concentraciones plasmáticas de efavirenz observadas. La coadministración de efavirenz con drogas primariamente metabolizadas por estas isozimas puede resultar en alteraciones en las concentraciones plasmáticas de la droga coadministrada. Por lo tanto puede ser necesario ajustar las dosis en forma apropiada para estas drogas.

Se supone que las drogas que inducen la actividad CYP3A4 (por ej. Fenobarbital, Rifampicina, Rifabutina) aumentan el clearance de efavirenz resultando en concentraciones plasmáticas más bajas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Se ha mostrado que efavirenz *in vivo* induce CYP3A4. Otros compuestos que son sustratos de CYP3A4 pueden tener concentraciones plasmáticas disminuidas cuando se coadministran con efavirenz. En los estudios *in vitro* se ha demostrado que efavirenz inhibe las isoenzimas 2C9, 2C19, y 3A4 en el rango de las concentraciones plasmáticas de efavirenz observadas. La coadministración de efavirenz con drogas metabolizadas primariamente estas isoenzimas puede tener como resultado concentraciones plasmáticas alteradas de la droga coadministrada. Por lo tanto, es posible que se requiera ajustes apropiados de la dosis para estas drogas. Las drogas que inducen la actividad de CYP3A4 (Ej. eg, fenobarbital, rifampina, rifabutina) suelen incrementar el clearance de efavirenz teniendo como resultado concentraciones plasmáticas reducidas.


Sra. MONICA SUSANA GUALDI
AUTORIZADA

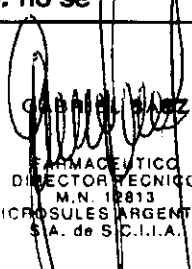
GABRIEL BAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

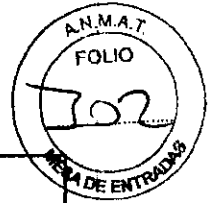
2705



Clase de droga concomitante: nombre de la droga	Efecto	Comentario clínico
Agentes antirretrovirales		
Inhibidor de la proteasa: Fosamprenavir cálcico	↓ amprenavir	<p>Fosamprenavir (no aumentado): no se han establecido dosis adecuadas de las combinaciones con respecto a la seguridad y eficacia.</p> <p>Fosamprenavir/ritonavir: un adicional 100 mg/día (300 mg total) de ritonavir se recomienda cuando EFAVIRENZ se administra con fosamprenavir/ritonavir una vez al día. No se requiere ningún cambio en la dosis de ritonavir cuando EFAVIRENZ se administra con fosamprenavir más ritonavir dos veces al día.</p>
Inhibidor de la proteasa: Atazanavir	↓ atazanavir	<p>Pacientes sin experiencia al tratamiento: cuando se coadministra con EFAVIRENZ, la dosis recomendada de atazanavir es 400 mg con ritonavir 100 mg (juntos una vez al día con comida) y EFAVIRENZ 600 mg (una vez al día con el estómago vacío, preferentemente a la hora de acostarse).</p> <p>Pacientes con experiencia al tratamiento: no se</p>


 Srta. MONICA SUSANA GUALDI
 APODERADA


 GABRIEL BAZ
 FARMACEUTICO
 DIRECTOR TECNICO
 M.N. 12813
 MICROSULES ARGENTINA
 S.A. de S.C.I.I.A.



		recomienda la coadministración de EFAVIRENZ y atazanavir
Inhibidor de la proteasa: Indinavir	↓ indinavir	La dosis óptima de indinavir, cuando se suministra en combinación con EFAVIRENZ, se desconoce. Aumentar la dosis de indinavir a 1000 mg cada 8 horas no compensa el metabolismo de indinavir aumentado debido a EFAVIRENZ. Cuando indinavir en una dosis incrementada (1000 mg cada 8 horas) se suministró con EFAVIRENZ (600 mg una vez al día), el ABC y Cmin de indinavir disminuyeron en promedio por 33-46% y 39-57%, respectivamente, comparado cuando indinavir (800 mg cada 8 horas) se suministró solo.
Inhibidor de la proteasa: Lopinavir/ritonavir	↓ lopinavir	No se debe administrar Lopinavir/ritonavir comprimidos una vez al día en combinación con EFAVIRENZ. En pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, los comprimidos lopinavir/ritonavir pueden usarse dos veces al día en combinación con EFAVIRENZ sin ajuste de dosis. Un aumento de dosis de lopinavir/ritonavir comprimidos a 600/150 mg (3 comprimidos) dos veces al día puede considerarse cuando se emplea en combinación con EFAVIRENZ en pacientes con experiencia al tratamiento donde clínicamente se sospecha la susceptibilidad

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
AFODERADA

GABRIEL SARRI
FARMACUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.A.



		disminuida a lopinavir (por la historia del tratamiento o la evidencia de laboratorio). Un aumento de dosis de solución oral lopinavir/ritonavir a 533/133 mg (6,5 mL) dos veces al día tomado con comida se recomienda cuando se usa en combinación con EFAVIRENZ.
Inhibidor de la proteasa: Ritonavir	↑ ritonavir ↑ efavirenz	Cuando ritonavir 500 mg cada 12 horas se coadministró con EFAVIRENZ 600 mg una vez al día, la combinación se asoció con una frecuencia más elevada de experiencias clínicas adversas (ej. mareos, náuseas, parestesia) y anomalías de laboratorio (enzimas hepáticas elevadas). Se recomienda el monitoreo de enzimas hepáticas cuando EFAVIRENZ se usa en combinación con ritonavir.
Inhibidor de la proteasa: Saquinavir	↓ saquinavir	No debe usarse como único inhibidor de la proteasa en combinación con EFAVIRENZ.
Antagonista del co-receptor CCR5: Maraviroc	↓ maraviroc	Consulte la información completa de prescripción para maraviroc para una guía sobre coadministración con efavirenz.
Otros agentes		
Anticoagulante: Warfarina	↑ o ↓ warfarina	Concentraciones plasmáticas y efectos potencialmente aumentados o disminuidos por EFAVIRENZ.

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
AFODERADA

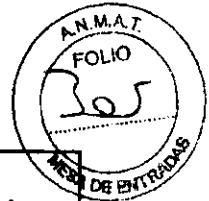
GABRIEL BARRA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.R.L.A.




Anticonvulsivos: Carbamazepina	↓ carbamazepina ↓ efavirenz	No hay datos suficientes para hacer una recomendación de dosificación para efavirenz. Se debe usar un tratamiento anticonvulsivo alternativo.
Fenitoina fenobarbital	↓ anticonvulsivo ↓ efavirenz	Potencial para la reducción en los niveles plasmáticos de efavirenz y/o anticonvulsivos; se debe realizar monitoreos periódicos de los niveles plasmáticos de anticonvulsivos.
Antidepresivo: Sertralina	↓ sertralina	Los incrementos en la dosificación de sertralina deben orientarse según la respuesta clínica.
Antimicóticos: Voriconazol	↓ voriconazol ↑ efavirenz	EFAVIRENZ y voriconazol no deben coadministrarse en dosis estándares. Efavirenz reduce las concentraciones plasmáticas de voriconazol en forma significativa, y la coadministración puede disminuir la efectividad terapéutica de voriconazol. Además, voriconazol aumenta las concentraciones plasmáticas de efavirenz en forma significativa, lo cual puede aumentar el riesgo de efectos secundarios asociados a EFAVIRENZ. Cuando se coadministra voriconazol con EFAVIRENZ, la dosis de mantenimiento de voriconazol debe incrementarse a 400 mg cada 12 horas y la dosis de EFAVIRENZ debe disminuirse


Sra. MONICA SUSANA GUALDI
AFIDERADA

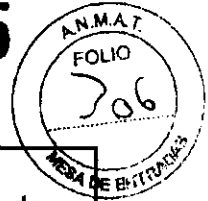
GABRIEL...
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.A.



		a 300 mg una vez al día usando la formulación de la cápsula. No se deben romper los comprimidos de EFAVIRENZ.
Itraconazol	↓ itraconazol ↓ hidroxitraconazol	Ya que no se puede hacer ninguna recomendación para itraconazol, se debe considerar un tratamiento antimicótico alternativo.
Ketoconazol	↓ ketoconazol	No se han realizado estudios de interacción farmacológica con EFAVIRENZ y ketoconazol. EFAVIRENZ tiene el potencial para disminuir las concentraciones plasmáticas de ketoconazol.
Posaconazol	↓ posaconazol	Evitar el uso concomitante a menos que el beneficio sea mayor que los riesgos.
Antiinfeccioso: Claritromicina	↓ claritromicina ↑ metabolito 14-OH	Concentraciones plasmáticas disminuidas por EFAVIRENZ; el significado clínico se desconoce. En voluntarios no infectados, el 46% desarrolló rash cutáneo mientras recibían EFAVIRENZ y claritromicina. No se recomienda ningún ajuste de dosis de EFAVIRENZ cuando se suministra con claritromicina. Se deben considerar alternativas para la claritromicina, como azitromicina (vea Otras Drogas, a continuación del cuadro). Otros antibióticos macrólidos, como eritromicina, no se han estudiado en combinación con EFAVIRENZ.


 Srta. MÓNICA SUSANA GUALDI
 ASODERADA

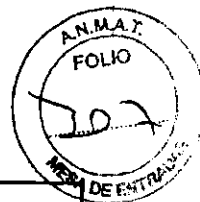

 GABRIEL BARZ
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 12813
 MICROSULES ARGENTINA
 S.A. de S.C.I.I.A.



<p>Antimicobacterianos: Rifabutina</p>	<p>↓ rifabutina</p>	<p>Aumentar la dosis diaria de rifabutina a 50%. Considerar la duplicación de la dosis de rifabutina en los regimenes donde la rifabutina se suministra 2 o 3 veces a la semana.</p>
<p>Rifampina</p>	<p>↓ efavirenz</p>	<p>Se desconoce el significado clínico de las concentraciones reducidas de efavirenz. No se han establecido recomendaciones de dosificación para el uso concomitante de EFAVIRENZ y rifampina.</p>
<p>Bloqueadores del canal de calcio: Diltiazem</p>	<p>↓ diltiazem ↓ desacetil diltiazem ↓ N-monodesmetildiltiazem</p>	<p>Los ajustes de dosis de diltiazem deben orientarse según la respuesta clínica (consulte la información de prescripción completa para diltiazem). No se requiere ningún ajuste de dosis de efavirenz cuando se administra con diltiazem.</p>
<p>Otros (ej., felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil)</p>	<p>↓ bloqueador del canal de calcio</p>	<p>No hay datos disponibles sobre las interacciones potenciales de efavirenz con otros bloqueadores del canal de calcio que son sustratos de CYP3A. El potencial existe para la reducción en las concentraciones plasmáticas del bloqueador del canal de calcio. Los ajustes de dosificación deben orientarse según la respuesta clínica (consulte la información de prescripción completa para el bloqueador del canal de calcio).</p>

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
AFODERADA

G. B. F. U. S. A. E. Z.
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 42813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.A.



<p>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Atorvastatina Pravastatina Simvastatina</p>	<p>↓ atorvastatina ↓ pravastatina ↓ simvastatina</p>	<p>Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, pravastatina, y simvastatina disminuyeron. Consulte la información de prescripción completa para el inhibidor de la HMG-CoA reductasa para una guía sobre la individualización de la dosis.</p>
<p>Anticonceptivos hormonales: Etinilestradiol/Norgestimato oral</p>	<p>↓ metabolitos activos de norgestimato oral</p>	<p>Se debe usar un método confiable de anticoncepción de barrera además de anticonceptivos hormonales. Efavirenz no tiene efecto sobre las concentraciones de etinilestradiol, pero los niveles de progestina (norelgestromin y levonorgestrel) se redujeron notablemente. No se observó ningún efecto de etinilestradiol/norgestimato sobre las concentraciones plasmáticas de efavirenz.</p>
<p>Implante Etonogestrel</p>	<p>↓ etonogestrel</p>	<p>Se debe usar un método confiable de anticoncepción de barrera además de los anticonceptivos hormonales. La interacción entre etonogestrel y efavirenz no se ha estudiado. Se puede esperar exposición disminuida de etonogestrel. Hubo informes de postcomercialización de fallas anticonceptivas con etonogestrel en pacientes expuestos a efavirenz.</p>
<p>Inmunosupresores: Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, y otros</p>	<p>↓ inmunosupresores</p>	<p>Puede esperarse exposición disminuida del inmunosupresor debido a la</p>

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
AUTORIZADA

GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12513
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.O.L.I.A.



metabolizados por CYP3A		inducción de CYP3A. No se prevé que estos inmunosupresores afecten la exposición de efavirenz. Es posible que se requiera ajuste de la dosificación de los inmunosupresores. El monitoreo cercano de las concentraciones de los inmunosupresores durante al menos 2 semanas (hasta que se alcancen concentraciones estables) se recomienda cuando se inicia o se cesa el tratamiento con efavirenz.
Analgésico narcótico: Metadona	↓ metadona	La coadministración en individuos infectados con HIV con antecedentes de uso de drogas inyectables tuvo como resultado niveles plasmáticos disminuidos de metadona y signos de abstinencia de opiáceos. La dosis de metadona se incrementó por un término medio de 22% para aliviar los síntomas de retiro. Se debe monitorear a los pacientes por signos de retiro y la dosis de metadona se debe aumentar según se requiera para aliviar los síntomas de retiro.

Otras drogas: no se recomienda ningún ajuste de dosis cuando efavirenz se suministra con lo siguiente: antiácidos de hidróxido de aluminio/magnesio, azitromicina, cetirizina, famotidina, fluconazol, lamivudina, lorazepam, nelfinavir, paroxetina, tenofovir, disoproxil, fumarato y zidovudina.

No se han realizado estudios de interacción farmacológica específica con efavirenz y los NRTI excepto lamivudina y zidovudina. No se espera

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECCIÓN TÉCNICA
V.N. 12013
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C. S.R.L.

interacciones clínicamente significativas ya que los NRTI son metabolizados por una ruta diferente que efavirenz y sería poco probable que compita por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación.

Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad

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

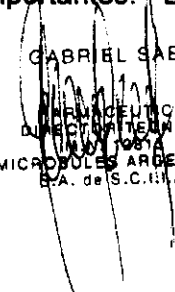
Efavirenz no perjudicó el apareamiento ni la fertilidad en ratas machos o hembras, y no afectó el espermatozoides de las ratas machos tratadas.

EMBARAZO y LACTANCIA

Debe evitarse el embarazo en aquellas mujeres que reciban efavirenz. Se utilizarán siempre anticonceptivos de barrera en combinación con otros métodos anticonceptivos (por ejemplo, anticonceptivos orales u hormonales de otro tipo). Antes de iniciar el tratamiento con efavirenz, las mujeres fértiles deben someterse a un test de embarazo. Efavirenz no debe administrarse durante el embarazo salvo que no existan otras opciones de tratamiento apropiadas. No se dispone de estudios adecuados y bien controlados del uso de efavirenz en mujeres embarazadas. En la experiencia post-comercialización y mediante un registro de los casos de embarazo se ha observado que más de 200 pacientes embarazadas estuvieron expuestas a un tratamiento antirretroviral combinado con efavirenz durante el primer trimestre de embarazo y no se hayan detectado patrones de malformación específica. Retrospectivamente, en este registro, se notificaron un número limitado de casos de defectos del tubo neural, incluyendo meningocele, pero la causalidad no ha sido establecida. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluidos efectos teratogénicos importantes. Los



Srta. MONICA SUSANA GUALDI
AUTORIZADA



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
MAY 1987
MICROBULS ARGENTINA
S.A. de S.C. S.R.L.

2705



estudios en ratas han demostrado que efavirenz se excreta en la leche, donde alcanza concentraciones muy superiores a las del plasma materno. Se desconoce si se excreta en la leche materna humana. Puesto que los datos obtenidos en animales sugieren que este medicamento puede pasar a la leche materna, se recomienda que las mujeres tratadas con efavirenz no den el pecho a sus hijos. Se recomienda específicamente que las mujeres infectadas por VIH no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH.

Debido a la vida media larga de efavirenz, se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas durante 12 semanas después de la discontinuación de efavirenz. Se debe aconsejar a las mujeres que informen al médico si se quedaron embarazadas mientras tomaban efavirenz. Si esta droga se usa durante el primer trimestre de embarazo, o si la paciente se embaraza mientras toma esta droga, se debe informar a la paciente sobre el posible daño al feto.

EFEKTOS ADVERSOS

Efavirenz se ha estudiado en más de 9.000 pacientes. En un subgrupo de 1.008 pacientes adultos que recibieron 600 mg diarios de efavirenz en combinación con IPs y/o INTIs en ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, consideradas como mínimo de gravedad moderada y descritas con mayor frecuencia en al menos un 5% de los pacientes fueron: erupción (11,6%), mareos (8,5%), náuseas (8,0%), cefalea (5,7%) y fatiga (5,5%). Las reacciones adversas más relevantes asociadas a efavirenz son erupción y síntomas del sistema nervioso. La administración de EFAVIRENZ con alimentos puede incrementar la exposición a efavirenz y conducir a un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas. En un ensayo clínico controlado (006), se evaluó el perfil de seguridad a largo plazo de tratamientos antirretrovirales que contenían efavirenz. Los pacientes recibieron efavirenz + zidovudina + lamivudina (n= 412, duración media 180 semanas), o efavirenz + indinavir (n= 415, duración media 102 semanas) o indinavir + zidovudina + lamivudina (n= 401, duración media

Sra. MOKSA SUSANA GUALDI

AFODERADA

GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 2813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

2705



76 semanas). En este estudio, no se relacionó la administración de efavirenz a largo plazo con la aparición de ningún problema nuevo de seguridad. *Erupción:* en los ensayos clínicos, el 26% de los pacientes tratados con 600 mg de efavirenz experimentó erupción cutánea, frente al 17% de los pacientes tratados en los grupos control. La erupción cutánea se consideró relacionada con el tratamiento en un 18% de los pacientes tratados con efavirenz. Se produjo erupción grave en menos del 1% de los pacientes tratados con efavirenz, y el 1,7% de los pacientes abandonó el tratamiento a causa de la erupción. La incidencia de eritema multiforme o de síndrome de Stevens-Johnson fue aproximadamente del 0,1%. Normalmente las erupciones consisten en erupciones cutáneas maculopapulares de leves a moderadas que se producen durante las dos primeras semanas siguientes al inicio del tratamiento con efavirenz. En la mayoría de los pacientes la erupción se resolvió durante el tratamiento continuado de efavirenz en el transcurso de un mes. El tratamiento con efavirenz puede reiniciarse en aquellos pacientes en los que se suspendió el tratamiento a causa de la erupción. Se recomienda la utilización de los antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados al reiniciar el tratamiento con efavirenz. La experiencia con efavirenz en pacientes en los que se haya suspendido el tratamiento con otros agentes antirretrovirales de la clase INNTI es limitada. Diecinueve pacientes que abandonaron el tratamiento con nevirapina a causa de la erupción fueron tratados con efavirenz. En nueve de ellos se presentó erupción de leve a moderada mientras estuvieron en tratamiento con efavirenz, y dos de ellos abandonaron el tratamiento debido a la erupción. *Síntomas psiquiátricos:* se han notificado efectos adversos psiquiátricos graves en pacientes tratados con efavirenz. En ensayos clínicos controlados con 1.008 pacientes tratados con regímenes conteniendo efavirenz durante una media de 1,6 años y 635 pacientes tratados con regímenes control durante una media de 1,3 años, las frecuencias de acontecimientos psiquiátricos graves específicos se detallan a continuación:

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
ASODERADA

GAERHILIA SÁEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.



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

Los pacientes con historial de trastornos psiquiátricos parecen tener mayor riesgo de efectos adversos psiquiátricos graves. La frecuencia de cada uno de los acontecimientos anteriores varía en un rango de 0,3% para reacciones maníacas a 2,0% tanto para, depresión grave como ideación suicida. Ha habido también notificaciones postcomercialización de muerte por suicidio, delirios y comportamiento de tipo psicótico. *Trastornos del sistema nervioso:* en ensayos clínicos controlados en los que los pacientes recibieron 600 mg de efavirenz junto con otros agentes antirretrovirales, los síntomas descritos con mayor frecuencia, aunque no los únicos descritos, fueron mareos, insomnio, somnolencia, alteraciones de la concentración y sueños anormales. El 19,4% de los pacientes experimentó síntomas del sistema nervioso con una intensidad moderada a grave en comparación con el 9,0% de los pacientes del grupo control. Estos síntomas fueron graves en un 2,0% de los pacientes que recibieron 600 mg diarios de efavirenz y en un 1,3% de los pacientes del grupo que recibieron regímenes de control. En los ensayos clínicos, el 2,1% de los pacientes tratados con 600 mg de efavirenz interrumpió el tratamiento debido a los síntomas del sistema nervioso. Los síntomas del sistema nervioso normalmente se manifiestan durante el primer o segundo día de tratamiento y generalmente se resuelven después de las primeras 2 – 4 semanas. En un ensayo clínico, la prevalencia mensual de los síntomas del sistema nervioso de gravedad considerada al menos como moderada, entre las semanas 4 y 48, osciló entre 5% - 9% en pacientes tratados con regímenes que contenían efavirenz y entre 3% - 5% en pacientes tratados con el tratamiento de control.

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
AFODERADA

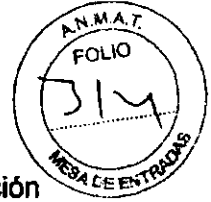
GABRIELA SÁEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12613
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



En un estudio de voluntarios no infectados, el tiempo medio hasta la aparición de un síntoma del sistema nervioso representativo fue 1 hora desde la administración de la dosis y el tiempo medio de duración de dicho síntoma fue 3 horas. Los síntomas del sistema nervioso pueden aparecer con más frecuencia si se administra efavirenz junto con alimentos posiblemente debido a un aumento de los niveles plasmáticos de efavirenz. La administración de este fármaco a la hora de acostarse parece que mejora la tolerancia a estos síntomas, y es recomendable durante las primeras semanas del tratamiento y en aquellos pacientes que continúen experimentando dichos síntomas. No se ha observado ningún beneficio con la reducción de la dosis o la división de la dosis diaria. El análisis de los datos a largo plazo del ensayo 006 (con un seguimiento medio de 180 semanas, 102 semanas y 76 semanas para pacientes tratados con efavirenz + zidovudina + lamivudina, efavirenz + indinavir e indinavir + zidovudina + lamivudina, respectivamente), mostraron que a partir de 24 semanas de tratamiento, la incidencia de síntomas del sistema nervioso de nueva aparición en los pacientes tratados con efavirenz era similar a la obtenida en la rama de control. A continuación se enumeran las reacciones adversas graves o moderadas consideradas como al menos posiblemente relacionadas con el fármaco (según la asignación de los investigadores) que se notificaron en los ensayos clínicos en los que se administró efavirenz a las dosis recomendadas como parte de una terapia combinada (n = 1.008) La frecuencia de los efectos adversos se define utilizando el siguiente convenio: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$) incluyendo casos aislados. *Trastornos del sistema nervioso*: frecuentes: sueños anormales, trastornos de la concentración, mareos, dolor de cabeza, insomnio, somnolencia. poco frecuentes: agitación, amnesia, ataxia, coordinación anormal, estado de confusión, convulsiones, pensamientos anormales. *Trastornos oculares*: poco frecuente: visión borrosa. *Trastornos del oído y laberinto*: poco frecuente: vértigo. *Trastornos gastrointestinales*: frecuentes: dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos. poco frecuentes: pancreatitis

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL SWEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROBIOLES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.A.



aguda. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*: muy frecuente: erupción cutánea. Frecuente: prurito. Poco frecuente: eritema multiforme. *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*: frecuentes: fatiga. *Trastornos del sistema inmunológico*: poco frecuente: hipersensibilidad. *Trastornos hepatobiliares*: poco frecuentes: hepatitis aguda. *Trastornos del aparato reproductor y de la mama*: poco frecuentes: ginecomastia. *Trastornos psiquiátricos*: frecuentes: ansiedad, depresión. poco frecuentes: inestabilidad emocional, agresión, euforia, alucinaciones, manía, paranoia, intento de suicidio, ideación suicida. *Síndrome de Reconstitución Inmune*: en los pacientes infectados por VIH que presenten una deficiencia inmune grave, en el momento en el que se inicie la terapia antirretroviral combinada puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. *Lipodistrofia y alteraciones metabólicas*: la terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo). La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia. *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. *Alteraciones en pruebas de laboratorio*: *Enzimas hepáticas*: se observaron elevaciones de aminotransferasa aspartato (AST) y aminotransferasa alanina (ALT) de más de cinco veces el límite superior del rango normal en el 3% de 1.008 pacientes tratados con 600 mg de efavirenz (5-8% después del tratamiento a largo plazo en el estudio 006). Se observaron elevaciones similares en pacientes tratados con regímenes de control (5% después del tratamiento a largo plazo). Se detectaron elevaciones de gamma-glutamil transferasa (GGT) de más de cinco veces el límite superior

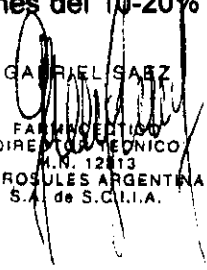
Sra. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL SÁEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 42813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



del rango normal en un 4% de los pacientes tratados con 600 mg de efavirenz y en 1.5-2% de los pacientes tratados con regímenes de control (7% de pacientes tratados con efavirenz y 3% de pacientes tratados con regímenes de control después del tratamiento a largo plazo). Las elevaciones aisladas de GGT en pacientes que recibieron efavirenz pueden reflejar inducción enzimática. En el estudio a largo plazo (006) un 1% de los pacientes de cada brazo interrumpieron el tratamiento debido a alteraciones hepáticas o del sistema biliar. En los datos del ensayo a largo plazo 006, 137 pacientes tratados con una terapia combinada que contenía efavirenz (68 semanas de duración media del tratamiento) y 84 en el brazo control (56 semanas de duración media del tratamiento) fueron seropositivos a la exploración para hepatitis B (antígeno de superficie positivo) y/o hepatitis C (anticuerpos frente a hepatitis C positivo). Entre estos pacientes co-infectados se observaron elevaciones de AST de más de cinco veces el límite superior del rango normal en 13% de los pacientes incluidos en los brazos de tratamiento con efavirenz y en 7% en los del brazo control, y elevaciones de ALT de más de cinco veces el límite superior del rango normal, desarrollado en 20% de los pacientes incluidos en los brazos de tratamiento con efavirenz y en 7% de los pacientes del brazo control. Entre los pacientes co-infectados, el 3% de aquellos tratados con tratamientos con efavirenz y el 2% del brazo control, abandonaron el estudio debido a alteraciones hepáticas o del sistema biliar. Entre las razones para la interrupción del tratamiento entre los co-infectados que estaban recibiendo efavirenz se incluyó la presencia de alteraciones en los niveles de enzimas hepáticas; no se han notificado casos de interrupción del tratamiento provocada por hepatitis colestática, fallo hepático o hígado adiposo. *Amilasas:* en ensayos clínicos en los que se incluyeron 1008 pacientes, se observaron elevaciones asintomáticas de los niveles séricos de amilasa de más de 1,5 veces el límite superior del rango normal, en el 10% de los pacientes tratados con efavirenz y el 6% de los pacientes tratados con los regímenes de control. Se desconoce la relevancia clínica del aumento asintomático de los niveles séricos de amilasa. *Lípidos:* se han observado elevaciones del 10-20%


Srta. MONICA SUZANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECCIÓN MÉDICA
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



de los niveles de colesterol total en algunos voluntarios no infectados que recibieron efavirenz. En varios ensayos clínicos con pacientes naive a los que se les administraba con regímenes que contenían efavirenz, se observaron aumentos del colesterol total, colesterol-HDL y triglicéridos a las 48 semanas de tratamiento (21-31%, 23-34% y 23-49%, respectivamente). La proporción de pacientes con un índice de colesterol total/colesterol-HDL superior a 5, permaneció inalterado. La magnitud de los cambios en los niveles lipídicos puede estar influenciada por factores como la duración del tratamiento y la presencia de otros medicamentos en el tratamiento antirretroviral. *Interacción con la prueba de cannabis:* efavirenz no se fija a los receptores de cannabinoides. Se han notificado resultados falsos positivos de la prueba del cannabis en orina, en voluntarios no infectados que recibieron efavirenz. Los resultados falsos positivos solo se observaron, cuando se utilizó para el análisis el método de THC (delta-1-tetrahydrocannabinol) de Niveles Múltiples CEDIA DAU, el cual se usó para el examen y no se han observado con otros métodos de análisis cannabinoides incluidos los métodos usados para la confirmación de resultados positivos. *Post-comercialización:* desde la comercialización de efavirenz administrado en tratamientos de combinación con otros agentes antirretrovirales, se han notificado las siguientes reacciones adversas: delirio, alteraciones hepáticas, neurosis, dermatitis fotoalérgica, psicosis e ideación suicida. *Adolescentes y niños:* las reacciones adversas en niños fueron generalmente similares a las observadas en los pacientes adultos. La erupción cutánea se observó con mayor frecuencia en niños (en un ensayo clínico en el que se incluyeron 57 niños que recibieron efavirenz durante un período de 48 semanas, se observó erupción cutánea en un 46% de los pacientes) y fue mas frecuentemente de mayor intensidad que en los adultos (se notificaron casos de erupción cutánea grave en el 5,3% de los niños). Antes de iniciar el tratamiento con efavirenz en niños, deberá considerarse la administración de un tratamiento profiláctico con los antihistaminicos 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

Sra. MONICA SUSANA GUALDI

APODERADA

ABRIL J. GÓMEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 2813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.A.

2705



por lo general muy leves. En el ensayo anteriormente citado en el que se incluyeron 57 niños, el 3,5% de los pacientes presentaron alteraciones del sistema nervioso de intensidad moderada, siendo la más frecuente el mareo. Ningún niño presentó síntomas graves o tuvo que interrumpir el tratamiento debido a los trastornos del sistema nervioso.

SOBREDOSIS

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

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

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

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 658-7777

Hospital Fernández (011) 4801-7767/ 808-2655

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Conservar en su envase original a temperaturas entre 15 y 30 °C

Preferentemente por debajo de 25°C

Sra. MONICA SUSANA GUALO
APODERADA

CHARNAL SXEZZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A

2705



Presentación

Envases con: 30, 60, 100 y 500 comprimidos recubiertos, los dos últimos para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Director Técnico: Gabriel Saez – Farmacéutico.

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

Ruta Panamericana km 36,5

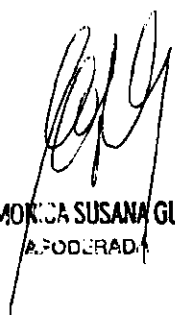
B1619IEA Garín, Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

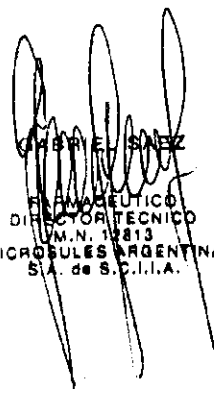
www.microsules.com.ar

Elaborado en: Santa Rosa 3676 (B1644BVF) Victoria – Pcia. de Buenos Aires

Fecha última revisión:/...../.....



Dra. MONICA SUSANA GUALDI
A. PODERADA



GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-019881-06-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **2705**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ZULETEL

Nombre/s genérico/s: EFAVIRENZ

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SANTA ROSA 3676 SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ZULETEL .

Clasificación ATC: J05AG03 .

^
H



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.7.

Indicación/es autorizada/s : ESTE MEDICAMENTO EN COMBINACIÓN CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CON HIV-1.

Concentración/es: 600 MG de EFAVIRENZ.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: EFAVIRENZ 600 MG. Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 8.0 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 18.0 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 174.0 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 262.0 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 25 MCG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 250 MCG, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 30.0 MG, LAURIL SULFATO DE SODIO 12.0 MG, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 96.0 MG, ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIO - POLIETILENGLICOL - TALCO 39.725 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BCO OPACO, SELLADO CON DISCO DE AL Y TAPA DE SEGURIDAD

Presentación: ENVASES X 30, ENVASES X 60, ENVASES X 100 UH, ENVASES X 500 UH

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30, 60, 100 Y 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; desde: 15 °C. hasta: 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



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

Se extiende a MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. el Certificado N° **55589**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **27 MAY 2010** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **2.7 0 5**


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.