



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2197-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 30 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-41864513-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-41864513-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada STOCRIN / EFAVIRENZ, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS - COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / EFAVIRENZ 50, 100 Y 200 mg (CÁPSULAS) - EFAVIRENZ 300 Y 600 mg (COMPRIMIDOS RECUBIERTOS); aprobada por Certificado N° 47.447.

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

Que 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 N° 1490/92 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 MSD ARGENTINA S.R.L. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada STOCRIN / EFAVIRENZ, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS - COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / EFAVIRENZ 50, 100 Y 200 mg (CÁPSULAS) - EFAVIRENZ 300 Y 600 mg (COMPRIMIDOS RECUBIERTOS); el nuevo

proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-50283015-APN-~~DERM#ANMAT~~; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-50283336-APN-~~DERM#ANMAT~~.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.447, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-41864513-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.11.30 11:57:29 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO

SubAdministrador -

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
33715117594
Date: 2018.11.30 11:57:31 -0300'

PROYECTO DE PROSPECTO



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

STOCRIN®

Efavirenz

50 mg, 100 mg y 200 mg - Cápsulas

300 mg y 600 mg - Comprimidos

Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

STOCRIN 50 mg:

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

STOCRIN 100 mg:

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

STOCRIN 200 mg:

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

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

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

STOCRIN 300 mg

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

STOCRIN 600 mg

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

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

INDICACIONES

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



IF-2018-02156379-APN-DGA#ANMAT
Alejandro Balonas
Apoderado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
página 265 de 310

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



STOCRIN no se ha estudiado adecuadamente en pacientes con enfermedad por VIH avanzada, es decir, en pacientes con recuentos de CD4 < 50 células/mm³, o después del fracaso del 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 STOCRIN.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

Electrofisiología cardíaca

Se ha evaluado el efecto del efavirenz sobre el intervalo QTc en un estudio de 3 grupos QT cruzados abierto, controlado con principio activo y con placebo y de 3 períodos de secuencia única fija, en 58 voluntarios sanos enriquecidos 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_{max} de efavirenz en los sujetos con el genotipo *6/*6 del CYP2B6 fue 2,25 veces la media de la C_{max} 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 (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Actividad antiviral

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

Resistencia

En cultivo celular, la potencia de efavirenz frente a variantes virales con sustituciones de aminoácidos en las posiciones 48, 108, 179, 181 ó 236 en TR o variantes con sustituciones de aminoácidos en la proteasa fue similar a la observada frente a las cepas virales de tipo salvaje. Las sustituciones puntuales que produjeron una resistencia mayor frente a efavirenz en el cultivo celular corresponden a un cambio de leucina por isoleucina en la posición 100 (L100I, resistencia de 17 a 22 veces) y de lisina por asparagina en la posición 103 (K103N, resistencia de 18 a 33 veces). Se observó una pérdida de susceptibilidad superior a 100 veces frente a variantes de VIH que expresaban K103N además de otras sustituciones de aminoácidos en TR.

Durante los ensayos clínicos de efavirenz en combinación con indinavir o zidovudina + lamivudina, K103N fue la sustitución de la TR observada con mayor frecuencia en aislados virales de pacientes que experimentaron un efecto rebote significativo en la carga viral. Esta mutación se observó en el 90% de los pacientes que recibieron efavirenz y que presentaron fracaso virológico. También se observaron sustituciones en las posiciones 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ó 225 de TR, pero con frecuencias más bajas y, a menudo, sólo en combinación con K103N. El



Alejandro Balonas
Apoderado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2018-42756379-APN-DGA#ANMAT

IE-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
página 207 de 310

11/03/2018 10:00:00 AM
11/03/2018 10:00:00 AM
11/03/2018 10:00:00 AM

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
pagina 208 de 510

PROYECTO DE PROSPECTO



patrón de las sustituciones de 23 aminoácidos en la TR que se relaciona con la resistencia a efavirenz fue independiente del resto de los medicamentos antivirales utilizados en combinación con efavirenz.

Resistencia cruzada

En cultivos celulares, los perfiles de resistencia cruzada para efavirenz, nevirapina y delavirdina demostraron que la sustitución de K103N confiere pérdida de susceptibilidad a los tres INNTI. Dos de los tres aislados clínicos resistentes a delavirdina examinados presentaron resistencia cruzada a efavirenz y contenían la sustitución K103N. Un tercer aislado que contenía una sustitución en la posición 236 de la TR no presentó resistencia cruzada a efavirenz.

Se evaluaron los aislados virales recuperados de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de pacientes incluidos en los ensayos clínicos de efavirenz que habían dado muestras de fracaso al tratamiento (rebrote de carga viral) para evaluar su susceptibilidad a los INNTI. Trece de los aislados anteriormente caracterizados como resistentes a efavirenz resultaron también resistentes a nevirapina y delavirdina. Cinco de estos aislados resistentes a INNTI tenían mutaciones K103N o una sustitución valina-a-isoleucina en la posición 108 (V108I) de la TR. Tres de los aislados virales de pacientes en los que había fallado el tratamiento con efavirenz en los que se hicieron pruebas permanecieron sensibles a efavirenz en cultivo celular y también fueron sensibles a nevirapina y delavirdina.

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se alcanzaron unas concentraciones plasmáticas pico de efavirenz de entre 1,6-9,1 micromolar (μM) a las 5 horas después de la administración de dosis orales únicas de 100 mg a 1600 mg a voluntarios no infectados. Se observaron aumentos de la C_{max} y del AUC dependientes de la dosis hasta una dosis máxima de 1600 mg; dichos aumentos no fueron proporcionales sino que fueron inferiores a lo esperable, lo que sugiere que hay una absorción reducida a dosis más elevadas. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas pico (3-5 horas) no se modificó con la administración de dosis múltiples y las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzaron a los 6-7 días.

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

Efecto de los alimentos

En voluntarios no infectados, la biodisponibilidad de una dosis única de 600 mg de efavirenz en forma de cápsulas duras aumentó en un 22% cuando se les administraba junto con una comida de alto contenido en grasas y en un 17% cuando se les administraba una comida normal, si se compara con la biodisponibilidad de una dosis de 600 mg administrada en ayuno (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).



IF-2018-4215679-APN-DGA#ANMAT
Melarito Balonas
Aprobado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
Página 209 de 310

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
página 270 de 310

PROYECTO DE PROSPECTO



En voluntarios no infectados, el AUC y C_{max} de una dosis única de 600 mg de efavirenz en forma de comprimidos recubiertos, 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 (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Distribución

Efavirenz presenta un alto porcentaje de fijación a las proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente 99,5-99,75%), en especial a albúmina. En pacientes infectados por VIH-1 (n=9) que recibieron de 200 a 600 mg de efavirenz una vez al día durante al menos un mes de tratamiento, las concentraciones del medicamento en el líquido cefalorraquídeo oscilaron entre 0,26 y 1,19% (promedio 0,69%) respecto a la concentración plasmática. Esta proporción es aproximadamente 3 veces superior a la fracción de efavirenz no unida a las proteínas (libre) en plasma.

Biotransformación

Estudios clínicos en humanos y estudios *in vitro* en los que se utilizaron microsomas hepáticos humanos han demostrado que efavirenz se metaboliza principalmente a través del sistema del citocromo P450 con la obtención de metabolitos hidroxilados que posteriormente sufren un proceso de glucuronidación. Estos metabolitos son esencialmente inactivos frente al VIH-1. Los estudios *in vitro* sugieren que CYP3A4 y CYP2B6 son las principales isoenzimas responsables del metabolismo del efavirenz, y que el efavirenz inhibe las isoenzimas de P450 2C9, 2C19 y 3A4. En los estudios *in vitro*, efavirenz no inhibió CYP2E1 e inhibió CYP2D6 y CYP1A2 sólo a concentraciones muy superiores a las alcanzadas en clínica.

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

Se ha visto que efavirenz induce al CYP3A4 y CYP2B6 dando lugar a la inducción de su propio metabolismo, que puede ser clínicamente relevante en algunos pacientes. En voluntarios no infectados, la administración de dosis múltiples de 200-400 mg al día durante 10 días produjeron una acumulación del medicamento inferior a la prevista (22-42%) y una vida media más corta comparada con la administración de dosis única (ver debajo). 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 (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, tabla 2). Aunque los datos *in vitro* sugieren que efavirenz inhibe el CYP2C9 y CYP2C19, ha habido informes contradictorios tanto de exposiciones aumentadas como disminuidas a sustratos de estas enzimas cuando se co-administran con efavirenz *in vivo*. El efecto neto de la coadministración no está claro.

Eliminación

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

Insuficiencia hepática



IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT
Melandro Balonas
Aprobado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
página 271 de 310

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT

página 272 de 510

PROYECTO DE PROSPECTO



En un estudio a dosis única, la vida media se duplicó en el único paciente con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C), lo que indicó 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) afectó a la farmacocinética de efavirenz.

Sexo, raza, personas de edad avanzada

Aunque los datos limitados sugieren que las mujeres y los pacientes asiáticos o provenientes de las islas del Pacífico podrían presentar una mayor exposición a efavirenz, no parecen ser menos tolerantes a efavirenz. No se han realizado estudios farmacocinéticos en personas de edad avanzada.

Población pediátrica

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Efavirenz debe administrarse en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Con el objeto de mejorar la tolerancia de las reacciones adversas del sistema nervioso, se recomienda tomar la dosis al acostarse (ver REACCIONES ADVERSAS).

Adultos

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

Ajuste de la 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%, p. ej. hasta 300 mg una vez al día. Cuando se termine el tratamiento con voriconazol, la dosis inicial de efavirenz debe reestablecerse (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

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 (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Población pediátrica (de 3 a 17 años)



IF-2018-2756379-APN-DGA#ANMAT
Alejandro Balóns
Abogado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IE-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
página 273 de 310

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IE-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT

página 274 de 510

PROYECTO DE PROSPECTO



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

Tabla 1: Dosis pediátrica para administrar una vez por día

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

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 (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve pueden ser tratados con la dosis de efavirenz recomendada normalmente. Estos pacientes deben monitorizarse adecuadamente para controlar la aparición de reacciones adversas dosis-dependientes, especialmente síntomas del sistema nervioso (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Población pediátrica

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. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones REACCIONES ADVERSAS, PROPIEDADES FARMACODINAMICAS y PROPIEDADES FARMACOCINETICAS; sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Se recomienda la administración de STOCRIN con el estómago vacío. Se ha observado un aumento de las concentraciones de efavirenz tras la administración de STOCRIN con alimentos, lo que podría producir un aumento en la frecuencia de las reacciones adversas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOCINETICAS).

CONTRAINDICACIONES



IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT
Melandro Balóns
Apoderado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
Página 275 de 310

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
página 276 de 310

PROYECTO DE PROSPECTO



Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C) (ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS).

La administración de forma concomitante con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bupropión o alcaloides ergóticos (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina) porque la competición de efavirenz por CYP3A4 podría producir inhibición del metabolismo y la posible aparición de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales [por ejemplo arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria] (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

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 (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

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 acompañados por una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida.
- Alteraciones graves del balance electrolítico, como hipotasemia o hipomagnesemia.

Pacientes que estén tomando medicamentos que prolongan el intervalo QTc (proarrítmicos).

Estos medicamentos incluyen:

- antiarrítmicos de las clases IA y III,
- neurolepticos, 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,
- flecaína,
- 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 (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). Este efecto se debe a una inducción de CYP3A4 o gp-P por efavirenz y se espera que dé lugar a la pérdida de la respuesta virológica de elbasvir/grazoprevir.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES



IF-2018-42156179-APN-DGA#ANMAT
Alejandro Balonas
Aprobado y Firmado por el Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
página 277 de 310

SECRETARIA DE SAÚDE
SECRETARIA DE SAÚDE
SECRETARIA DE SAÚDE

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
pagina 278 de 310

PROYECTO DE PROSPECTO



Efavirenz no debe ser utilizado como agente único para tratar el VIH ni debe agregarse como agente único a un régimen que haya fracasado. 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 (ver PROPIEDADES FARMACODINAMICAS).

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

No se recomienda el uso concomitante de extractos de *Ginkgo biloba* (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Cuando se prescriban medicamentos en forma concomitante con efavirenz, el médico deberá referirse al prospecto del producto correspondiente.

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 porque se sospeche intolerancia, se considerará seriamente la interrupción simultánea del tratamiento antirretroviral completo. La terapia antirretroviral deberá reanudarse en el momento en el que se resuelvan los síntomas de intolerancia. No se recomienda la administración intermitente de medicamentos en monoterapia ni la reintroducción secuencial de agentes antirretrovirales debido al aumento del potencial de selección de virus resistentes.

Erupción cutánea

En los estudios clínicos realizados con efavirenz, se informó acerca de erupción cutánea leve a moderada, la cual comúnmente se resolvió durante el tratamiento continuado. La administración de antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados puede mejorar la tolerabilidad y acelerar la resolución de la erupción. Menos de 1% de los pacientes tratados con efavirenz informaron acerca de erupción cutánea severa asociada con ampollas, descamación húmeda o ulceración. La incidencia de eritema multiforme o de Síndrome de Stevens-Johnson fue del 0,1%. 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 (ver REACCIONES ADVERSAS).

La experiencia con efavirenz en pacientes que interrumpieron su tratamiento con otros agentes que no pertenecían al grupo de INNTI es limitada (ver REACCIONES ADVERSAS). Efavirenz no se recomienda para pacientes que hayan tenido reacciones adversas cutáneas con riesgo para la vida (p.ej. síndrome de Stevens-Johnson) mientras están tomando otro INNTI.

Síntomas psiquiátricos



IF-2018-4746978-APN-DGA#ANMAT
Apoderado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
página 279 de 310

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
página 280 de 310

PROYECTO DE PROSPECTO



Se reportaron reacciones adversas psiquiátricas en pacientes tratados con efavirenz. Los pacientes con antecedentes previos de trastornos psiquiátricos parecen estar expuestos a un mayor riesgo de estas reacciones adversas psiquiátricas serias. 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 catatonía 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 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 (ver REACCIONES ADVERSAS).

Síntomas del sistema nervioso

En ensayos clínicos en los pacientes que recibieron 600 mg de efavirenz al día, los síntomas descritos con mayor frecuencia, aunque no los únicos descritos, fueron: mareo, insomnio, somnolencia, trastorno de la concentración y sueños anormales (ver REACCIONES ADVERSAS). Los síntomas del sistema nervioso, usualmente comienzan durante los primeros dos días de tratamiento y generalmente se resuelven luego de las primeras 2 a 4 semanas. Se debe informar a los pacientes que, si ocurren estos síntomas comunes, muy probablemente se resuelvan con el tratamiento continuado y no son predictivos de la aparición subsecuente de ninguno de los síntomas psiquiátricos menos comunes.

Convulsiones

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 anticonvulsivantes metabolizados primariamente por el hígado, como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, pueden requerir monitoreos periódicos de los niveles plasmáticos. En un estudio de interacciones de droga, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina disminuyeron cuando la carbamazepina fue co-administrada con efavirenz (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). Se debe tener precaución en cualquier paciente con historial de convulsiones.

Alteraciones hepáticas

Algunas notificaciones post-comercialización de fallo hepático ocurrieron en pacientes que no tenían enfermedad hepática pre-existente u otros factores de riesgo identificables (ver REACCIONES ADVERSAS). Debe considerarse la monitorización de las enzimas hepáticas para pacientes sin insuficiencia hepática preexistente u otros factores de riesgo.

Prolongación del intervalo QTc

Se ha observado prolongación del intervalo QTc con el uso de efavirenz (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS y PROPIEDADES FARMACODINAMICAS).

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.

Efecto de los alimentos



IF-2018-42186478-APN-DGA#ANMAT
Alejandro Balonas
Apoderado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
página 281 de 310

IF-2018-42156379-APN-DCA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
página 282 de 310

PROYECTO DE PROSPECTO



La administración de efavirenz con alimentos puede incrementar la exposición a efavirenz (ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS) y pueden conducir a un incremento en la frecuencia de reacciones adversas (ver REACCIONES ADVERSAS). Por lo tanto, se recomienda la toma de efavirenz con el estómago vacío y preferentemente a antes de acostarse.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada (TARC) en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses desde el inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente conocido como *Pneumocystis carinii*). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se han reportado la aparición de desórdenes autoinmunes (como por ejemplo la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; de todas maneras, el tiempo de inicio es más variable pudiendo ocurrir algunos meses luego de comenzar el tratamiento.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y 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.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología de esta patología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Poblaciones Especiales

Enfermedad hepática

Efavirenz está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver CONTRAINDICACIONES y PROPIEDADES FARMACOCINETICAS) 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 extenso 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 enfermedad hepática leve. Los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente por si se producen reacciones adversas dosis-dependientes, especialmente síntomas del sistema nervioso. Se realizarán análisis clínicos a intervalos periódicos para evaluar su enfermedad hepática (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).



IF-2018-4-2156379-APN-DGA#ANMAT
Apodado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
página 283 de 310

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
página 284 de 510

PROYECTO DE PROSPECTO



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 tratados con terapias antirretrovirales combinadas presentan un riesgo mayor de reacciones adversas hepáticas 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 (ver REACCIONES ADVERSAS).

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 (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION). No hay experiencia del tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave y se recomienda que los pacientes en esta población se monitoricen cuidadosamente.

Pacientes de edad avanzada

No se ha evaluado un número suficiente de pacientes de edad avanzada en ensayos clínicos para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Población pediátrica

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

Se ha notificado erupción cutánea en 26 a 57 (46%) tratados con efavirenz durante un período de 48 semanas y fue grave en tres pacientes. Podría considerarse la profilaxis con antihistamínicos adecuados antes de iniciar el tratamiento con efavirenz en niños.

Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efavirenz es un inductor *in vivo* de CYP3A4, CYP2B6 y UGT1A1. Las sustancias que sean sustratos de estas enzimas pueden presentar concentraciones plasmáticas disminuidas cuando se co-administran con efavirenz. Efavirenz también es un inhibidor *in vitro* de CYP3A4. En



IF-2018-42186379-APN-DGA#ANMAT
Alejandro Balonas
Apoderado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
página 285 de 310

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
pagina 286 de 310

PROYECTO DE PROSPECTO



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 (ver CONTRAINDICACIONES). Efavirenz puede ser un inductor de CYP2C19 y CYP2C9; sin embargo, también se ha observado inhibición *in vitro* y el efecto neto de la co-administración con sustratos de estas enzimas no está claro (ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS).

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 (ver CONTRAINDICACIONES). No se recomienda el uso concomitante de extractos de *Ginkgo biloba* (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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 antiarrítmicos y metadona (ver CONTRAINDICACIONES).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Contraindicaciones del uso concomitante

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

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 esperan den lugar a la pérdida de la respuesta virológica de elbasvir/grazoprevir (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

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 (ver CONTRAINDICACIONES).



IF-2018-4215479-APN-DGA#ANMAT
Alejandro Balonas
Apoderado y/o Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IE-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
pagina 287 de 310

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT

página 288 de 310

PROYECTO DE PROSPECTO



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 1 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.

Tabla2: 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 _{max} , C _{min} con intervalos de confianza si están disponibles * (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
ANTIINFECCIOSOS		
Antivirales para el VIH		
Inhibidores de la proteasa (IP)		
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg una vez al día/100 mg una vez al día/600 mg una vez al día, todos administrados con alimentos)	Atazanavir (pm): AUC: ↔ * (19 a ↑10) C _{max} : ↑17%* (18 a ↑27) C _{min} : ↓42%* (↓31 a ↓51)	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.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg una vez al día/200 mg una vez al día/600 mg una vez al día, todos administrados con alimentos)	Atazanavir (pm): AUC: ↔ ** (↓10 a ↑26) C _{max} : ↔ ** (↓5 a ↑26) C _{min} : ↑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 _{min} de atazanavir podría impactar negativamente en la eficacia de atazanavir. ** basado en comparación histórica	
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 _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (inducción CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑17% C _{max} : ↑15% (inhibición CYP3A4)	Efavirenz en combinación con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día puede dar como resultado una C _{min} de darunavir subóptima. Si se va a usar efavirenz en combinación con darunavir/ritonavir, el régimen de tratamiento que se debe usar es darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Esta combinación debe utilizarse con precaución. Ver también el apartado de ritonavir más abajo.
Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg dos veces al día/100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)	Interacción farmacocinética clínicamente no significativa	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos. Ver también el apartado de ritonavir más abajo.
Fosamprenavir/Nelfinavir/Efavirenz	Interacción no estudiada	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
Fosamprenavir/Saquinavir/Efavirenz	Interacción no estudiada	No se recomienda esta combinación ya que se espera que se reduzca significativamente la exposición a ambos IP.
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg	Indinavir:	Mientras no se establezca la importancia



IF-2018-421870-APN-DGA#ANMAT
 Alejandro Palomas
 Acordante de Dirección Técnica
 MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
 página 289 de 310

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT

página 290 de 510

PROYECTO DE PROSPECTO



<p>una vez al día)</p>	<p>AUC: ↓ 31% (↓ 8 a ↓ 47) C_{min}: ↓ 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.</p>	<p>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.</p>
<p>Indinavir/ritonavir/Efavirenz (800 mg dos veces al día/100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 a ↓ 32)^b C_{max}: ↓ 17% (↓ 6 a ↓ 26)^b C_{min}: ↓ 50% (↓ 40 a ↓ 59)^b Efavirenz: Interacción farmacocinética clínicamente no significativa. La media geométrica de la C_{min} para indinavir (0,33 mg/l) cuando se administra con ritonavir y efavirenz fue mayor que la media histórica de la C_{min} (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.</p>	<p>No es necesario realizar un ajuste de dosis de efavirenz cuando se administra con indinavir o indinavir/ritonavir. Ver también el apartado de ritonavir más abajo.</p>
<p>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)</p>	<p>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.</p>	<p>Con efavirenz, debe considerarse un aumento del 33% en las dosis de las cápsulas blandas y la solución oral de lopinavir/ritonavir (4 cápsulas/aprox. 6,5 ml dos veces al día en lugar de 3 cápsulas/5 ml dos veces al día). Debe actuarse con precaución, puesto que el ajuste de dosis podría ser insuficiente en algunos pacientes. La dosis de lopinavir/ritonavir comprimidos debe incrementarse a 500/125 mg dos veces al día cuando se coadministra con 600 mg de efavirenz una vez al día. Ver también el apartado de ritonavir más abajo.</p>
<p>Nelfinavir/Efavirenz (750 mg q8h/600 mg una vez al día)</p>	<p>Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 a ↑ 34) C_{max}: ↑ 21% (↑ 10 a ↑ 33) Esta combinación fue generalmente bien tolerada.</p>	<p>No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.</p>
<p>Ritonavir/Efavirenz (500 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Ritonavir: Mañana AUC: ↑ 18% (↑ 6 a ↑ 33) Noche AUC: ↔ Mañana C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 a ↑ 38) Noche C_{max}: ↔ Mañana C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 a ↑ 86)^b Noche C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 a ↑ 50)^b Efavirenz:</p>	<p>Cuando se administre efavirenz con una dosis baja de ritonavir, debe considerarse la posibilidad de un aumento en la incidencia de reacciones adversas asociadas a efavirenz debido a una posible interacción farmacodinámica.</p>



1F-2018-4215678-APN-DGA#ANMAT
 Alejandro Balóns
 Subgerente de Dirección Técnica
 MSD Argentina S.R.L.

1E-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
 página 291 de 510

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT

página 292 de 310

PROYECTO DE PROSPECTO



	<p>AUC: ↑ 21% (↑ 10 a ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 a ↑ 26) C_{min}: ↑ 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).</p>	
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	No se ha estudiado esta interacción.	No hay datos disponibles para hacer una recomendación de dosis. Ver también el apartado de ritonavir arriba. No se recomienda la utilización de efavirenz con saquinavir como único inhibidor de la proteasa.
Antagonista CCR5		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)	<p>Maraviroc: AUC₁₂: ↓ 45% (↓ 38 a ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 a ↓ 62) No se han medido las concentraciones de efavirenz, no se espera ningún efecto.</p>	Consultar la información para prescribir de los medicamentos que contienen maraviroc.
Inhibidor de la integrasa		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg dosis única/-)	<p>Raltegravir: AUC: ↓ 36% C₁₂: ↓ 21% C_{max}: ↓ 36% (inducción UGT1A1)</p>	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. 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)	<p>Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C_{max}: ↔ 8% C_{min}: ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C_{max}: ↔ 11% (efecto de inducción de CYP3A sobre</p>	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.



IF-2018-4250379-APN-DGA#ANMAT
 Alejandro Balóns
 Apoderado y Co-Director Técnico
 MSD Argentina S.R.L.

IE-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
 página 29 de 30

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
pagina 294 de 310

PROYECTO DE PROSPECTO



	<p>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%</p>	
<p>Telaprevir/Efavirenz (1,125 mg cada 8 horas/600 mg una vez al día)</p>	<p>Telaprevir (en relación a 750 mg cada 8 horas): AUC: ↓ 18% (↓ 8 a ↓ 27) C_{max}: ↓ 14% (↓ 3 a ↓ 24) C_{min}: ↓ 25% (↓ 14 a ↓ 34)% Efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 a ↓ 26) C_{max}: ↓ 24% (↓ 15 a ↓ 32) C_{min}: ↓ 10% (↑ 1 a ↓ 19)% (inducción del CYP3A por efavirenz)</p>	<p>Si se coadministran efavirenz y telaprevir, se debe utilizar 1,125 mg de telaprevir cada 8 horas.</p>
<p>Simeprevir/Efavirenz (150 mg una vez al día /600 mg una vez al día)</p>	<p>Simeprevir: AUC: ↓71% (↓67 a ↓74) C_{max}: ↓51% (↓46 a ↓56) C_{min}: ↓91% (↓88 a ↓92) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ 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)</p>	<p>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.</p>
<p>Elbasvir/grazoprevir</p>	<p>Elbasvir: AUC: ↓54% C_{max}: ↓45% Grazoprevir: AUC: ↓83% C_{max}: ↓87%</p>	<p>La administración concomitante de STOCRIN con elbasvir/grazoprevir está contraindicada (ver CONTRAINDICACIONES), 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 la Información para Prescribir de elbasvir/ grazoprevir).</p>
<p>Sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir</p>	<p>Sofosbuvir: C_{max} ↓38% Velpatasvir AUC ↓53% C_{max} ↓47% C_{min} ↓57% Esperada: ↓ Voxilaprevir</p>	<p>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 STOCRIN con sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (para obtener información adicional consulte la información para Prescribir de</p>



IF-2018-42186378-APN-DGA#ANMAT
Alfonso Balonas
Apodado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
página 295 de 310

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT

página 296 de 310

PROYECTO DE PROSPECTO



		sofosbuvir/velpatasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxlaprevir).
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.
Clarithromicina/Efavirenz (500 mg q12h/400 mg una vez al día)	Clarithromicina: AUC: ↓ 39% (↓ 30 a ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 35) Clarithromicina 14-hidroximetabolito: AUC: ↑ 34% (↑ 18 a ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 a ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 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 _{max} : ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 a ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 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 (ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS).
Rifampicina/Efavirenz (600 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 a ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46) (inducción CYP3A4 y CYP2B6)	Cuando se esté administre 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 (ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS). No es necesario realizar un ajuste de dosis para la rifampicina, incluyendo 600 mg.
Antifúngicos		
Itraconazol/Efavirenz (200 mg q12h/600 mg una vez al día)	Itraconazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 a ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 a ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 a ↓ 58) (reducción en las concentraciones de itraconazol: inducción CYP3A4) Hidroxitraconazol:	Teniendo en cuenta que no puede hacerse una recomendación de dosis para itraconazol, debe considerarse un tratamiento antifúngico alternativo.



IF-2018-41549832-AN-DGA#ANMAT
Abogado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IE-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
pagina 297 de 510

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IE-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
página 298 de 310

PROYECTO DE PROSPECTO



	AUC: ↓ 37% (↓ 14 a ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 a ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 a ↓ 60) Efavirenz: Cambio farmacocinético clínicamente no significativo.	
Posaconazol/Efavirenz (400 mg una vez al día)	Posaconazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 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 _{max} : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% Voriconazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 a ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23% (↓ 1 a ↑ 53) * Efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 a ↑ 29) ** C _{max} : ↔ ** *comparado con 200 mg dos veces al día solo. ** comparado con 600 mg una vez al día solo. (inhibición competitiva del metabolismo oxidativo)	Cuando se coadministra efavirenz con voriconazol, la dosis de mantenimiento de voriconazol debe aumentarse a 400 mg dos veces a día y la dosis de efavirenz debe reducirse en un 50%, p. ej. hasta 300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol finalice, la dosis inicial de efavirenz debe restaurarse.
Fluconazol/Efavirenz (200 mg una vez al día/400 mg una vez al día)	Interacción farmacocinética clínicamente no significativa.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
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 _{max} : ↓ 21% Dihidroartemisinina: AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrina: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (inducción CYP3A4)	Puesto que las concentraciones disminuidas de arteméter, dihidroartemisinina, o lumefantrina pueden resultar en una disminución de la eficacia antimalárica, se recomienda tener precaución cuando se coadministra efavirenz y comprimidos de arteméter/lumefantrina.
Atovacuona e hidrocloreuro de proguanil/Efavirenz (250/100 mg dosis única/600 mg una vez al día)	Atovacuona: AUC: ↓ 75% (↓ 62 a ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 a ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 a ↓ 65) C _{max} : ↔	Debe evitarse la administración concomitante de atovacuona/proguanil con efavirenz.
AGENTES ÁCIDO REDUCTORES		
Hidróxido de aluminio-hidróxido de magnesio-simeticona/ Efavirenz	Ni los antiácidos hidróxido de aluminio/magnesio ni la famotidina alteraron	No es de esperar que la coadministración de efavirenz con medicamentos que alteran el pH



IF-2018-42150379-APN-DGA#ANMAT
Alejandro Balonas
Abogado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
página 299 de 310

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
pagina 300 de 510

PROYECTO DE PROSPECTO



(30 ml dosis única/400 mg dosis única) Famotidina/Efavirenz (40 mg dosis única/400 mg dosis única)	la absorción de efavirenz.	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 _{max} : ↑ 16% (↑ 2 a ↑ 32) Estos cambios no se consideran clínicamente significativos.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
ANTICOAGULANTES		
Warfarina/Efavirenz Acenocumarol/Efavirenz	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas y los efectos de la warfarina o del acenocumarol están potencialmente aumentadas o disminuidas por efavirenz.	Puede requerirse realizar un ajuste de dosis de warfarina o acenocumarol.
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina/Efavirenz (400 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Carbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20 a ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 a ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 a ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 a ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 a ↓ 26) C _{min} : ↓ 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 _{max} y C _{min} del metabolito epóxido de carbamazepina activa en el estado estacionario permaneció sin cambios. No se ha estudiado la coadministración de dosis más elevadas de efavirenz o carbamazepina.	No puede hacerse una recomendación de dosis. Se debe considerar el tratamiento con otro anticonvulsivante alternativo. Los niveles plasmáticos de carbamazepina deben monitorizarse periódicamente.
Fenitoína, Fenobarbital y otros anticonvulsivantes que son sustratos de isoenzimas CYP450	Esta interacción no se ha estudiado. Es posible que se produzca un aumento o reducción de las concentraciones plasmáticas de fenitoína, fenobarbital y otros anticonvulsivantes que son sustratos de isoenzimas CYP450 cuando se coadministran con efavirenz.	Deben monitorizarse de forma periódica los niveles de anticonvulsivantes cuando se coadministra efavirenz con anticonvulsivantes que son sustratos de isoenzimas CYP450.
Ácido valproico/Efavirenz (250 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)	El efecto sobre la farmacocinética de efavirenz no es clínicamente significativo. Los datos limitados sugieren que no hay efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética del ácido valproico.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz. Los pacientes deben monitorizarse para el control de las convulsiones.
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		



IF-2018-45699-APN-DGA#ANMAT
 Alejandro Salinas
 Apoderado por Dirección Técnica
 MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
 página 301 de 510

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
pagina 302 de 310

PROYECTO DE PROSPECTO



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 _{max} : ↓ 29% (↓ 15 a ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 a ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 a ↑ 16) C _{min} : ↔ (Inducción de CYP3A4)	Los aumentos de la dosis de sertralina deberán realizarse en función de la respuesta clínica. No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.
Paroxetina/Efavirenz (20 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Interacción farmacocinética clínicamente no significativa.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
Fluoxetina/Efavirenz	Esta interacción no se ha estudiado. Puesto que la fluoxetina presenta un perfil metabólico similar a paroxetina, p. ej. un efecto inhibitor de CYP2D6 potente, se espera que la fluoxetina tampoco presente interacciones.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
Inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina		
Bupropión/Efavirenz (150 mg dosis única (liberación prolongada)/600 mg una vez al día)	Bupropión: AUC: ↓ 55% (↓ 48 a ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 47) Hidroxibupropión: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 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.
ANTI-HISTAMINICOS		
Cetirizina/Efavirenz (10 mg dosis única/600 mg una vez al día)	Cetirizina: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 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 _{max} : ↓ 60% (↓ 50 a ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 a ↓ 75) Desacetil diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 a ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 a ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 a ↓ 75) N-monodesmetil diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 a ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 a ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 a ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 a ↑ 26) (inducción CYP3A4)	Los ajustes de dosis de diltiazem deberán realizarse en función de la respuesta clínica (consultar la Información para Prescribir de diltiazem). No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.



IF-2018-18679-APN-DGA#ANMAT
 Apoderado y Cob. Director Técnico
 MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-502830-15-APN-DERM#ANMAT
 página 303 de 310

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT

pagina 304 de 510

PROYECTO DE PROSPECTO



	El aumento en los parámetros farmacocinéticos de efavirenz no se considera clínicamente significativo.	
Verapamilo, Felodipino, Nifedipino y Nicardipino	Interacción no estudiada. Cuando se coadministra efavirenz con un bloqueante de los canales de calcio que sea sustrato de la enzima CYP3A4, hay una posible reducción de las concentraciones plasmáticas de los bloqueantes de los canales de calcio.	Los ajustes de dosis para los bloqueantes de los canales de calcio deberán realizarse en función de la respuesta clínica (consultar la Información para Prescribir de los bloqueantes de los canales de calcio).
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 _{max} : ↓ 12% (↓ 1 a ↓ 26) 2-hidroxi atorvastatina: AUC: ↓ 35% (↓ 13 a ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 a ↓ 23) 4-hidroxi atorvastatina: AUC: ↓ 4% (↓ 0 a ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 a ↓ 51) Total inhibidores HMG-CoA reductasa activa: AUC: ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 a ↓ 26)	Los niveles de colesterol deben monitorizarse periódicamente. Puede que sea necesario realizar un ajuste de la dosis de atorvastatina (consultar la Información para Prescribir 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 _{max} : ↓ 18% (↓ 59 a ↑ 12)	Los niveles de colesterol deben monitorizarse periódicamente. Puede que sea necesario realizar un ajuste de la dosis de pravastatina (consultar la Información para Prescribir 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 _{max} : ↓ 76% (↓ 63 a ↓ 79) Simvastatina ácida: AUC: ↓ 58% (↓ 39 a ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 a ↓ 58) Total inhibidores de la HMG - CoA reductasa activa: AUC: ↓ 60% (↓ 52 a ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 a ↓ 78) (inducción CYP3A4) La coadministración de efavirenz con atorvastatina, pravastatina o simvastatina no afectó a los valores de AUC o C _{max} de efavirenz.	Los niveles de colesterol deben monitorizarse periódicamente. Puede que sea necesario realizar un ajuste de la dosis de simvastatina (consultar la Información para Prescribir de simvastatina). No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.
Rosuvastatina/Efavirenz	Interacción no estudiada. Rosuvastatina se excreta en gran cantidad inalterada por vía fecal, por lo que no se espera interacción con efavirenz.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		
Vía oral: Etinilestradiol + Norgestimato/Efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↓ 14 a ↓ 25)	Debe utilizarse un método de barrera fiable, además de los anticonceptivos hormonales (ver FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA).



IF-2018-42150878-APN-DGA#ANMAT
Alicandro Balcells
Aprobado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
Página 305 de 310

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT

pagina 306 de 310

PROYECTO DE PROSPECTO



	<p>Norelgestromin (metabolito activo): AUC: ↓ 64% (↓ 62 a ↓ 67) C_{max}: ↓ 46% (↓ 39 a ↓ 52) C_{min}: ↓ 82% (↓ 79 a ↓ 85) Levonorgestrel (metabolito activo): AUC: ↓ 83% (↓ 79 a ↓ 87) C_{max}: ↓ 80% (↓ 77 a ↓ 83) C_{min}: ↓ 86% (↓ 80 a ↓ 90) (inducción de metabolismo) Efavirenz: interacción clínicamente no significativa. Se desconoce la importancia clínica de estos efectos:</p>	
<p>Inyectable: Acetato de Depomedroxiprogesterona (DMPA)/Efavirenz (150 mg IM dosis única de DMPA)</p>	<p>En un estudio de interacción farmacológica de 3 meses, no se encontraron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de MPA entre los pacientes que recibieron un tratamiento antirretroviral que contenía efavirenz y los pacientes que no recibieron tratamiento antirretroviral. Otros investigadores han obtenido resultados similares, aunque los niveles plasmáticos de MPA fueron más variables en el segundo estudio. En ambos estudios, los niveles plasmáticos de progesterona para aquellos pacientes que recibieron efavirenz y DMPA se mantuvieron bajos, resultado compatible con la supresión de la ovulación.</p>	<p>Debido a que la información disponible es limitada, debe utilizarse un método de barrera fiable, además de los anticonceptivos hormonales (ver FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA).</p>
<p>Implante: Etonogestrel/Efavirenz</p>	<p>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.</p>	<p>Debe utilizarse un método de barrera fiable, además de los anticonceptivos hormonales</p>
<p>INMUNOSUPRESORES</p>		
<p>Inmunosupresores metabolizados por CYP3A4 (ej. ciclosporina, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz</p>	<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>OPIÁCEOS</p>		
<p>Metadona/Efavirenz (mantenimiento estable, 35-100 mg una vez al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Metadona: AUC: ↓ 52% (↓ 33 a ↓ 66) C_{max}: ↓ 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</p>	<p>Se debe evitar la administración concomitante con efavirenz debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc (ver CONTRAINDICACIONES).</p>



IF-2018-4226379-APN-DGA#ANMAT
 Alejandro Balboa
 Apoderado y Co-Director Técnico
 MSD Argentina S.R.L.

IE-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
 página 307 de 510

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
página 308 de 310

PROYECTO DE PROSPECTO



	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.	
Buprenorfina/naloxona/Efavirenz	Buprenorfina: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfina: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Interacción farmacocinética clínicamente no significativa.	A pesar del descenso en la exposición a buprenorfina, ningún paciente presentó síndrome de abstinencia. No es necesario ajuste de dosis de buprenorfina ni de efavirenz cuando se coadministren.

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

° intervalos de confianza del 95%.

Otras interacciones: 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 masas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se deberán utilizar siempre anticonceptivos de barrera en combinación con otros métodos anticonceptivos (por ejemplo, anticonceptivos orales u otros anticonceptivos hormonales, ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). 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.

Ha habido siete notificaciones retrospectivas de hallazgos relacionados con defectos del tubo neural, incluyendo mielomeningocele, todos en madres expuestas a regímenes conteniendo efavirenz (excluyendo cualquier comprimido que contiene la combinación a dosis fija de efavirenz) en el primer trimestre. Se han notificado dos casos adicionales (1 prospectivo y 1 retrospectivo) incluyendo acontecimientos relacionados con defectos del tubo neural con un comprimido que contenga la combinación a dosis fija de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil. 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, el Registro de Embarazos con Antirretrovirales (APR, por sus siglas en inglés) ha recibido 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 1000 recién nacidos vivos.



IF-2018-42788379-APN-DGA#ANMAT
 Apoderado y Co-Director Técnico
 MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
 página 309 de 310

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IE-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT

pagina 310 de 310

PROYECTO DE PROSPECTO



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/bid), y no afectó al esperma ni a las crías de las ratas macho tratadas (dosis hasta 200 mg/bid). El rendimiento reproductivo de las crías nacidas de ratas hembra tratadas con efavirenz no se vio afectado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Efavirenz puede producir mareos, trastornos de la concentración y/o somnolencia. Se debe informar a los pacientes que, si presentan estos síntomas, deben evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Efavirenz fue estudiado en más de 9.000 pacientes. En un subgrupo de 1.008 pacientes adultos que recibieron 600 mg/día de efavirenz, en combinación con inhibidores de la proteasa y/o con INTI en los estudios clínicos controlados, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente, consideradas como mínimo de gravedad moderada, notificadas en al menos en 5% de los pacientes fueron: erupción cutánea (11,6%), mareos (8,5%), náuseas (8,0%), cefalea (5,7%), fatiga (5,5%). Las reacciones adversas más relevantes asociadas con 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 la 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 (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En un ensayo clínico controlado (006), se evaluó el perfil de seguridad a largo plazo de tratamientos que contenían efavirenz, en los que los pacientes recibieron efavirenz + zidovudina + lamivudina (n=412, duración media 180 semanas), efavirenz + indinavir (n=416, duración media 102 semanas) o indinavir + zidovudina + lamivudina (n=401, 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



IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT
Alfredo Balmar
Autorizado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
página 311 de 510

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT

página 312 de 510

PROYECTO DE PROSPECTO



A continuación se enumeran las reacciones adversas graves o moderadas consideradas como al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento (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). También se enumeran en cursiva las reacciones adversas observadas en la post-comercialización en asociación a tratamientos antirretrovirales que contenían efavirenz. La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando el siguiente convenio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y 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, catatonía‡
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*



IF-2018-41300-APN-DGA#ANMAT
 Alejandro Balóns, Apoderado y Co-Director Técnico
 MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
 página 313 de 510

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
página 314 de 310

PROYECTO DE PROSPECTO



	Gamma-glutamyl transferasa (GGT) elevada*
Poco frecuentes	Hepatitis aguda
Raras	Fallo hepático**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción cutánea (11,6%)*
Frecuentes	Prurito
poco frecuentes	Eritema multiforme, síndrome de 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 Descripción de reacciones adversas seleccionadas para más detalles.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Información relativa a la vigilancia post-comercialización

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

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

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 ó 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.



IF-2018-1142408-APN-DGA#ANMAT
 Autoridad Prob. Director Técnico
 MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283045-APN-DERM#ANMAT
 página 315 de 510

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
página 516 de 510

PROYECTO DE PROSPECTO



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 de la literatura publicada, varía en un rango del 13 al 18%, comparable a la tasa observada en pacientes tratados con efavirenz en estudios clínicos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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:

	Tratamiento Efavirenz (n=1008)	Tratamiento Control (n=635)
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. Ha habido también notificaciones post-comercialización 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 descritas, 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 (Ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS). 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 (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). No se ha observado ningún beneficio con la reducción de la dosis o la división de la dosis diaria.



IF-2018-42653-19-APN-DGA#ANMAT
Alejandro Balonas
Apoderado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
página 317 de 310

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
página 518 de 510

PROYECTO DE PROSPECTO



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.

Fallo hepático

Algunas de las notificaciones de fallo hepático post-comercialización, 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 (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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 (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Enzimas hepáticas: Se observaron elevaciones de AST y ALT a un nivel cinco veces mayor al límite superior del rango normal (LSN) en 3% de los 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 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 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 grupo interrumpieron el tratamiento debido a alteraciones hepáticas o del sistema biliar.

Amilasa: En el subgrupo del ensayo clínico de 1.008 pacientes, se observaron elevaciones asintomáticas de los niveles séricos de amilasa de más de 1,5 veces el límite superior de la normalidad 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 la amilasa sérica.

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).



IF-2018-22126379-APN-DGA#ANMAT
Alfonso Balonas
Apoderado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
página 319 de 310

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
pagina 520 de 510

PROYECTO DE PROSPECTO



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 los trastornos del sistema nervioso. Se produjo diarrea en seis de diecinueve niños (32%), en edades de 3 a 8 años que tomaron solución oral de efavirenz en combinación con nelfinavir (20 - 30 mg/kg administrados tres veces al día) y uno o más INTI.

Otras poblaciones especiales

Enzimas hepáticas en hepatitis B o C en pacientes co-infectados

En los datos del ensayo 006 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 co-infectados del estudio 006 se observaron elevaciones de AST de más de cinco veces el límite superior de la normalidad 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 de la normalidad (LSN), desarrollado en un 20% y en un 7% respectivamente.

Entre los pacientes co-infectados, el 3% de aquellos tratados con efavirenz y el 2% del grupo control abandonaron el estudio debido a alteraciones hepáticas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

ESTUDIOS CLÍNICOS

No se ha estudiado la actividad de efavirenz en pacientes con VIH avanzado, es decir, con recuentos de CD4 < 50 células/mm³, ni en pacientes tratados previamente con IP o con INNTI (inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa) en ensayos controlados. La experiencia obtenida en ensayos clínicos controlados sobre las combinaciones que incluyen didanosina o zalcitabina es limitada.

Dos ensayos controlados (006 y ACTG 364) de aproximadamente un año de duración en los que se administró efavirenz en combinación con INTI y/o IP han demostrado una reducción de la carga viral por debajo del límite de cuantificación del ensayo y un aumento de los linfocitos CD4 en pacientes infectados por VIH, tanto no sometidos a tratamiento antirretroviral previo como tratados previamente con INTI. El ensayo 020 mostró una actividad similar en pacientes previamente tratados con INTI durante 24 semanas. En estos estudios, la dosis administrada de efavirenz fue de 600 mg una vez al día; y la de indinavir fue de 1.000 mg cada 8 horas cuando se empleaba junto con efavirenz y de 800 mg cada 8 horas cuando se empleaba en monoterapia. La dosis administrada de nelfinavir fue de 750 mg tres veces al día. En cada uno de estos ensayos se emplearon las dosis normales de INTI administradas cada 12 horas.



IF-2018-4106-APN-DGA#ANMAT
Andrés Balóns
Asesorado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
pagina 321 de 510

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT

pagina 322 de 510

PROYECTO DE PROSPECTO



El ensayo 006 fue un estudio abierto, aleatorizado en el que se comparaban las combinaciones efavirenz + zidovudina + lamivudina frente a efavirenz + indinavir con indinavir + zidovudina + lamivudina en 1.266 pacientes. Uno de los criterios de inclusión de dichos pacientes fue no haber sido tratados previamente con efavirenz, lamivudina, INNTI o IP. La media basal del recuento de células CD4 fue de 341 células/mm³ y la media basal del nivel VIH-ARN fue 60.250 copias/ml. Los resultados de eficacia del ensayo 006 en un subgrupo de 614 pacientes que habían sido incluidos durante al menos 48 semanas se encuentran en la Tabla 3. En el análisis del porcentaje de respuesta, a los pacientes que interrumpieron el estudio de forma temprana por cualquier causa o para los que no se disponía de medidas de VIH-ARN que iban precedidas o seguidas de determinaciones por encima del límite de cuantificación de la prueba, se les asignó un valor de VIH-ARN superior a 50 o por encima de 400 copias/ml en los puntos de tiempo no medidos (NC=F).

Tabla 3: Resultados de eficacia del ensayo 006

Régimen Tratamiento ^d	n	Porcentaje de respuestas (NC=F ^a) Plasma VIH-ARN		Cambio medio del recuento basal de células CD4 Células/mm ³ (E.E.M.) ^c
		< 400 copias/ml (95% I.C. ^b)	< 50 copias/ml (95% I.C. ^b)	
		48 semanas	48 semanas	48 semanas
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12,3)

^a NC=F, no completó = fracaso.

^b I.C., intervalo de confianza.

^c E.E.M., error estándar de la media.

^d EFV, efavirenz; ZDV, zidovudina; 3TC, lamivudina; IDV, indinavir.

Los resultados a largo plazo al cabo de 168 semanas del ensayo 006 (160 pacientes completaron el estudio con EFV+IDV, 196 pacientes con EFV+ZDV+3TC y 127 pacientes con IDV+ZDV+3TC, respectivamente) sugieren la durabilidad de la respuesta en términos de proporciones de pacientes con niveles de VIH-ARN < 400 copias/ml, VIH-ARN < 50 copias/ml y en términos de cambio medio del recuento basal de células CD4.

Los resultados de eficacia de los ensayos ACTG 364 y 020 se encuentran en la Tabla 4. En el estudio ACTG 364 se incluyeron 196 pacientes que habían sido tratados previamente con INTI pero no con IP o INNTI. En el estudio 020 se incluyeron 327 pacientes que habían sido tratados con INTI pero no con IP o INNTI. Los investigadores podían cambiar el tratamiento INTI de los pacientes, una vez que estos eran incluidos en el estudio. Las tasas de respuesta fueron superiores en los pacientes a los que se cambió el tratamiento INTI.

Tabla 4: Resultados de eficacia de los ensayos ACTG 364 y 020

		Porcentajes de respuesta (NC = F ^a) Plasma VIH-ARN		Cambio medio del recuento basal de



IF-2018-4256478-APN-DGA#ANMAT
Alejandro Bakinas
Apoderado y Cob. Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
pagina 323 de 510

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT

página 324 de 510

PROYECTO DE PROSPECTO



Número del ensayo/regímenes de tratamiento ^b	n	%				células CD4	
			(95% IC)	%	(95% IC)	Células / mm ³	(E.E.M. ^c)
Ensayo ACTG 364 48 semanas EFV + NFV + INTI			<500 copias/ml		<50 copias/ml		
EFV + INTI	65	70	(59, 82)	-	-	107	(17,9)
NFV + INTI	65	58	(46, 70)	-	-	114	(21,0)
	66	30	(19,42)	-	-	94	(13,6)
Estudio 020 24 semanas EFV + IDV + INTI			<400 copias/ml		<50 copias/ml		
IDV + INTI	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^a NC= F, no completó = fracaso.

^b EFV, efavirenz; ZDV, zidovudina; 3TC, lamivudina, IDV, indinavir, INTI, inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa; NFV, nelfinavir.

^c I.C., intervalo de confianza para la proporción de pacientes con respuesta.

^d E.E.M., error estándar de la media.

—, no realizado

Población pediátrica: ACTG 382 es un estudio en curso no controlado, en el que se han incluido 57 pacientes pediátricos (3 - 16 años) previamente tratados con INTI y cuyo objetivo es la caracterización de la farmacocinética, la actividad antiviral y la seguridad de efavirenz en combinación con nelfinavir (20 - 30 mg/kg tres veces al día) y uno o más INTI. La dosis inicial de efavirenz fue la equivalente a una dosis de 600 mg (ajustada por tamaño corporal basado en el peso). La tasa de respuesta, basándose en el análisis NC = F del porcentaje de pacientes con VIH-ARN plasmático < 400 copias/ml a las 48 semanas, fue del 60% (95%, I.C. 47, 72), y del 53% (I.C. 40, 66) basándose en el porcentaje de pacientes con VIH-ARN plasmático < 50 copias/ml. La media de los recuentos de células CD4 aumentó en 63 ± 34,5 células/mm³ respecto al recuento basal. La durabilidad de la respuesta fue similar a la observada en pacientes adultos.

SOBREDOSIFICACIÓN

Algunos pacientes que accidentalmente tomaron 600 mg dos veces por día han notificado más trastornos en 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 del efavirenz no absorbido. No existe ningún antídoto específico para la sobredosis con efavirenz. Como el efavirenz se une en alto porcentaje a las proteínas, es poco probable que la diálisis elimine cantidades significativas del medicamento en sangre.



IF-2018-4278679-APN-DGA#ANMAT
 Alejandro Balonas
 Apodado y Co-Director Técnico
 MSD Argentina S.R.L.

IE-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
 página 325 de 510

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
pagina 326 de 510

PROYECTO DE PROSPECTO



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

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6665/2247, 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-5648/4658-7777

PRESENTACIONES

STOCRIN 50 mg y 100 mg: frasco conteniendo 30 cápsulas

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

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.447

Cápsulas 50 mg, 100 mg, 200 mg:

Elaboración y acondicionamiento primario y secundario en:

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

Cápsulas 50 mg:

Acondicionamiento secundario alternativo:

Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, P.O. BOX 581, 2003 PC Haarlem, Holanda.

MSD Argentina S.R.L., Ruta 8 km 60, Calle 9 S/N, Parque Industrial Pilar, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Cápsulas 200 mg:

Acondicionamiento secundario alternativo:

MSD Argentina S.R.L., Ruta 8 km 60, Calle 9 S/N, Parque Industrial Pilar, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Comprimidos 300 mg y 600 mg:

Elaboración y acondicionamiento primario y secundario en:

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



IF-2018-42156375-APN-DGA#ANMAT
Alcides Balon
Apoderado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
Página 327 de 510

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IE-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
pagina 328 de 510

PROYECTO DE PROSPECTO



Comprimidos 600 mg:

Elaboración y acondicionamiento primario alternativo:

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

Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd., Xunqiao, Linhai City, Zhejiang Province 317024, República Popular China.

Acondicionamiento secundario alternativo:

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

MSD Argentina S.R.L., Ruta 8 km 60, Calle 9 S/N, Parque Industrial Pilar, Pcia. De Buenos Aires, Argentina.

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

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L. Cazadores de Coquimbo 2841/57 4 piso, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar**

Directora Técnica: **Cristina B. Wiede, Farmacéutica.**

Última revisión ANMAT:

WPC-MK0831-MF-022018

EMEAM/C/000250/11/0114 - Jul2018



Alejandro Balóns
Apoderado y Es Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2018-47166379-APN-DGA#ANMAT

IE-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT
pagina 329 de 510



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-50283015-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 8 de Octubre de 2018

Referencia: EX-2018-41864513- Prospecto Stocrin

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 65 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584
Date: 2018.10.08 17:31:33 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2018.10.08 17:31:36 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

STOCRIN®

Efavirenz

50 mg, 100 mg y 200 mg - Cápsulas

300 mg y 600 mg - Comprimidos

Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselos a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es STOCRIN y para que se utiliza

STOCRIN, que contiene el principio activo efavirenz, forma parte de una clase de fármacos antirretrovirales denominados inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI). Se trata de un medicamento antirretroviral que combate la infección producida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) reduciendo la cantidad de virus en sangre. Se utiliza en adultos, adolescentes y niños de 3 años o más.

Su médico le recetó STOCRIN porque Ud. tiene una infección por VIH. STOCRIN administrado con una combinación de otros medicamentos antirretrovirales reduce la cantidad de 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 necesita saber antes de empezar a tomar STOCRIN

No tome STOCRIN:



IF-2018-42856379-APN-DGA#ANMAT
Aprobado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283336-APN-DERM#ANMAT
Página 331 de 510

04/10/2018 10:00:00
C:\Users\...
...

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283336-APN-DERM#ANMAT
pagina 332 de 510

PROYECTO DE PROSPECTO



- si es alérgico a efavirenz o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- si padece enfermedad 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 (ver también "Otros medicamentos y STOCRIN"):
 - 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 (utilizados 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 STOCRIN podría producir reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales o impedir que STOCRIN actúe adecuadamente

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar STOCRIN.

- STOCRIN debe tomarse con otros medicamentos que actúen contra el virus VIH. Si se le receta STOCRIN 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 STOCRIN.
- Informe a su médico:



IF-2018-156378-APN-DGA#ANMAT
Aprobado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283336-APN-DERM#ANMAT
página 333 de 310

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IE-2018-50283336-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



- 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 (ver sección 4, Posibles efectos adversos).
 - 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 STOCRIN. Su médico puede darle un anticonvulsivante distinto.
 - si tiene antecedentes de enfermedad hepática, incluida la hepatitis crónica activa. Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con una combinación de medicamentos antirretrovirales tienen un mayor riesgo de 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 STOCRIN (ver sección 2, No tome STOCRIN).
 - si tiene un problema del corazón, como una señal eléctrica anormal conocida como prolongación del intervalo QT.
- Una vez que haya empezado a tomar STOCRIN, tenga cuidado con:
- signos de mareos, dificultad para dormir, somnolencia, dificultad para concentrarse, o sueños anormales. Estos efectos adversos pueden comenzar en el primer o segundo día de tratamiento y generalmente desaparecen en las primeras 2 a 4 semanas.
 - cualquier signo de erupción cutánea. Si usted tiene cualquier signo de erupción grave, con ampollas o fiebre, deje de tomar STOCRIN e informe a su médico inmediatamente. Si tuvo erupción mientras tomaba cualquier otro INNTI, usted puede tener un riesgo alto de desarrollar erupción con STOCRIN.
 - 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 mejora 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



IF-2018-42789-9-APN-DGA#ANMAT
Alejandro Balboa
Apoderado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283336-APN-DERM#ANMAT
página 335 de 510

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283336-APN-DERM#ANMAT
página 356 de 510

PROYECTO DE PROSPECTO



STOCRIN 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.

Otros medicamentos y STOCRIN

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

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

STOCRIN puede interactuar con otros medicamentos, incluidas las preparaciones a base de hierbas tales como extractos de *Ginkgo biloba*. Como consecuencia, la cantidad de STOCRIN 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 o farmacéutico 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 STOCRIN a no ser que se lo recomiende su médico puesto que contiene efavirenz, el principio activo de STOCRIN.
- **Medicamentos utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir 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, rifabutin, rifampicina. Su médico puede considerar un cambio de dosis o darle un antibiótico alternativo. Además su médico puede recetarle una dosis más alta de STOCRIN.
- **Medicamentos utilizados para tratar infecciones por hongos (antifúngicos):**
 - voriconazol. STOCRIN puede disminuir la cantidad de voriconazol en su sangre y voriconazol puede aumentar la cantidad de STOCRIN 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. STOCRIN puede disminuir la cantidad de itraconazol en su sangre.
 - posaconazol. STOCRIN puede disminuir la cantidad de posaconazol en su sangre.
- **Medicamentos utilizados para tratar la malaria:**
 - arteméter/lumefantrina: STOCRIN puede reducir la cantidad de arteméter/lumefantrina en su sangre.
 - atovacuona/proguanil: STOCRIN puede reducir la cantidad de atovacuona/proguanil en su sangre.



Alejandro Bakonás
Apoderado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283336-APN-DERMA#ANMAT
página 337 de 310

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283336-APN-DERM#ANMAT

página 338 de 310

PROYECTO DE PROSPECTO



- **Medicamentos utilizados para tratar convulsiones (anticonvulsivantes):** carbamazepina, fenitoína, fenobarbital. STOCRIN puede disminuir o aumentar la cantidad de anticonvulsivante en su sangre. Carbamazepina puede hacer que sea menos probable que STOCRIN actúe. Su médico puede considerar darle otro anticonvulsivante.
- **Medicamentos utilizados para disminuir la grasa en sangre (también llamados estatinas):** atorvastatina, pravastatina, simvastatina. STOCRIN 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 le recomiende un tratamiento alternativo.
- **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 STOCRIN, 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 STOCRIN, su médico monitorizará cuidadosamente sus niveles plasmáticos de inmunosupresores y puede necesitar ajustar su dosis.
- **Anticonceptivos hormonales, como píldoras anticonceptivas, anticonceptivos inyectables o implantes anticonceptivos** (por ejemplo Implanon): usted también debe utilizar un método anticonceptivo de barrera fiable (ver Embarazo y lactancia). STOCRIN puede hacer que los anticonceptivos hormonales no actúen adecuadamente. Se han producido embarazos en mujeres que toman STOCRIN mientras utilizan un implante anticonceptivo, aunque no se ha establecido que el tratamiento con STOCRIN causase el fallo anticonceptivo.
- **Warfarina o acenocumarol** (medicamentos utilizados para reducir los coágulos de la sangre): puede que su médico necesite cambiar su dosis de warfarina o acenocumarol.
- **Extractos de Ginkgo biloba** (una preparación a base de hierbas)
- **Medicamentos con impacto en el ritmo cardíaco:**
 - Medicamentos utilizados para tratar problemas del ritmo cardíaco: como flecaínida o metoprolol
 - Medicamentos utilizados para tratar la depresión: como imipramina, amitriptilina o clomipramina
 - Antibióticos, incluyendo los siguientes tipos: macrólidos, fluoroquinolonas o imidazol.

Toma de STOCRIN con alimentos y bebidas

Tomar STOCRIN con el estómago vacío puede reducir los efectos adversos. Se debe evitar el jugo de pomelo cuando esté tomando STOCRIN.

Embarazo y lactancia

Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento con STOCRIN ni durante 12 semanas desde la suspensión. Su médico podría pedir la realización de un test de embarazo, para asegurar que no está embarazada antes de comenzar el tratamiento con STOCRIN.



IF-2018-42150378-APN-DGA#ANMAT
Alejandro Balonas
Apoderado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283336-APN-DERM#ANMAT
página 339 de 510

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283336-APN-DERM#ANMAT
página 340 de 310

PROYECTO DE PROSPECTO



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

Informe a su médico de inmediato si está embarazada o intenta quedar embarazada. Si está embarazada, sólo debe tomar STOCRIN si Ud. y su médico deciden que es claramente necesario. Pida consejo a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Se han observado malformaciones graves en fetos de animales y en recién nacidos cuyas madres fueron tratadas con efavirenz o con un medicamento que contiene una combinación de efavirenz, emtricitabina y tenofovir durante su embarazo. Si ha tomado STOCRIN 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 monitorizar el desarrollo de su bebé.

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

Conducción y uso de máquinas

STOCRIN contiene efavirenz y puede producir mareos, trastornos de la concentración y somnolencia. Si nota estos síntomas, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

STOCRIN contiene lactosa por cada dosis diaria de 600 mg.

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

3. Cómo tomar STOCRIN

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

- La dosis para adultos es de 600 mg una vez al día.
- Puede que sea necesario aumentar o disminuir la dosis de STOCRIN si usted está tomando también ciertos medicamentos (ver Toma de STOCRIN con otros medicamentos).
- STOCRIN se administra por vía oral. Se recomienda tomar STOCRIN 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 las cápsulas se ingieran enteras con agua.
- STOCRIN debe tomarse todos los días.
- STOCRIN no debe utilizarse nunca como único medicamento para el tratamiento del VIH. STOCRIN debe tomarse siempre en combinación con otros medicamentos anti-VIH.

Uso en niños y adolescentes



Alejandro Bahías
Aprobado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.
IF-2018-42786379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283336-APN-DERM#ANMAT
página 341 de 310

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283336-APN-DERM#ANMAT
página 342 de 310

PROYECTO DE PROSPECTO



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

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

Si toma más STOCRIN del que debe

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

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, 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Si olvidó tomar STOCRIN

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

Si interrumpe el tratamiento con STOCRIN

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

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Cuando se está tratando la infección por VIH, no siempre es posible decir cuáles de los efectos secundarios no deseados han sido producidos por STOCRIN o por otros medicamentos que está tomando al mismo tiempo o por la enfermedad del VIH en sí misma.



IF-2018-47126379-APN-DGA#ANMAT
Apoderado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283336-APN-DERM#ANMAT
página 343 de 310

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283336-APN-DERM#ANMAT
página 344 de 310

PROYECTO DE PROSPECTO



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

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

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



IF-2018-4256379-APN-DGA#ANMAT
Alejandro Balonas
Aprobado por Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283336-APN-DERM#ANMAT
pagina 345 de 510

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283336-APN-DERM#ANMAT
pagina 348 de 510

PROYECTO DE PROSPECTO



- 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 irriabilidad), 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 puede ser difícil pensar de forma clara y sensata
- suicidio

5. Conservación de STOCRIN

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

¿Por cuánto tiempo debo guardar el medicamento?

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

6. Contenido del envase e información adicional

Cada cápsula de STOCRIN contiene 50, 100 o 200 mg de efavirenz como principio activo.

Además, cada cápsula contiene los siguientes componentes inactivos: Laurilsulfato de sodio; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio;

Capsula de gelatina N° 4 (STOCRIN 50 mg); Capsula de gelatina N° 2 (STOCRIN 100 mg); Capsula de gelatina N° 0 (STOCRIN 200 mg).

Cada comprimido de STOCRIN contiene 300 o 600 mg de efavirenz como principio activo.

Además, cada comprimido de STOCRIN también contiene los siguientes componentes inactivos:

- STOCRIN 300 mg: Croscarmelosa sódica NF; Celulosa microcristalina; Laurilsulfato de sodio; Hidroxipropilcelulosa; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio; OPADRY® blanco; OPADRY® claro; Cera carnauba; Tinta púrpura.
- STOCRIN 600 mg: Croscarmelosa sódica NF; Celulosa microcristalina; Laurilsulfato de sodio; Hidroxipropilcelulosa; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio, OPADRY® Amarillo y cera carnauba.



IF-2018-4213609-APN-DGA#ANMAT
Alejandra Balonas
Apoderada FE Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IE-2018-50283336-APN-DERM#ANMAT
página 347 de 510

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283336-APN-DERM#ANMAT
pagina 348 de 310

PROYECTO DE PROSPECTO



STOCRIN 50 mg y 100 mg: frascos conteniendo 30 cápsulas

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

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

STOCRIN 600 mg: estuches con blisters conteniendo 30, 60 y 90 comprimidos y frasco conteniendo 30, 60 y 90 comprimidos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

"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"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.447

Cápsulas 50 mg, 100 mg, 200 mg:

Elaboración y acondicionamiento primario y secundario en:

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

Cápsulas 50 mg:

Acondicionamiento secundario alternativo:

Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, PO BOX 581, 2003 PC Haarlem, Holanda.

MSD Argentina S.R.L., Ruta 8 km 60, Calle 9 S/N, Parque Industrial Pilar, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Cápsulas 200 mg:

Acondicionamiento secundario alternativo:

MSD Argentina S.R.L., Ruta 8 km 60, Calle 9 S/N, Parque Industrial Pilar, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Comprimidos 300 mg y 600 mg:

Elaboración y acondicionamiento primario y secundario en:

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

Comprimidos 600 mg:

Elaboración y acondicionamiento primario alternativo:

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



IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT
Alejandro Bátonis
Apoderado y Co-Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IE-2018-50283336-APN-DERM#ANMAT
pagina 349 de 510

IF-2018-42156379-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-50283336-APN-DERM#ANMAT
pagina 350 de 510

PROYECTO DE PROSPECTO



Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd., Xunqiao, Linhai City, Zhejiang Province 317024, República Popular China.

Acondicionamiento secundario alternativo:

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

MSD Argentina S.R.L., Ruta 8 km 60, Calle 9 S/N, Parque Industrial Pilar, Pcia. De Buenos Aires, Argentina.

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

Importado y comercializado en Argentina por: MSD Argentina S.R.L. Cazadores de Coquimbo 2841/57 4 piso, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tél.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

¿Cuándo se revisó por última vez este prospecto?

Este prospecto se revisó por última vez:

S-LRD-PP-MK0831-MF-022018

EMEA/H/C/000250/1/0114 - Jul2018



IF-2018-2136179-APN-DGA#ANMAT
Aprobado y Autorizado por el Director Técnico
MSD Argentina S.R.L.

IF-2018-50283336-APN-DERM#ANMAT
página 351 de 310



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-50283336-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 8 de Octubre de 2018

Referencia: EX-2018-41864513- inf paciente Stocrin

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 página/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.08 17:32:27 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.10.08 17:32:28 -03'00'