



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **5967**

BUENOS AIRES, 02 SEP 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012058-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y rótulos para la Especialidad Medicinal denominada VIRORREVER / EFAVIRENZ, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS conteniendo EFAVIRENZ 200 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS conteniendo EFAVIRENZ 600 mg, aprobada por Certificado N° 49.801.

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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad

5

40



DISPOSICIÓN N° **5967**

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 317 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y rótulos presentado para la Especialidad Medicinal denominada VIORREVER / EFAVIRENZ, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS conteniendo EFAVIRENZ 200 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS conteniendo EFAVIRENZ 600 mg, aprobada por Certificado N° 49.801 y Disposición N° 4175/01, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., cuyos textos constan de fojas 188 a 224, 233 a 269, 278 a 314 (prospectos), 180 a 187, 225 a 232 y 270 a 277 (rótulos).



DISPOSICIÓN N° **5967**

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4175/01 los prospectos autorizados por las fojas 188 a 224 y los rótulos autorizados por las fojas 180 a 187, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.801 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012058-11-0

DISPOSICIÓN N° **5967**

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5967** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.801 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VIORREVER / EFAVIRENZ, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS conteniendo EFAVIRENZ 200 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS conteniendo EFAVIRENZ 600 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4175/01.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003235-00-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3497/06.-	Prospectos de fs. 188 a 224, 233 a 269 y 278 a 314, corresponde desglosar de fs. 188 a 224.-
Rótulos	Anexo de Disposición N° 3669/05.-	Rótulos de fs. 180 a 187, 225 a 232 y 270 a 277, corresponde desglosar de fs. 180 a 187.-

Handwritten marks: a checkmark and a large signature.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Titular del Certificado de Autorización N° 49.801 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de ...02. SEP 2011

Expediente N° 1-0047-0000-012058-11-0

DISPOSICIÓN N° **5967**

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



PROYECTO DE ROTULO

VIORREVER
EFAVIRENZ 200 mg
CAPSULAS

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula de 200 mg contiene:

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

POSOLÓGIA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

Mantener a temperatura inferior a 30 °C.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 10 cápsulas.

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

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

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

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N° 49.801

**LABORATORIOS Richmond S.A.C.I.F. Elcano 4938 C1427CIU Capital
Director Técnico: Pablo Da Pos -Farmacéutico**

Fecha de la última revisión:/...../.....

9

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



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

2



LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



VIRORREVER



PROYECTO DE ROTULO

**VIRORREVER
EFAVIRENZ 200 mg
CAPSULAS**

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula de 200 mg contiene:

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

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

Mantener a temperatura inferior a 30 °C.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 250 cápsulas.

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

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

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

5

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

3

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N° 49.801

**LABORATORIOS Richmond S.A.C.I.F. Elcano 4938 C1427CIU Capital
Director Técnico: Pablo Da Pos -Farmacéutico**

Fecha de la última revisión:/...../.....

9
Nota: Igual texto para las presentaciones de 500 y 1000 cápsulas.



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



PROYECTO DE ROTULO

VIORREVER EFAVIRENZ 600 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 600 mg contiene:

Efavirenz	600 mg
Lauril sulfato de sodio	36 mg
Kollidon CL	192 mg
Silicato de calcio	96 mg
Polivinilpirrolidona K30	24 mg
Almidón Pregelatinizado	240 mg
Estearato de magnesio	12 mg
Alcohol etílico 96%	187 mg
Agua purificada	346 mg
Hipromelosa 2910/5	9,70 mg
Polietilenglicol 8000	2,65 mg
Talco	6,35 mg
Dióxido de titanio	6,35 mg
Metilparabeno	0,15 mg
Lactosa micronizada	4,80 mg
Agua purificada	160 mg

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

Mantener a temperatura inferior a 30 °C.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

5

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 250 comprimidos recubiertos.

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

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

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

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N° 49.801

LABORATORIOS Richmond S.A.C.I.F. Elcano 4938 C1427CIU Capital

Director Técnico: Pablo Da Pos -Farmacéutico

Fecha de la última revisión:/...../.....

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



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



PROYECTO DE ROTULO

VIORREVER EFAVIRENZ 600 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 600 mg contiene:

Efavirenz	600 mg
Lauril sulfato de sodio	36 mg
Kollidon CL	192 mg
Silicato de calcio	96 mg
Polivinilpirrolidona K30	24 mg
Almidón Pregelatinizado	240 mg
Estearato de magnesio	12 mg
Alcohol etílico 96%	187 mg
Agua purificada	346 mg
Hipromelosa 2910/5	9,70 mg
Polietilenglicol 8000	2,65 mg
Talco	6,35 mg
Dióxido de titanio	6,35 mg
Metilparabeno	0,15 mg
Lactosa micronizada	4,80 mg
Agua purificada	160 mg

POSOLÓGIA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

Mantener a temperatura inferior a 30 °C.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 250 comprimidos recubiertos.

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

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

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

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N° 49.801

**LABORATORIOS Richmond S.A.C.I.F. Elcano 4938 C1427CIU Capital
Director Técnico: Pablo Da Pos -Farmacéutico**

Fecha de la última revisión:/...../.....

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



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



PROYECTO DE PROSPECTO

VIORREVER
EFAVIRENZ 200 mg CAPSULAS
EFAVIRENZ 600 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula por 200 mg contiene:

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

Cada comprimido recubierto de 600 mg contiene:

Efavirenz	600 mg
Lauril sulfato de sodio	36 mg
Kollidon CL	192 mg
Silicato de calcio	96 mg
Polivinilpirrolidona K30	24 mg
Almidón Pregelatinizado	240 mg
Estearato de magnesio	12 mg
Alcohol etílico 96%	187 mg
Agua purificada	346 mg
Hipromelosa 2910/5	9,70 mg
Polietilenglicol 8000	2,65 mg
Talco	6,35 mg
Dióxido de titanio	6,35 mg
Metilparabeno	0,15 mg
Lactosa micronizada	4,80 mg
Agua purificada	160 mg



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

Código ATC: J05AG.

INDICACIONES

Es un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa que está indicado en combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por HIV-1.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

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

Actividad antiviral en cultivos celulares

La concentración de la replicación de Efavirenz inhibidora de cepas naturales de laboratorio adaptadas y de aislados clínicos en cultivo celular al 90-95% (EC_{90-95}) se ubicó dentro de un rango de 1,7 a 25 nM en líneas celulares linfoblastoides, células mononucleares de sangre periférica [CMSP] y cultivos de macrófagos/monocitos. El Efavirenz mostró actividad antiviral tanto contra los aislados del subtipo B como contra la mayor parte de aquellos no pertenecientes al subtipo B (subtipos A, AE, AG, C, D, F, G, J, N), si bien presentó actividad antiviral limitada en los virus grupo O. El Efavirenz mostró actividad antiviral aditiva sin citotoxicidad contra el VIH-1 en cultivos celulares al combinárselo con los INNTR Delavirdina (DLV) y Neviparina (NVP), como también con los INTRs (tales como abacavir, didanosina, Emtricitabina, Lamivudina [LAM], Stavudina, Tenofovir, Zalcitabina, Zidovudina [ZDV], y en combinaciones con los IPs [inhibidores de la proteasa] (tales como amprenavir, Indinavir [IDV], Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, saquinavir) y con Enfuvirtida, inhibidor de fusión. El Efavirenz presentó características aditivas a la actividad antiviral antagonista en cultivos celulares con Atazanavir. Por otra parte, el Efavirenz no resultó antagonista frente a Adefovir, fármaco utilizado para el tratamiento de la infección por hepatitis B, ni frente a ribavirina, utilizada en combinación con Interferón para el tratamiento de la infección por hepatitis C.

10

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



Resistencia

En cultivos celulares. En cultivos celulares, los aislados de VIH-1 con menor susceptibilidad al Efavirenz (incremento >380 veces el valor EC90) surgieron rápidamente en presencia del fármaco. La caracterización genotípica de estos virus identificó sustituciones únicas del aminoácido tipo L100I o V179D, sustituciones dobles L100I/V108I, y sustituciones triples L100I/V179D/Y181C en la TR.

Estudios Clínicos

Se han obtenido aislados clínicos con menor susceptibilidad en cultivo celular al Efavirenz. Se observó la presencia de una o más sustituciones de la TI en las posiciones 98, 100, 101, 103, 106, 108, 188, 190, 225 y 227 del aminoácido en pacientes en los que fracasó el tratamiento a base de Efavirenz en combinación con IDV o con ZDV + LAM. La mutación que se observó con mayor frecuencia fue la K103N. Durante la vigilancia de la resistencia a largo plazo (de extensión promedio 52 semanas, en un rango de 4 a 106 semanas) se analizaron 28 conjuntos de aislados basales y de fracaso virológico. El 61% (17/28) de dichos aislados provenientes de fracasos virológicos presentaron una susceptibilidad reducida al Efavirenz en cultivos celulares, con una alteración media en la susceptibilidad al Efavirenz de 88 veces (valor EC50) respecto de la referencia. La sustitución del INNTR que se desarrolló con mayor frecuencia en los aislados de estos pacientes fue la K103N (54%). Entre las demás sustituciones de INNTR que se desarrollaron se observaron las siguientes: L100I (7%), K101E/Q/R (14%), V108I (11%), G190S/T/A (7%), P225H (18%), and M230I/L (11%).

Resistencia Cruzada

Se ha observado resistencia cruzada entre los INNTR. Los aislados clínicos previamente caracterizados como resistentes al Efavirenz también presentaron resistencia fenotípica en cultivos celulares al DLV y a la NVP, comparada con los aislados basales. Los aislados virales clínicos resistentes a la DLV y/o a la NVP que mostraron sustituciones asociadas a la resistencia a los INNTR (A98G, L100I, K101E/P, K103N/S, V106A, Y181X, Y188X, G190X, P225H, F227L, o M230L) evidenciaron una susceptibilidad menor al Efavirenz en cultivos celulares. Los aislados clínicos resistentes a los INTR ensayados en cultivos celulares retuvieron su susceptibilidad al Efavirenz en un porcentaje mayor al 90%.

FARMACOCINÉTICA

-Absorción

Se obtuvieron concentraciones plasmáticas pico de 1,6-9,1 µM de Efavirenz a las 5 horas de la administración de dosis orales de 100 a 1600 mg a pacientes

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

11

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



no infectados. Se observaron aumentos en los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC asociados a la dosis en los casos de dosis de hasta 1600 mg; los aumentos no alcanzaron valores proporcionales, indicando por ende menores niveles de absorción en el caso de dosis más elevadas.

En pacientes con infección por VIH-1 en estado estacionario, los valores de $C_{m\acute{a}x}$ promedio, $C_{m\acute{i}n}$ promedio y AUC promedio resultaron proporcionales a la dosis en los casos de dosis diarias de 200 mg, 400 mg y 600 mg. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones pico se ubicó entre 3 y 5 horas, mientras que las concentraciones pico en estado estacionario se alcanzaron entre los 6 y 10 días. En el caso de 35 pacientes que recibían dosis de 600 mg de Efavirenz una vez al día, el valor de $C_{m\acute{a}x}$ en estado estacionario se ubicó en $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (promedio +/- DS), mientras que el correspondiente a $C_{m\acute{i}n}$ en estado estacionario fue de $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$, y el de AUC alcanzó los $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$.

-Efecto de los alimentos sobre la absorción oral

Cápsulas: La administración de una dosis única de 600 mg de Efavirenz en cápsulas conjuntamente con comidas de alto poder calórico y alto contenido lipídico (894 Kcal, 54 g de grasa, 54% calorías de grasa) o con comidas de poder calórico normal y reducidas en contenido lipídico (440 Kcal, 2 g de grasa, 4% de calorías de grasa) se asoció a un incremento promedio del 22% y del 17% en el valor de AUC_{∞} correspondiente a Efavirenz, y a un incremento promedio del 39% y del 51% en el valor de $C_{m\acute{a}x}$ de Efavirenz respectivamente, comparados con las exposiciones alcanzadas con la administración en condiciones de ayuno.

Comprimidos: La administración de una dosis única de 600 mg de Efavirenz en comprimidos conjuntamente con comidas de alto poder calórico y alto contenido lipídico (aproximadamente 1000 Kcal, 500-600 calorías de grasa) se asoció a un incremento promedio del 28% en el valor de AUC_{∞} correspondiente a Efavirenz, y a un incremento promedio del 79% en el valor de $C_{m\acute{a}x}$ de Efavirenz respectivamente, comparados con las exposiciones alcanzadas con la administración en condiciones de ayuno.

-Distribución

Efavirenz presenta un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas humanas (de aproximadamente 99,5-99,75%), especialmente a la albúmina. En pacientes con infección VIH-1 (N=9) a los que se administraron dosis de 200 a 600 mg de Efavirenz una vez por día durante un período mínimo de un mes, las concentraciones de líquido cefalorraquídeo oscilaron entre el 0,26 y el 1,19% (con un promedio de 0,69%) de la concentración plasmática correspondiente. Esta proporción es aproximadamente 3 veces mayor a la fracción de Efavirenz en plasma no unido a las proteínas (libre).

12

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

-Metabolismo

Tanto los estudios realizados en seres humanos como los estudios *in vitro* realizados con microsomas hepáticos humanos demostraron que Efavirenz se metaboliza principalmente mediante el sistema del citocromo P450, convirtiéndose en metabolitos hidroxilados que posteriormente atraviesan un proceso de glucuronidación. Estos metabolitos resultan básicamente inactivos contra el VIH-1. Los estudios *in vitro* sugieren que las isoenzimas con mayor intervención en el metabolismo de Efavirenz son las CYP3A y la CYP2B6.

Ha quedado demostrado que Efavirenz induce las enzimas CYP, induciendo por ende su propio metabolismo. Dosis múltiples de 200-400 mg por día durante un lapso de 10 días devinieron en una acumulación menor a la prevista (entre 22 y 42% menor) y una menor vida media terminal, de entre 40 y 55 horas (comparada con una vida media de 52-76 horas observada con dosis únicas)

-Eliminación

Efavirenz presenta una vida media terminal de 52-76 horas posteriores a la administración de dosis únicas y de 40-55 horas posteriores a la administración de dosis múltiples. Se realizó un estudio de excreción / balance de masa de un mes de duración en base a una dosis de 400 mg por día, el cual incluyó la administración de una dosis marcada con C¹⁴ el día 8. Se recuperó aproximadamente entre el 14 y el 34% del radiomarcado en la orina, y el 16-61% en las heces. Prácticamente la totalidad de la excreción urinaria del fármaco radiomarcado se dio en forma de metabolitos. Efavirenz representó la mayor parte de la radioactividad total detectada en las heces

POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Pacientes Adultos

La dosis recomendada de Efavirenz es de 600 mg administrados por vía oral una vez al día, en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o con inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos [INTRs]. Se recomienda que la toma de Efavirenz se efectúe a la hora de acostarse y con el estómago vacío. Los aumentos en las concentraciones de Efavirenz observados luego de la administración de Efavirenz conjuntamente con alimentos, puede devenir en una mayor incidencia de las reacciones adversas. La ingesta a la hora de acostarse mejora la tolerabilidad frente a los síntomas relacionados con el sistema nervioso.



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



- Cápsulas: La dosis de Efavirenz cápsulas en adultos es de 600 mg (tres cápsulas de 200 mg) una vez por día.
- Comprimidos: La dosis de Efavirenz comprimidos es de 600 mg (un comprimido de 600 mg ó dos comprimidos de 300 mg) una vez por día.

Tratamiento antirretroviral concomitante

Efavirenz debe ser administrado en combinación con otras medicaciones antirretrovirales.

Ajuste de las dosis

En el caso de coadministración de Efavirenz con Voriconazol, la dosis de mantenimiento de este último debe incrementarse a 400 mg cada 12 horas, mientras que la dosis de Efavirenz deberá reducirse a 300 mg administrados una vez al día, utilizándose la formulación en cápsula (una cápsula de 200 mg y dos de 50 mg o seis cápsulas de 50 mg). Las cápsulas de Efavirenz no deben partirse.

Pacientes Pediátricos

Se recomienda que la toma de Efavirenz se efectúe a la hora de acostarse y con el estómago vacío. En la Tabla 1 se describe la dosis de Efavirenz recomendada para pacientes pediátricos de 3 años en adelante y con un peso de entre 10 y 40 kg. La posología de Efavirenz recomendada en el caso de pacientes pediátricos con un peso superior a los 40 kg es de 600 mg administrados una vez al día.

Tabla 1- Dosis Pediátrica a administrarse una vez al día

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

CONTRAINDICACIONES

Efavirenz está contraindicado en pacientes que presentan hipersensibilidad clínica significativa a cualquiera de sus componentes. Efavirenz no debe ser administrado en forma concomitante con Terfenadina, Astemizol, Cisaprida, Midazolam o Triazolam porque la competencia por la isoenzima CYP3A4 por parte de Efavirenz puede provocar la inhibición del metabolismo de dichos medicamentos y potencialmente generar reacciones adversas graves y/o



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



peligro de muerte (por ej. arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria).

ADVERTENCIAS

-Resistencia

Efavirenz no debe utilizarse como agente único para el tratamiento de la infección por VIH-1 ni incorporarse en calidad de agente único a un régimen que haya fracasado. Al administrarse Efavirenz en calidad de monoterapia, se genera inmediatamente un virus de características resistentes. La selección de los otros agentes antirretrovirales a utilizarse en combinación Efavirenz deberá considerar el potencial de resistencia viral cruzada.

-Administración concomitante con productos relacionados.

No se recomienda la administración concomitante de Efavirenz con otros medicamentos que contengan Efavirenz en su formulación.

- Síntomas psiquiátricos

Se han reportado eventos psiquiátricos serios en pacientes tratados con Efavirenz. En estudios controlados, 1.008 pacientes fueron tratados con regímenes que contenían Efavirenz por un promedio de 2,1 años y 635 pacientes fueron tratados con regímenes control por un promedio de 1,5 años; la frecuencia de aparición de eventos psiquiátricos serios entre pacientes que recibieron Efavirenz y aquellos que recibieron régimen control fue la siguiente respectivamente: Depresión severa (2,4%, 0,9%), idea de suicidio (0,7%, 0,3%), intento de suicidio no fatal (0,5%, 0), comportamiento agresivo (0,4%, 0,5%), reacciones paranoides (0,4%, 0,3%), reacciones maníacas (0,2%, 0,3%).

El 1% de los pacientes tratados con Efavirenz debió discontinuar o interrumpir el tratamiento debido a la ocurrencia de uno o más de dichos síntomas. Hubo, además, reportes ocasionales post comercialización de muertes por suicidio, delirio y comportamientos de psicosis, aunque no se pudo establecer una relación causal al uso de Efavirenz.

Los pacientes con eventos psiquiátricos adversos deben ser evaluados para considerar la posibilidad de que los síntomas estén relacionados con el uso de Efavirenz, y de ser así, evaluar la relación riesgo-beneficio de dicho tratamiento. Aquellos pacientes que experimenten síntomas psiquiátricos adversos deberán procurar atención médica inmediata a fin de evaluar la posibilidad de que dichos síntomas estén relacionados con el uso de Efavirenz para que, en caso de comprobarse dicha relación, se proceda a determinar si los riesgos de continuar con la terapia resultan mayores que los beneficios de la misma.



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



- Síntomas del sistema nervioso

El 53% (531/1008) de los pacientes a los que se administró Efavirenz en ensayos controlados informaron síntomas relacionados con el sistema nervioso central (de cualquier grado, independientemente de la causalidad), en contraposición con el 25% (156/635) de los pacientes afectados a regímenes de control. Entre dichos síntomas se contaron, sin carácter taxativo, los siguientes: mareo (28,1% del total de 1008 pacientes), insomnio (16,3%), disminución de la concentración (8,3%), somnolencia (7,0%), sueños anormales (6,2%) y alucinaciones (1,2%). Dichos síntomas resultaron severos en el 2,0% de los pacientes, mientras que el 2,1% de los pacientes discontinuó la terapia a consecuencia de los mismos. Estos síntomas surgen generalmente durante la primera o segunda semana de iniciada la terapia y se resuelven a partir de las primeras dos a cuatro semanas de tratamiento. Pasadas 4 semanas desde el inicio del tratamiento, la prevalencia de los síntomas relacionados con el sistema nervioso central de una severidad moderada como mínimo, se ubicó entre el 5% y el 9% en el caso de pacientes afectados a regímenes que incluían Efavirenz, y entre el 3% y el 5% en el caso de pacientes afectados al régimen de control. Deberá informarse a los pacientes que estos síntomas comunes tienden a mejorar cuando se prosigue con la terapia y que los mismos no son indicio de desarrollo posterior de síntomas psiquiátricos menos frecuentes. La toma a la hora de acostarse puede mejorar la tolerabilidad de los síntomas relacionados con el sistema nervioso que se describen en esta sección.

A partir del análisis de datos a largo plazo surgidos del Estudio 006 (seguimiento promedio de 180 semanas, 102 semanas y 76 semanas en pacientes tratados con Efavirenz + Zidovudina + Lamivudina, Efavirenz + Indinavir, e Indinavir + Zidovudina + Lamivudina, respectivamente) se comprobó que, pasadas 24 semanas de terapia, las incidencias de desarrollo de nuevos síntomas del sistema nervioso entre los pacientes tratados con Efavirenz resultaron similares en términos generales a aquellas observadas en el brazo de control que incluía Indinavir.

Se debe advertir a los pacientes en tratamiento con Efavirenz sobre el potencial efecto acumulativo sobre el sistema nervioso central que resulta de utilizar Efavirenz en forma concomitante con alcohol o sustancias psicoactivas.

Aquellos pacientes que experimenten síntomas relacionados con el sistema nervioso central, tales como mareo, disminución de la concentración y/o somnolencia, deben evitar tareas que puedan resultar de peligro potencial, tales como conducir vehículos u operar maquinaria. Estos síntomas resultan frecuentes y generalmente se inician entre 1 y 2 días de comenzada la terapia, resolviéndose en un lapso de entre 2 y 4 semanas. La toma de la dosis a la hora de acostarse puede mejorar la tolerabilidad. La presencia de síntomas del sistema nervioso no es indicio de desarrollo de síntomas psiquiátricos. Se debe advertir a los pacientes que durante las primeras semanas de tratamiento con Efavirenz es común que se informen síntomas del sistema nervioso central (SNC), entre los cuales se cuentan los siguientes: mareo, insomnio,

16

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zizi
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



disminución de la concentración, somnolencia y sueños anormales. La toma a la hora de acostarse puede mejorar la tolerabilidad de los síntomas relacionados con el sistema nervioso que se describen en esta sección, los cuales tienden a mejorar cuando se prosigue con la terapia. Se debe advertir a los pacientes sobre el potencial efecto acumulativo sobre el sistema nervioso central que ocasiona el uso de Efavirenz de forma concomitante con alcohol o sustancias psicoactivas. Se deberá instruir a los pacientes que en el caso de experimentar síntomas relacionados con el sistema nervioso central, deberán evitar tareas que puedan representar un peligro potencial, tales como conducir vehículos u operar maquinaria.

-Rash

En ensayos clínicos controlados, el 26% (266/1008) de los pacientes tratados con dosis de 600 mg de Efavirenz experimentaron nuevas apariciones de erupción cutánea, comparado con el 17% (111/365) de los pacientes afectados a grupos de control. El 0,9% (9/1008) de los pacientes tratados con Efavirenz experimentaron rash asociado con ampollamiento, descamación húmeda o ulceración. Según surge de todos los estudios y de aquellos de acceso extendido, la incidencia de erupción de Grado 4 (por ej. Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson) en pacientes bajo tratamiento con Efavirenz alcanzó el 0,1%. Los rashes generalmente se caracterizan por ser de tipo cutáneos maculopapulares, leves a moderados, que se presentan dentro de las primeras dos semanas de iniciado el tratamiento con Efavirenz (el lapso de tiempo promedio de aparición de erupción en el caso de adultos fue de 11 días) y las cuales, en la mayoría de los pacientes que continúan su tratamiento con este fármaco, se resuelven dentro del término de un mes (con una duración promedio de 16 días). En ensayos clínicos, el índice de interrupción provocada por erupciones alcanzó el 1,7% (17/1008). Puede retomarse el tratamiento con Efavirenz que se hubiese suspendido por causa de erupción. Deberá interrumpirse el tratamiento con Efavirenz en aquellos pacientes que desarrollen erupción severa asociada con ampollamiento, descamación, compromiso de las mucosas o fiebre. El uso de antihistamínicos y/o corticosteroides adecuados puede mejorar la tolerabilidad y acelerar la resolución de la erupción.

Se informaron casos de erupción en 26 de los 57 pacientes pediátricos (46%) en tratamiento con cápsulas de Efavirenz. Un paciente pediátrico experimentó erupción de Grado 3 (erupción confluyente y fiebre), mientras que dos pacientes pediátricos presentaron erupción de Grado 4 (eritema multiforme). En el caso de pacientes pediátricos, el lapso de tiempo promedio hasta la aparición de la erupción fue de 8 días. Deberá considerarse en este tipo de pacientes la posibilidad de indicar antihistamínicos adecuados, previo al inicio del tratamiento con Efavirenz, como modo de profilaxis.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

17

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



-Hepatotoxicidad

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

-Convulsiones

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

-Aumento de los valores lipídicos

El tratamiento con Efavirenz ha derivado en aumentos en la concentración de colesterol total y triglicéridos. Deberán realizarse estudios de colesterol y triglicéridos previo al inicio del tratamiento con Efavirenz como así también a intervalos periódicos durante el mismo.

-Síndrome de Reconstitución Inmune

Se han informado casos de síndrome de reconstitución inmune en pacientes bajo tratamientos antirretrovirales combinados que incluían Efavirenz. Durante la fase inicial de estos tratamientos antirretrovirales combinados, aquellos pacientes que presentan respuesta del sistema inmune pueden desarrollar una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas residuales o indolentes (como por ej., la infección por *Mycobacterium avium*, el citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, o tuberculosis), las cuales pueden requerir evaluación y tratamiento adicionales.



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



-Redistribución de grasa

En pacientes bajo tratamiento antirretroviral se ha observado la redistribución/acumulación de grasa corporal, incluida la obesidad central, aumento de grasa en la zona dorso cervical (joroba de búfalo), pérdida de grasa periférica y facial, aumento del tamaño del busto, y apariencia cushingoide. Se desconocen al momento los mecanismos y consecuencias a largo plazo de estos eventos. Tampoco se ha establecido relación de causalidad alguna.

PRECAUCIONES

-Interacciones medicamentosas

Ha quedado demostrado que, in vivo, Efavirenz induce a la CYP3A. Otros compuestos que constituyen sustratos de la CYP3A pueden haber provocado una disminución en las concentraciones plasmáticas al administrarse en forma concomitante con Efavirenz. Los estudios *in vitro* realizados han demostrado que Efavirenz inhibe las isoenzimas CYP2C9, 2C19 y 3A4 en el rango de las concentraciones plasmáticas de Efavirenz observadas. La coadministración de Efavirenz con otros fármacos metabolizados mediante las isoenzimas mencionadas puede devenir en una alteración de las concentraciones plasmáticas del fármaco administrado en forma concomitante. Por ende, podrá requerirse la realización de los ajustes apropiados en las dosis de dichos fármacos.

Resulta esperable que los fármacos que inducen la actividad de la CYP3A (por ej., el fenobarbital, la Rifampina o la Rifabutina) puedan llegar a incrementar los niveles de eliminación de Efavirenz, disminuyendo por ende las concentraciones plasmáticas. En las Tablas 2 y 3 se resumen las interacciones medicamentosas inherentes a Efavirenz. Si bien las tablas comprenden aquellas interacciones de potencial significancia, las mismas no comprenden la totalidad de las interacciones.

Tabla 2 - Fármacos cuyo uso conjunto con Efavirenz no se recomienda o se halla contraindicado.

Tipo de fármaco: nombre del fármaco	Comentario de naturaleza clínica
Antimigrañosos: derivados del ergot (Dihidroergotamina, Ergonovina, Ergotamina, Metilergonovina)	Riesgo potencial de reacciones serias y/o letales, tales como toxicidad aguda por ergot caracterizada por vasoespasmo periférico e isquemia de las extremidades y de otros tejidos.
Benzodiazepinas: Midazolam, Triazolam	Riesgo potencial de reacciones serias y/o letales, tales como sedación prolongada o aumentada, o depresión respiratoria.
Bloqueadores de los canales de calcio: Bepridil	Riesgo potencial de reacciones serias y/o letales, tales como las arritmias cardíacas.



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



Agente de motilidad gastrointestinal: Cisaprida.	Riesgo potencial de reacciones serias y/o letales, tales como las arritmias cardíacas.
Neurolepto: Pimozida.	Riesgo potencial de reacciones serias y/o letales, tales como las arritmias cardíacas.
Hierba de San Juan (<i>hipérico - Hypericum Perforatum</i>)	Puede derivar en una pérdida de la respuesta virológica y en una posible resistencia al Efavirenz o a los productos categorizados como inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Tabla 3 - Interacciones Medicamentosas establecidas^a o de Potencial Significancia^b: Puede recomendarse una modificación de dosis o régimen en base los estudios sobre interacciones medicamentosas o a la interacción prevista.

Fármaco administrado en forma concomitante Tipo: nombre del fármaco	Efecto	Observaciones Clínicas
<i>Agentes antirretrovirales</i>		
Inhibidor de la proteasa: Fosamprenavir calcio	↓ amprenavir	Fosamprenavir (sin potenciar): no se han determinado dosis apropiadas de las combinaciones en términos de seguridad y eficacia. Fosamprenavir/Ritonavir: se recomienda una dosis adicional de 100 mg por día de Ritonavir (300 mg en total) cuando se administre Efavirenz conjuntamente con Fosamprenavir/Ritonavir una vez al día. No se requieren cambios en la dosis de Ritonavir en los casos en que Efavirenz se administre conjuntamente con Fosamprenavir más Ritonavir dos veces al día.
Inhibidor de la proteasa: Atazanavir	↓ Atazanavir	<i>Pacientes sin tratamiento previo:</i> cuando se administra en forma concomitante con Efavirenz, la dosis recomendada de Atazanavir es de 400 mg con 100 mg de Ritonavir (a ingerirse una vez al día con la comida) y con 600 mg de Efavirenz (a administrarse una vez al día con el estómago vacío, de preferencia a la hora de acostarse). <i>Pacientes con tratamiento previo:</i> no se recomienda la coadministración de Efavirenz y Atazanavir.
Inhibidor de la proteasa: Indinavir	↓ Indinavir	Se desconoce cuál es la dosis óptima de Indinavir cuando se la administra en combinación con Efavirenz. Incrementar la dosis de Indinavir a 1000 mg cada 8 horas no compensa el aumento del metabolismo de Indinavir inducido por Efavirenz. En los casos en que se administró una dosis mayor de Indinavir (1000 mg cada 8 horas) en combinación con Efavirenz (600 mg una vez al día), se produjo una reducción promedio en el AUC y el C _{min} de Indinavir del 33-46% y del 39-57% respectivamente, comparados con los valores resultantes de la administración de Indinavir solamente



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



		(800 mg cada 8 horas).
Inhibidor de la proteasa: Lopinavir/Ritonavir	↓ Lopinavir ^a	En combinación con Efavirenz, los comprimidos de Lopinavir/Ritonavir no deben ingerirse una vez al día. En pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, los comprimidos de Lopinavir/Ritonavir pueden utilizarse dos veces al día en combinación con Efavirenz, sin necesidad de ajuste de dosis. Puede considerarse la posibilidad de un aumento en la dosis de los comprimidos de Lopinavir/Ritonavir a 600/150 mg (3 comprimidos) dos veces al día en los casos de combinaciones con Efavirenz utilizadas en pacientes con tratamiento previo, donde existan sospechas clínicas respecto a una menor susceptibilidad a Lopinavir (en base a los antecedentes de tratamiento o las evidencias surgidas de los estudios de laboratorio). Se recomienda un aumento de la dosis de Lopinavir/Ritonavir solución oral a 533/133 mg (6,5 ml) dos veces al día ingeridas con la comida en los casos de combinaciones con Efavirenz.
Inhibidor de la proteasa: Ritonavir	↑ Ritonavir ↑ Efavirenz	Cuando se administra Ritonavir 500 mg cada 12 horas con 600 mg de Efavirenz una vez al día, la combinación se vio asociada a una mayor frecuencia de experiencias clínicas adversas (por ej., mareo, náusea, parestesia) y anomalías de laboratorio (tales como aumento de las enzimas hepáticas). Se recomienda el monitoreo de las enzimas hepáticas cuando se utilice Efavirenz en combinación con Ritonavir.
Inhibidor de la proteasa: Saquinavir	↓ Saquinavir	No debe utilizarse como único inhibidor de la proteasa en combinaciones con Efavirenz.
Co-receptor antagonista CCR5: Maraviroc	↓ Maraviroc ^a	Véase la información integral de prescripción médica correspondiente a Maraviroc a fin de obtener asesoramiento respecto a la coadministración con Efavirenz.
Otros agentes		
Anticoagulante: warfarina	↑ o ↓ Warfarina	Las concentraciones plasmáticas y los efectos pueden presentar un potencial aumento o disminución inducido por Efavirenz.
Anticonvulsivos: carbamazepina	↓ Carbamazepina ↓ Efavirenz ^a	Los datos disponibles resultan insuficientes para efectuar una recomendación en cuanto a la dosis de Efavirenz. Deberá emplearse un tratamiento anticonvulsivo alternativo.
Fenitoína Fenobarbital	↓ anticonvulsivo ↓ Efavirenz	Presenta un potencial de disminución de los niveles plasmáticos del anticonvulsivo y/o de Efavirenz; deberán realizarse monitoreos periódicos de los niveles plasmáticos del anticonvulsivo.



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



Antidepresivo: Sertralina	↓ Sertralina ^a	Los aumentos en las dosis de Sertralina deberán basarse en la respuesta clínica.
Antifúngicos: Voriconazol	↓ Voriconazol ^a ↑ Efavirenz	No deben coadministrarse Efavirenz y Voriconazol en dosis estándares. Efavirenz disminuye en forma significativa las concentraciones plasmáticas de Voriconazol, y la coadministración puede reducir la efectividad terapéutica de Voriconazol. Asimismo, Voriconazol disminuye en forma significativa las concentraciones plasmáticas de Efavirenz, lo cual puede incrementar el riesgo de efectos colaterales asociados a Efavirenz. Al coadministrarse Voriconazol con Efavirenz, la dosis de mantenimiento de Voriconazol debe incrementarse a 400 mg cada 12 horas, mientras que la dosis de Efavirenz debe reducirse a 300 mg una vez al día, utilizando la presentación en cápsulas. Los comprimidos de Efavirenz no deben partirse.
Itraconazol	↓ Itraconazol ^a ↓ Hidroxiitraconazol ^a	Dado que no puede efectuarse una recomendación de dosis de Itraconazol, debe considerarse la posibilidad de de un tratamiento antifúngico alternativo.
Ketoconazol	↓ Ketoconazol	No se han realizado estudios sobre la interacción medicamentosa entre Efavirenz y ketoconazol. Efavirenz presenta un potencial de disminución de las concentraciones plasmáticas de ketoconazol.
Posaconazol	↓ Posaconazol ^a	Debe evitarse el uso concomitante excepto que los beneficios resulten mayores que los riesgos.
Antiinfecciosos: Clarithromicina	↓ Claritromicina ^a ↑ 14-OH metabolito ^a	Las concentraciones plasmáticas se ven disminuidas por la acción de Efavirenz; se desconoce su relevancia clínica. En el caso de voluntarios no infectados, el 46% de los mismos desarrolló erupción durante el tratamiento con Efavirenz combinado con Claritromicina. No se recomienda ajuste de dosis alguno de Efavirenz al administrarse conjuntamente con la Claritromicina. Deben considerarse alternativas a la Claritromicina, tales como la Azitromicina (Véase la sección <i>Otros Fármacos</i> , tabla al pie). No se ha estudiado ningún otro antibiótico macrólido, como es el caso de la Eritromicina, en combinaciones con Efavirenz.
Antimicobacteriales: Rifabutina Rifampina	↓ Rifabutina ^a ↓ Efavirenz ^a	Incrementar la dosis diaria de Rifabutina en un 50%. Debe considerarse la posibilidad de duplicar la dosis de Rifabutina en regímenes de administración de la misma 2 ó 3 veces por semana. Se desconoce la significancia clínica de la reducción de las concentraciones de Efavirenz. No se han determinado recomendaciones en cuanto a las dosis en los casos de uso concomitante de Efavirenz y Rifampina.
Bloqueadores de canal de calcio: Diltiazem	Diltiazem ^a ↓ desacetildiltiazem ^a ↓ N-monodesmetil	Los ajustes en la dosis de Diltiazem deberán fundamentarse en la respuesta clínica (remitirse a la información integral para la prescripción médica de

22

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



<p>Otros: (ej: Felodipina, Nicardipina, Nifedipina, Verapamil)</p>	<p>diltiazem^a</p> <p>↓ bloqueador de canal de calcio</p>	<p>Diltiazem). No se requiere ajuste de dosis de Efavirenz en los casos de administración concomitante con Diltiazem.</p> <p>No se dispone de datos respecto a las interacciones potenciales de Efavirenz con otros bloqueadores de canal de calcio que constituyan sustratos de la CYP3A. Existe un potencial de reducción de las concentraciones plasmáticas del bloqueador de canal de calcio. Los ajustes en la dosis deberán fundamentarse en la respuesta clínica (remitirse a la información integral para la prescripción médica del bloqueador de canal de calcio pertinente).</p>
<p>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa Atorvastatina Pravastatina Simvastatina</p>	<p>↓ Atorvastatina^a</p> <p>↓ Pravastatina^a</p> <p>↓ Simvastatina^a</p>	<p>Disminuyeron las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina, Pravastatina y Simvastatina. Debe consultarse la información integral para la prescripción médica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa pertinente a fin de obtener orientación para la identificación de la dosis apropiada.</p>
<p>Anticonceptivos hormonales: Orales Etinilestradiol/ Norgestimato</p> <p>Implantes: Etonogestrel</p>	<p>↓ metabolitos activos del Norgestimato^a</p> <p>↓ Etonogestrel</p>	<p>Debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera confiable además de los anticonceptivos hormonales. Si bien Efavirenz no produjo ningún efecto en las concentraciones de Etinilestradiol, los niveles de progestina (Norelgestromina y Levonorgestrel) se vieron sustancialmente disminuidos. No se observó efecto alguno del Etinilestradiol/Norgestimato en las concentraciones plasmáticas de Efavirenz.</p> <p>Debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera confiable además de los anticonceptivos hormonales. La interacción entre el Etonogestrel y el Efavirenz no ha sido objeto de estudio. Puede resultar una menor exposición del Etonogestrel. Se han informado casos de contracepción fallida en base al Etonogestrel con posterioridad al inicio de la comercialización en pacientes con exposición a Efavirenz.</p>
<p>Inmunosupresores: Ciclosporina, Tacrolimus, Sirolimus, y demás, metabolizados a través de la CYP3A.</p>	<p>↓ inmunosupresor</p>	<p>Puede esperarse una menor exposición al inmunosupresor debido a la inducción de la CYP3A. No se prevé que estos inmunosupresores puedan afectar la exposición de Efavirenz. Pueden requerirse ajustes en las dosis del inmunosupresor. Se recomienda un seguimiento detallado de las concentraciones del inmunosupresor durante un lapso mínimo de 2 semanas (hasta alcanzarse concentraciones estables) al comenzar o interrumpir el tratamiento con Efavirenz.</p>
<p>Analgésicos narcóticos: metadona</p>	<p>↓ Metadona^a</p>	<p>La coadministración en personas infectadas con el VIH con antecedentes de uso de drogas inyectables acarreo</p>



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



		menores niveles plasmáticos de metadona y signos de abstinencia de opiáceos. La dosis de metadona se incrementó en un 22% en promedio a fin de atenuar los síntomas de la abstinencia. Debe monitorearse a los pacientes a fin de detectar signos de abstinencia e incrementar oportunamente sus dosis de metadona según resulte necesario a fin de atenuar dichos síntomas de abstinencia.
--	--	---

^aA fin de obtener información respecto a la magnitud de las interacciones establecidas, Tablas 4 y 5 (estudios sobre Interacción Medicamentosa).

^bEsta tabla no contiene la totalidad de la información.

Estudios sobre Interacción Medicamentosa

Se ha demostrado que en condición *in vivo* Efavirenz provoca la inducción de la enzima hepática, incrementando así la biotransformación de determinados fármacos metabolizados mediante la CYP3A. Mediante estudios *in vitro* se ha comprobado que Efavirenz inhibe las isoenzimas 2C9, 2C19 y 3A4, ubicándose los valores de K_i (8.5-17 μM) en el rango de las concentraciones plasmáticas observadas para Efavirenz. Según surge de estudios *in vitro* realizados, Efavirenz no inhibe la CYP2E1 pero sí inhibe la CYP2D6 y la CYP1A2 (con valores de K_i ubicados entre 82-160 μM) únicamente en el caso de concentraciones ampliamente superiores a las alcanzadas a nivel clínico. Se espera que el efecto inhibitorio sobre la CYP3A resulte similar entre dosis de 200, 400 y 600 mg de Efavirenz. La coadministración de Efavirenz con fármacos cuya metabolización se da principalmente mediante las isoenzimas 2C9, 2C19 y 3A puede acarrear una alteración en las concentraciones del fármaco coadministrado. Los fármacos que inducen la actividad de la CYP3A pueden llegar a incrementar la eliminación de Efavirenz, acarreando por ende menores concentraciones plasmáticas.

Se han realizado estudios sobre interacción medicamentosa en base a Efavirenz y a otros fármacos con posibilidad de ser coadministrados o aquellos utilizados habitualmente como fármacos de sondeo para interacción medicamentosa. En la Tabla 4 (efecto de Efavirenz sobre otros fármacos) y la Tabla 5 (efecto de otros fármacos sobre Efavirenz) se resumen los efectos observados en los valores de $C_{\text{máx}}$, AUC y $C_{\text{mín}}$ ante la coadministración de Efavirenz.

Tabla 4 - Efecto de Efavirenz sobre los Valores en Plasma de $C_{\text{máx}}$, AUC y $C_{\text{mín}}$ correspondientes al Fármaco Coadministrado.

Fármaco coadministrado	dosis	Dosis de Efavirenz	Cantidad de voluntarios	Fármaco Coadministrado (modificación promedio del %)		
				$C_{\text{máx}}$ (90% IC)	AUC (90% IC)	$C_{\text{mín}}$ (90% IC)
Atazanavir	400 mg por día con una	600 mg por día con una	27	↓ 59% (49-67%)	↓ 74% (68-78%)	↓ 93% (90-95%)



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



	comida liviana, en los días 1-20.	comida liviana, en los días 7 y 20.				
	400 mg por día con una comida liviana, en los días 1-6, luego 300 mg por día, días 7-20 junto con Ritonavir 100 mg por día con una comida liviana.	600 mg por día pasadas 2 horas de la dosis de Atazanavir y Ritonavir, en los días 7 a 20.	13	14% ^a (↓ 17-58%)	↑ 39% ^a (2-88%)	↑ 48% ^a (24-76%)
	300 mg por día / Ritonavir 100 mg x día en los días 1-10 (después del mediodía), luego 400 mg por día, Ritonavir 100 mg x día en los días 11-24 (después del mediodía), (en forma simultánea con Efavirenz)	600 mg x día con un refrigerio liviano en los días 11-24 (después del mediodía)	14	↑ 17% (8-27%)	↔	↓ 42% (31-51%)
Indinavir	1000 mg cada 8 horas durante 10 días	600 mg x día durante 10 días	20			
	Luego de la dosis de la mañana			↔ ^b	↓ 33% ^b (26-39%)	↓ 39% ^b (24-51%)
	Luego de la dosis de la mañana			↔ ^b	↓ 37% ^b (26-46%)	↓ 52% ^b (47-57%)
	Luego de la dosis de la tarde			↓ 29% ^b (11-43%)	↓ 46% ^b (37-54%)	↓ 57% ^b (50-63%)
Lopinavir/Ritonavir	400 mg/cápsula de 100 mg cada 12 horas	600 mg por día durante 9 días	11,7 ^c	↔ ^d	↓ 19% ^d (↓ 36-↑ 3%)	↓ 39% ^d (3-62%)

25

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



	durante 9 días					
	600 mg/comprimido o de 150 mg cada 12 horas durante 10 días con Efavirenz, comparado con 400 / 100 mg cada 12 hs solamente	600 mg por día durante 9 días	23	↑ 36% d (28-44%)	↑ 36% d (28-44%)	↑ 32% d (21-44%)
Nelfinavir	750 mg cada 8 hs durante 7 días	600 mg por día durante 7 días	10	↑ 21% (10-33%)	↑ 20% (8-34%)	↔
Metabolito AG-1402				↓ 40% (30-48%)	↓ 37% (25-48%)	↓ 43% (21-59%)
Ritonavir	500 mg cada 12 hs durante 8 días	600 mg por día durante 7 días	11			
	Luego de la dosis de la mañana			↑ 24% (12-38%)	↑ 18% (6-33%)	↑ 42% (9-86%) ^e
	Luego de la dosis de la tarde			↔	↔	↑ 24% (3-50%) ^e
Saquinavir SGC ^f	1200 mg cada 8 hs durante 10 días	600 mg por día durante 10 días	12	↓ 50% (28-66%)	↓ 62% (45-74%)	↓ 56% (16-77%) ^e
Lamivudina	150 mg cada 12 hs durante 14 días	600 mg por día durante 14 días	9	↔	↔	↑ 265% (37-873%)
Tenofovir ^g	300 mg por día	600 mg por día durante 14 días	29	↔	↔	↔
Zidovudina	300 mg cada 12 hs durante 14 días	600 mg por día durante 14 días	9	↔	↔	↑ 225% (43-640%)
Maraviroc	100 mg 2 veces x día	600 mg por día	12	↓ 51% (37-62%)	↓ 45% (38-51%)	
Azitromicina	600 mg en dosis única	400 mg x día durante 7 días	14	↑ 22% (4-42%)	↔	N/D



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



Claritromicina	500 mg cada 12 hs durante 7 días	400 mg x día durante 7 días	11	↓ 26% (15-35%) ↑ 49% (32-69%)	↓ 39% (30-46%) ↑ 34% (18-53%)	↓ 53% (42-63%) ↑ 26% (9-45%)
Metabolito 14-OH						
Fluconazol	200 mg durante 7 días	400 mg x día durante 7 días	10	↔	↔	↔
Itraconazol	200 mg cada 12 hs durante 28 días	600 mg por día durante 14 días	18	↓ 37% (20-51%) ↓ 35% (12-52%)	↓ 39% (21-53%) ↓ 37% (14-55%)	↓ 44% (27-58%) ↓ 43% (18-60%)
Hidroxi-itraconazol						
Posaconazol	400 mg (suspensión oral) 2 veces x día durante 10 y 20 días	400 mg x día durante 10 y 20 días	11	↓ 45% (34-53%)	↓ 50% (40-57%)	N/D
Rifabutina	300 mg x día durante 14 días	600 mg x día durante 14 días	9	↓ 32% (15-46%)	↓ 38% (28-47%)	↓ 45% (31-56%)
Voriconazol	400 mg x boca cada 12 hs durante 1 día, luego 200 mg x boca cada 12 hs durante 8 días	400 mg x día durante 9 días	N/D	↓ 61% ^h	↓ 77% ^h	N/D
	300 mg x boca cada 12 hs durante días 2 a 7	300 mg x día durante 7 días	N/D	↓ 36% ⁱ (21-49%)	↓ 55% ⁱ (45-62%)	N/D
	400 mg x boca cada 12 hs en días 2-7	300 mg x día durante 7 días	N/D	↑ 23% ⁱ (↓ 1-↑ 53%)	↓ 7% ⁱ (↓ 23-↑ 13%)	N/D
Atorvastatina	10 mg x día durante 4 días	600 mg x día durante 15 días	14	↓ 14% (1-26%) ↓ 15% (2-26%)	↓ 43% (34-50%) ↓ 32% (21-41%)	↓ 69% (49-81%) ↓ 48% (23-64%)
Total activo los (incluidos metabolitos)						
Pravastatina	40 mg x día durante 4 días	600 mg x día durante	13	↓ 32% (↓ 59-↑)	↓ 44% (26-57%)	↓ 19% (0-35%)



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



		15 días		12%)		
Simvastatina	40 mg x día durante 4 días	600 mg x día durante 15 días	14	↓ 72% (63-79%)	↓ 68% (62-73%)	↓ 45% (20-62%)
Total activo (incluidos los metabolitos)				↓ 68% (55-78%)	↓ 60% (52-68%)	N/Di
Carbamazepina	200 mg x día durante 3 días, 200 mg 2 veces x día durante 3 días, luego 400 mg x día durante 29 días	600 mg x día durante 14 días	12	↓ 20% (15-24%)	↓ 27% (20-33%)	↓ 35% (24-44%)
Epóxido metabolito				↔	↔	↓ 13% (↓ 30-↑ 7%)
Cetirizina	10 mg dosis única	600 mg x día durante 10 días	11	↓ 24% (18-30%)	↔	N/D
Diltiazem	240 mg durante 21 días	600 mg x día durante 14 días	13	↓ 60% (50-68%)	↓ 69% (55-79%)	↓ 63% (44-75%)
Desacetildiltiazem				↓ 64% (57-69%)	↓ 75% (59-84%)	↓ 62% (44-75%)
N-monodesmetil-diltiazem				↓ 28% (7-44%)	↓ 37% (17-52%)	↓ 37% (17-52%)
Etinilestradiol / Norgestimato	0,035 mg / 0,25 mg durante 14 días	600 mg x día durante 14 días				
Etinilestradiol			21	↔	↔	↔
Norelgestrimina			21	↓ 46% (39-52%)	↓ 64% (62-67%)	↓ 82% (79-85%)
Levonorgestrel			6	↓ 80% (77-83%)	↓ 83% (79-87%)	↓ 86% (80-90%)
Lorazepam	2 mg en dosis única	600 mg x día durante 10 días	12	↑ 16% (2-32%)	↔	N/D
Metadona	Mantenimiento estable, 35-100 mg	600 mg por día en días 14-21	11	↓ 45% (25-59%)	↓ 52% (33-66%)	N/D



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



	x día					
Paroxetina	20 mg por día durante 14 días	600 mg por día durante 14 días	16	↔	↔	↔
Sertralina	50 mg por día durante 14 días	600 mg por día durante 14 días	13	↓ 29% (15-40%)	↓ 39% (27-50%)	↓ 46% (31-58%)

↑ Indica incremento - ↓ Indica disminución - ↔ Significa "sin cambios" o incremento/disminución promedio menor al 10%.

^a Comparado con Atazanavir 400 mg x día administrado solo.

^b La dosis de comparación de indinavir era de 800 mg cada 8 hs durante 10 días.

^c diseño de grupo paralelo: n para Efavirenz + Lopinavir/Ritonavir, n para Lopinavir/Ritonavir únicamente.

^d Los valores consignados se refieren a Lopinavir; la farmacocinética de Ritonavir en este estudio no se vio afectada por la administración concurrente de Efavirenz.

^e IC 95

^f Cápsula de gelatina blanda.

^g Fumarato de disoproxil de tenofovir.

^h No se dispone del IC 90%.

ⁱ Relativo a la administración de Voriconazol en estado estacionario (400 mg durante 1 día, seguido por 200 mg por boca cada 12 hs durante 2 días).

^j No disponible debido a la falta de datos suficientes.

N/D = no disponible.

Tabla 5 - Efecto del Fármaco Coadministrado sobre los Valores en Plasma de C_{max}, AUC y C_{min} correspondientes a Efavirenz

Fármaco coadministrado	dosis	Dosis de Efavirenz	Cantidad de voluntarios	Fármaco Coadministrado (modificación promedio del %)		
				C _{max} (90% IC)	AUC (90% IC)	C _{min} (90% IC)
Indinavir	800 mg cada 8 horas durante 14 días	200 mg x día durante 14 días	11	↔	↔	↔
Lopinavir/Ritonavir	400 mg/100 mg cada 12 horas durante 9 días	600 mg por día durante 9 días	11,12 ^a	↔	↓ 16% (↓ 15%) 38-↑	↓ 16% (↓ 20%) 42-↑
Nelfinavir	750 mg cada 8 hs durante 7 días	600 mg por día durante 7 días	10	↓ 12% (↓ 32-↑ 13%) ^b	↓ 12% (↓ 35-↑ 18%) ^b	↓ 21% (↓ 53-↑ 33%)
Ritonavir	500 mg cada 12 hs durante 8 días	600 mg por día durante 10 días	9	↑ 14% (4-26%)	↑ 21% (10-34%)	↑ 25% (7-46%) ^b



Laboratorios
RICHMOND

5967

VIRORREVER



Saquinavir SGC ^c	1200 mg cada 8 hs durante 10 días	600 mg por día durante 10 días	13	↓ 13% (5-20%)	↓ 12% (4-19%)	↓ 14% (2-24%) ^b
Tenofovir ^d	300 mg por día	600 mg por día durante 14 días	30	↔	↔	↔
Azitromicina	600 mg en dosis única	400 mg x día durante 7 días	14	↔	↔	↔
Claritromicina	500 mg cada 12 hs durante 7 días	400 mg x día durante 7 días	12	↑ 11% (3-19%)	↔	↔
Fluconazol	200 mg durante 7 días	400 mg x día durante 7 días	10	↔	↑ 16% (6-26%)	↑ 22% (5-41%)
Itraconazol	200 mg cada 12 hs durante 14 días	600 mg por día durante 28 días	16	↔	↔	↔
Rifabutina	300 mg x día durante 14 días	600 mg x día durante 14 días	11	↔	↔	↓ 12% (↓ 24-↑ 1%)
Rifampina	600 mg x día durante 7 días	600 mg x día durante 7 días	12	↓ 20% (11-28%)	↓ 26% (15-36%)	↓ 32% (15-46%)
Voriconazol	400 mg x boca cada 12 hs durante 1 día, luego 200 mg x boca cada 12 hs durante 8 días	400 mg x día durante 9 días	N/D	↑ 38% ^e	↑ 44% ^e	N/D
	300 mg x boca cada 12 hs en días 2-7	300 mg x día durante 7 días	N/D	↓ 14% ^f (7-21%)	↔ ^f	N/D
	400 mg x boca cada 12 hs en días 2-7	300 mg x día durante 7 días	N/D	↔ ^f	↑ 17% ^f (6-29%)	N/D
Atorvastatina	10 mg x día durante 4 días	600 mg x día durante 15 días	14	↔	↔	↔
Pravastatina	40 mg x día	600 mg x	11	↔	↔	↔



Laboratorios
RICHMOND

VIORREVER



	durante 4 días	día durante 15 días				
Simvastatina	40 mg x día durante 4 días	600 mg x día durante 15 días	14	↓12% (↓ 28-↑ 8%)	↔	12% (↓ 25-↑ 3%)
Hidróxido de aluminio 400 mg, hidróxido de magnesio 400 mg, más simeticona 40 mg	30 ml en dosis única	400 mg en dosis única	17	↔	↔	N/D
Carbamazepina	200 mg x día durante 3 días, 200 mg 2 veces x día durante 3 días, luego 400 mg x día durante 15 días	600 mg x día durante 35 días	14	↓ 21% (15-26%)	↓ 36% (32-40%)	↓ 47% (41-53%)
Cetirizina	10 mg dosis única	600 mg x día durante 10 días	11	↔	↔	↔
Diltiazem	240 mg durante 14 días	600 mg x día durante 28 días	12	↑ 16% (6-26%)	↑ 11% (5-18%)	↑ 13% (1-26%)
Famotidina	40 mg en dosis única	400 mg en dosis única	17	↔	↔	↔
Paroxetina	20 mg por día durante 14 días	600 mg por día durante 14 días	12	↔	↔	↔
Sertralina	50 mg por día durante 14 días	600 mg por día durante 14 días	13	↑ 11% (6-16%)	↔	↔

↑ Indica incremento - ↓ Indica disminución - ↔ Significa "sin cambios" o incremento/disminución promedio menor al 10%.

^a diseño de grupo paralelo: n para Efavirenz + Lopinavir/Ritonavir, n para Lopinavir/Ritonavir únicamente.

^b IC 95%.

^c Cápsula de gelatina blanda

^d Fumarato disoproxil de tenofovir.

^e No se dispone del IC 90%.

^f Relativo a la administración de Efavirenz en estado estacionario (600 mg una vez por día, durante 9 días).

N/D = no disponible.



Laboratorios
RICHMOND

Otros fármacos

En vista de los resultados surgidos de estudios sobre interacción medicamentosa, no se recomienda ajuste de dosis alguno en los casos de administración concomitante de Efavirenz con los siguientes fármacos: antiácidos en base a hidróxido de aluminio/magnesio, azitromicina, cetirizina, Famotidina, Fluconazol, Lamivudina, Lorazepam, Nelfinavir, Paroxetina, Fumarato de disoproxilo de tenofovir y Zidovudina.

No se han efectuado estudios específicos relativos a la interacción medicamentosa de Efavirenz con otros INTRs excepto Lamivudina y Zidovudina. No resulta esperable la aparición de interacciones de significancia clínica, dado que los INTRs se metabolizan a través de una vía distinta de la utilizada por Efavirenz y por ende no resulta probable su competencia por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación.

-Interacción comprobada mediante el análisis de detección de cannabinoides

Efavirenz no presenta unión a los receptores cannabinoides. Al utilizar el método de valoración microgenético THC multi-nivel CEDIA DAU, se han observado resultados positivos falsos en análisis de detección de cannabinoides en orina en pacientes no infectados con el VIH a los que se administra Efavirenz. Los resultados obtenidos al utilizar un método de ensayo de confirmación más específico, como la cromatografía gaseosa/espectrometría de masas, fueron negativos.

De los tres ensayos analizados (el microgenético THC multi-nivel CEDIA DAU, el inmunoensayo por enzima cannabinoide y el ensayo Cannabinoide AxSYM), únicamente el ensayo microgenético THC multi-nivel CEDIA DAU arrojó resultados falsos positivos, mientras que los otros dos ensayos arrojaron resultados verdaderos negativos. Se desconocen otros efectos, con excepción de los descritos anteriormente, que pueda tener Efavirenz sobre los análisis de detección de cannabinoides. Se deberá contactar a los fabricantes de análisis para detección de cannabinoides en caso de requerirse información adicional respecto al modo de uso de sus respectivos ensayos en pacientes bajo tratamiento con Efavirenz.

- Alteraciones en pruebas de laboratorio

En la Tabla 6 se exhibe una selección de anomalías en análisis de laboratorio de Grado 3-4 que fueron informadas en >/-2% de los pacientes bajo tratamiento con Efavirenz en ocasión de dos ensayos clínicos realizados.

Tabla 6 - Selección de anomalías de laboratorio informadas en >/- 2% de los pacientes tratados con Efavirenz en los estudios 006 y ACTG 364.



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



		Estudio 006 Pacientes sin tratamiento previo con inhibidores de la Proteasa, Lamivudina o NINTR			Estudio ACTG 364 Pacientes con tratamiento previo en base a INTRs y sin tratamiento previo con inhibidores de la Proteasa, Lamivudina y INNTR		
Variable	Valor límite	Efavirenz ^a + ZDV/LAM (n = 412)	Efavirenz ^a + Indinavir (n = 415)	Indinavir + ZDV/LAM (n = 401)	Efavirenz ^a + Nelfinavir + INTRs (n = 64)	Efavirenz ^a + INTRs (n = 65)	Nelfinavir + INTRs (n = 66)
		180 semanas ^b	102 semanas ^b	76 semanas ^b	71,1 semanas ^b	70,9 semanas ^b	62,7 semanas ^b
Química							
ALT	>5 x LSN	5%	8%	5%	2%	6%	3%
AST	>5 x LSN	5%	6%	5%	6%	8%	8%
GGT ^c	>5 x LSN	8%	7%	3%	5%	0	5%
Amilasa	>2 x LSN	4%	4%	1%	0	6%	2%
Glucosa	>250 mg/dL	3%	3%	3%	5%	2%	3%
Triglicéridos ^d	≥751 mg/dL	9%	6%	6%	11%	8%	17%
Hematología							
Neutrófilos	<750/mm ³	10%	3%	5%	2%	3%	2%

^aEfavirenz administrado en dosis de 600 mg una vez al día.

^bDuración promedio del tratamiento.

^cLos aumentos aislados en los valores de GGT en pacientes bajo tratamiento con Efavirenz pueden reflejar una inducción de la enzima que no está asociada a toxicidad hepática.

^dPostprandial.

ZDV = Zidovudina, LAM = Lamivudina, LSN = Límite Superior Normal, ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, GGT = Gamma-glutamil transferasa.

-Pacientes con infección concomitante por Hepatitis B o C

En pacientes con antecedentes de hepatitis B y/o C debe monitorearse la función hepática. Según el conjunto de datos a largo plazo surgidos del Estudio 006, hubo 137 pacientes en tratamiento con regímenes que incluían Efavirenz (con una duración promedio de la terapia de 68 semanas) y 84 pacientes bajo régimen de control (con una duración promedio de 56 semanas) con resultados seropositivos al análisis de hepatitis B (antígeno de superficie positivo) y/o al de hepatitis C (anticuerpo de la hepatitis C positivo). De entre estos pacientes que presentaron la coinfección, se observaron aumentos de la AST a valores cinco veces superiores al LSN en el 13% del grupo afectado al tratamiento con Efavirenz, y en el 7% del grupo afectado al régimen de control, mientras que el 20% de los pacientes del primer grupo y el 7% del segundo desarrollaron aumentos en la ALT cinco veces superiores al LSN. El 3% de los pacientes co-infectados bajo régimen de tratamiento con Efavirenz y el 2% del grupo



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIRORREVER



afectado al régimen de control respectivamente debieron interrumpir su participación en el estudio debido a trastornos hepáticos o del sistema biliar.

-Lípidos

Se han observado aumentos de entre el 10 y el 20% en los valores de referencia del colesterol total en voluntarios no infectados bajo tratamiento con Efavirenz. En el caso de pacientes tratados con Efavirenz + Zidovudina + Lamivudina, se observaron aumentos de aproximadamente 20 a 25% en los valores de referencia del colesterol total y del HDL postprandiales, mientras que en aquellos pacientes bajo tratamiento con Efavirenz + indinavir se registraron aumentos de aproximadamente 40 y 35% respectivamente en los valores de referencia del colesterol total y del HDL postprandiales. Se informaron niveles de colesterol total postprandial de ≥ 240 mg/dL and ≥ 300 mg/dL en el 34% y el 9% respectivamente, de los pacientes en tratamiento con Efavirenz + Zidovudina + Lamivudina; así como en el 54% y 20% respectivamente, de los pacientes tratados con Efavirenz + indinavir; y en el 28% y 4% respectivamente, de los pacientes afectados a un régimen de Indinavir + Zidovudina + Lamivudina. No se han caracterizado claramente en este estudio los efectos de Efavirenz sobre los triglicéridos y el LDL, dado que las muestras de los pacientes fueron extraídas en condición postprandial. Se desconoce hasta el momento la significancia clínica de los hallazgos descriptos.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la fertilidad

Se realizaron estudios sobre carcinogenicidad a largo plazo relativa a Efavirenz en ratas y ratones. En el caso de ratones, se les administraron dosis de 0, 25, 75, 150, o 300 mg/kg/día durante un lapso de 2 años. Se observó una incidencia mayor de adenomas hepatocelulares y carcinomas, y de adenomas alveolares/bronquiales de pulmón a la detectada en los antecedentes en el caso de las hembras. No se observó incidencia de tumores mayor a la detectada en los antecedentes en el caso de los machos. En estudios en los que se administró Efavirenz a ratas en dosis de 0, 25, 50 o 100 mg/kg/día durante un lapso de 2 años, no se observó incremento alguno en la incidencia de tumores mayor al detectado en los antecedentes. La exposición sistémica (basada en los valores de AUC) en ratones resultó aproximadamente 1,7 veces mayor en humanos que reciben dosis de 600 mg por día. La exposición en ratas resultó menor a la observada en humanos. Se desconoce el mecanismo del potencial carcinogénico. No obstante, en ensayos sobre toxicología genética realizados en el marco de una serie de estudios *in vivo* e *in vitro*, Efavirenz no mostró evidencia alguna de actividad mutagénica o clastogénica. Los estudios referidos comprendieron ensayos de mutación bacteriana en *S. typhimurium* y *E. coli*, ensayos de mutación en mamíferos sobre células de ovario de hámster chino, ensayos de aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica humanos o en células de ovario de hámster chino, como



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



así también un ensayo *in vivo* de micronúcleo de médula espinal de ratón. Dada la falta de actividad genotóxica de Efavirenz, se desconoce la relevancia en el caso de humanos de los neoplasmas observados en ratones tratados con Efavirenz.

Efavirenz no impidió el apareamiento ni provocó deterioro de la fertilidad en ratas macho o hembra, ni tampoco afectó el esperma de ratas macho bajo tratamiento. No se vio afectado el desempeño a nivel reproductivo de las crías nacidas de ratas hembra a las que se administraba Efavirenz. En virtud de la rápida eliminación de Efavirenz en ratas, las exposiciones sistémicas al fármaco alcanzadas en estos estudios resultaron equivalentes o menores a las alcanzadas en humanos que reciben dosis terapéuticas de Efavirenz.

Toxicología en Animales

Se observaron convulsiones no sostenidas en 6 de entre 20 monos tratados con Efavirenz en dosis que resultaron en valores de AUC en plasma entre 4 y 13 veces mayores a los observados en humanos tratados con la dosis recomendada.

Embarazo

Embarazo: Categoría D. Efavirenz puede provocar daño fetal cuando se lo administra a mujeres durante el primer trimestre de embarazo. Las mujeres que estén bajo tratamiento a base de Efavirenz deberán evitar quedar embarazadas. Los anticonceptivos de barrera deben combinarse siempre con otros métodos anticonceptivos (por ej., anticonceptivos orales u hormonales). Debido a la media vida prolongada que presenta Efavirenz, se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas durante el lapso de 12 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento con Efavirenz. Las mujeres con potencial reproductivo deberán someterse a una prueba de embarazo previo al inicio del tratamiento en base a Efavirenz. En el caso de utilizarse este fármaco durante el primer trimestre del embarazo, o en caso de que la paciente quedare embarazada durante el tratamiento con el mismo, deberá informársele a la paciente en cuestión sobre el potencial de daño fetal.

No existen estudios adecuados y debidamente controlados realizados en mujeres embarazadas. Durante el embarazo, Efavirenz se utilizará únicamente si el potencial de beneficio justificase el potencial de riesgo para el feto, como por ejemplo, en el caso de mujeres embarazadas que no tuvieren otras alternativas terapéuticas.

Se han recibido informes prospectivos referidos a 661 embarazos donde las pacientes estuvieron expuestas a regímenes que incluían Efavirenz, de los cuales casi todas las exposiciones tuvieron lugar durante el primer trimestre (606 embarazos). Se detectaron 14 defectos de nacimiento entre los 501 nacimientos con vida (con exposición durante el primer trimestre) y 2 entre 55



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



nacimientos con vida (con exposición durante el segundo y tercer trimestre). Uno de estos defectos informados con carácter prospectivo respecto de un caso en que la exposición tuvo lugar durante el primer trimestre resultó ser un defecto del tubo neural. Con carácter igualmente prospectivo, se informó un solo caso de anoftalmia relacionada con la exposición a Efavirenz durante el primer trimestre; no obstante, este caso también presentó hendiduras faciales oblicuas y brida amniótica de intensidad severa, ambos conocidos por su asociación a la anoftalmia. Se han presentado seis informes retrospectivos referidos a hallazgos que resultan consistentes con defectos del tubo neural, incluida la meningomielocele, donde todas las madres habían estado afectadas a regímenes que incluían Efavirenz durante el primer trimestre. Si bien no se ha establecido relación causal de estos eventos con el uso de Efavirenz, se han observado defectos similares en estudios pre-clínicos sobre Efavirenz.

A partir de un estudio realizado sobre toxicidad del desarrollo, se han observado malformaciones en 3 de entre 20 fetos/recién nacidos de monos macacos (*cynomolgus*) tratados con Efavirenz (contra 0 de 20 observados en controles realizados en forma concomitante). Las hembras preñadas de esta especie recibieron dosis diarias de Efavirenz de 60 mg/kg durante el embarazo (durante los 20 a 150 días posteriores al coito), dosis que dio por resultado concentraciones plasmáticas del fármaco similares a las observadas en humanos con dosis de 600 mg/día de Efavirenz. Se observó anencefalia y anoftalmia unilateral en un feto, mientras que en otro se observó microftalmia y en un tercero se detectó paladar hendido. Según lo observado en monos macacos, Efavirenz atraviesa la placenta, dando por resultado concentraciones en sangre fetal similares a las detectadas en la sangre materna. Ha quedado demostrado asimismo que Efavirenz atraviesa la placenta en el caso de ratas y conejos, dando por resultado concentraciones en sangre fetal similares a aquellas detectadas en la sangre materna. Se observó un incremento en el índice de reabsorción fetal en ratas, en el caso de dosis de Efavirenz que derivaron en concentraciones pico en plasma y valores de AUC en ratas hembra iguales o menores a los alcanzados en humanos expuestos a una dosis diaria de Efavirenz de 600 mg. Efavirenz no indujo toxicidad reproductiva alguna al administrárselo a conejas preñadas en dosis que derivaron en concentraciones pico en plasma similares a las alcanzadas en humanos expuestos a una dosis diaria de Efavirenz de 600 mg y en valores de AUC que se ubicaron en aproximadamente la mitad de los observados en humanos ante dichas dosis.

Lactancia

Se recomienda que las madres infectadas con el VIH no amamenten a sus hijos, a fin de evitar todo riesgo de transmisión postnatal del VIH. Si bien no se ha determinado si Efavirenz se secreta en la leche humana, sí se ha comprobado su secreción en la leche de ratas lactantes. En virtud del potencial de transmisión del VIH y de la aparición de efectos adversos serios en niños

36

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORRÉVER



lactantes, se deberá indicar a las madres que no amamenten a sus hijos en caso de estar en tratamiento con Efavirenz.

Empleo en pediatría

El estudio ACTG 382 es un estudio abierto en curso que involucra a 57 pacientes pediátricos con tratamiento previo en base a INTRs cuyo objetivo es caracterizar la seguridad, farmacocinética y actividad antirretroviral de Efavirenz en combinación con Nelfinavir (20-30 mg/kg tres veces por día) y con los INTRs. La edad promedio fue 8 años (en un rango de 3 a 16 años). Efavirenz no fue sometido a estudio en pacientes menores de 3 años de edad o cuyo peso no alcanzaba los 13 kg. A las 48 semanas, el tipo y frecuencia de las experiencias adversas resultó, en términos generales, similar a las experimentadas por pacientes adultos, a excepción de una mayor incidencia de erupción, la cual se informó en el 46% (26/57) de los pacientes pediátricos, comparada con un porcentaje del 26% de los pacientes adultos que la experimentaron, e informándose asimismo una mayor frecuencia de la erupción de Grado 3 o 4, la cual se observó en el 5% (3/57) de los paciente pediátricos, comparada con el 0,9% informado entre los pacientes adultos.

La dosis inicial de Efavirenz fue de 600 mg una vez al día ajustada al tamaño corporal en base al peso, tendiente a alcanzar niveles de AUC en un rango de 190-380 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$. La farmacocinética de Efavirenz en pacientes pediátricos resultó similar a la observada en adultos bajo un régimen de dosis de Efavirenz de 600 mg diarios. En el caso de 48 pacientes que recibían una dosis equivalente a 600 mg de Efavirenz, el $C_{\text{máx}}$ en estado estacionario alcanzó un valor de $14,2 \pm 5,8 \mu\text{M}$ (medio \pm DS), mientras que el C_{min} en estado estacionario fue de $5,6 \pm 4,1 \mu\text{M}$, y el valor de AUC se ubicó en $218 \pm 104 \mu\text{M}\cdot\text{h}$.

Empleo en geriatría

Los estudios realizados con Efavirenz no incluyeron pacientes mayores de 65 años en cantidad suficiente como para determinar si este grupo etario presenta una respuesta diferente a la observada en pacientes de menor edad. En términos generales, la selección de la dosis en el caso de pacientes adultos mayores debe regirse por la precaución, teniendo en cuenta la mayor frecuencia del deterioro en las funciones hepáticas, renales o cardíacas, como así también la existencia de enfermedades concomitantes o de otros tratamientos.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más significativas observadas en pacientes en tratamiento con Efavirenz son las siguientes:

- Síntomas psiquiátricos
- Síntomas relacionados con el sistema nervioso

37

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvirá Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



-Rash

Las reacciones adversas más comunes (>5% en cualquiera de los grupos de tratamiento con Efavirenz) de intensidad moderada como mínimo detectadas en pacientes incluidos en el Estudio 006 bajo tratamiento con Efavirenz en combinación con Zidovudina/Lamivudina o indinavir, fueron las detalladas a continuación: erupción, mareo, náuseas, dolor de cabeza, fatiga, insomnio y vómitos

Experiencia de Ensayos Clínicos realizados en Adultos.

Dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, los índices de reacciones adversas no pueden compararse de manera directa con los índices de otros estudios clínicos y pueden no reflejar aquellos índices observados en la práctica clínica.

En la Tabla 7 se presentan aquellas reacciones clínicas adversas seleccionadas por su intensidad de moderada a severa, que fueron observadas en >/- 2% de los pacientes tratados con Efavirenz de dos ensayos clínicos controlados

Tabla 7 - Selección de Reacciones Adversas de intensidad moderada a severa surgidas en etapa de tratamiento^a e informadas en >/- 2% de los pacientes tratados con Efavirenz en los estudios 006 y ACTG 364

	Estudio 006 Pacientes sin tratamiento previo con inhibidores de la Proteasa, Lamivudina o NINTR			Estudio ACTG 364 Pacientes sin tratamiento previo con inhibidores de la Proteasa, pero con tratamiento previo en base a Lamivudina y a los NINTR		
Reacciones adversas	Efavirenz ^b + ZDV/LAM (n = 412)	Efavirenz ^b + Indinavir (n = 415)	Indinavir + ZDV/LAM (n = 401)	Efavirenz ^b + Nelfinavir + INTRs (n = 64)	Efavirenz ^b + INTRs (n = 65)	Nelfinavir + INTRs (n = 66)
	180 semanas ^c	102 semanas ^c	76 semanas ^c	71,1 semanas ^c	70,9 semanas ^c	62,7 semanas ^c
Cuerpo como un todo						
Fatiga	8%	5%	9%	0	2%	3%
Dolor	1%	2%	8%	13%	6%	17%
Sistema Nervioso Central y Periférico						
Mareo	9%	9%	2%	2%	6%	6%
Dolor de cabeza	8%	5%	3%	5%	2%	3%
Insomnio	7%	7%	2%	0	0	2%
Disminución de la concentración	5%	3%	<1%	0	0	0
Sueños anormales	3%	1%	0	—	—	—
Somnolencia	2%	2%	<1%	0	0	0



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



Anorexia	1%	<1%	<1%	0	2%	2%
Gastrointestinales						
Nauseas	10%	6%	24%	3%	2%	2%
Vómitos	6%	3%	14%	—	—	—
Diarrea	3%	5%	6%	14%	3%	9%
Dispepsia	4%	4%	6%	0	0	2%
Dolor abdominal	2%	2%	5%	3%	3%	3%
Psiquiátricas						
Ansiedad	2%	4%	<1%	—	—	—
Depresión	5%	4%	<1%	3%	0	5%
Nerviosismo	2%	2%	0	2%	0	2%
Piel y Extremidades						
Erupción ^d	11%	16%	5%	9%	5%	9%
Prurito	<1%	1%	1%	9%	5%	9%

^aComprende los eventos adversos clasificados mínimamente como eventos posiblemente relacionados con el fármaco del estudio, o, en el caso del Estudio 006, de relación desconocida con el mismo. En el caso del estudio ACTG 364, abarca todos los eventos adversos, independientemente de su relación con el fármaco del estudio.

^bEfavirenz administrado en dosis de 600 mg una vez al día.

^cDuración promedio del tratamiento.

^dComprende las siguientes afecciones: en el caso del Estudio 006: eritema multiforme, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción maculopapular, erupción petequial, erupción pustular y urticaria; en el caso del estudio ACTG 364: máculas, pápulas, erupción, eritema, enrojecimiento, inflamación, erupción alérgica, urticaria, ronchas, picazón y prurito.

= No especificado.

ZDV = Zidovudina, LAM = Lamivudina.

Se han informado casos de pancreatitis, si bien no se ha establecido su relación causal con Efavirenz. Se observaron aumentos asintomáticos en los niveles de la amilasa sérica en un número ampliamente mayor de pacientes tratados con Efavirenz 600 mg que en los pacientes asignados al grupo de control.

Síntomas del Sistema Nervioso

La Tabla 8 detalla, en el caso de 1008 pacientes tratados con regímenes que incluyeron Efavirenz y 635 pacientes bajo tratamiento con un régimen de control en ensayos controlados, la frecuencia de los síntomas de distintos grados de severidad y los índices de interrupción correspondientes a una cantidad igual o mayor a uno de los siguientes síntomas del sistema nervioso: mareo, insomnio, disminución de la concentración, somnolencia, sueños anormales, euforia, confusión, agitación, amnesia, alucinaciones, estupor, pensamiento anormal y despersonalización. En la Tabla 7 se describen las frecuencias de los síntomas específicos del sistema nervioso central y periférico.



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



Tabla 8 - Porcentaje de pacientes que experimentaron uno o más de los síntomas del sistema nervioso seleccionados ^{a,b}.

Porcentaje de pacientes que experimentaron:	Efavirenz 600 mg administrados una vez al día (n = 1008) %	Grupos de Control (n = 635) %
Síntomas de cualquier grado de severidad	52,7	24,6
Síntomas leves ^c	33,3	15,6
Síntomas moderados ^d	17,4	7,7
Síntomas severos ^e	2,0	1,3
Interrupción del tratamiento por causa de los síntomas	2,1	1,1

^aComprende los eventos informados, independientemente de la causalidad.

^bDatos emanados del Estudio 006 y de tres estudios de Fase 2/3.

^c"Leve" se entiende como el síntoma que no interfiere con las actividades diarias del paciente.

^d"Moderado" se entiende como el síntoma que puede interferir con las actividades diarias del paciente.

^e"Severo" se entiende como el síntoma que interrumpe la realización de las actividades normales del paciente.

Síntomas Psiquiátricos

Se han informado experiencias adversas serias de índole psiquiátrica en pacientes bajo tratamiento con Efavirenz. En ensayos controlados, los síntomas psiquiátricos observados con una frecuencia de >2% entre los pacientes bajo tratamiento con Efavirenz o bajo regímenes de control respectivamente, resultaron los siguientes: depresión (19%, 16%), ansiedad (13%, 9%) y nerviosismo (7%, 2%).

Rash

En la Tabla 9 se detalla, para el caso de 1008 pacientes adultos y 57 pacientes pediátricos bajo tratamiento con regímenes que incluían Efavirenz y de 635 pacientes bajo regímenes de control en ensayos controlados, la frecuencia de aparición de rash según la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos y se describen los índices de interrupción por causa de erupción en estudios clínicos

Tabla 9 - Porcentaje de pacientes que experimentaron rash^{a,b} surgido en etapa de tratamiento.

Porcentaje de pacientes que experimentaron	Descripción del grado de rash ^c	Efavirenz 600 mg administrados una vez al día (n = 1008) %	Efavirenz Pacientes Pediátricos (n = 57) %	Pacientes adultos Grupos de Control (n = 635) %
Erupción de cualquier grado	-	26,3	45,6	17,5



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



Erupción Grado 1	Eritema, prurito	10,7	8,8	9,8
Erupción Grado 2	Erupción maculopapular difusa, descamación seca	14,7	31,6	7,4
Erupción Grado 3	Vesiculación, descamación húmeda, ulceración	0,8	1,8	0,3
Erupción Grado 4	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica, necrosis de tratamiento quirúrgico, dermatitis exfoliativa	0,1	3,5	0,0
Interrupción del tratamiento por causa de la erupción	-	1,7	8,8	0,3

^aComprende los eventos informados, independientemente de la causalidad.

^bDatos emanados del Estudio 006 y de tres estudios de Fase 2/3.

^cSistema de Clasificación del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos.

La aparición de erupción resulta más frecuente y comúnmente de mayor grado (es decir, de mayor severidad) en pacientes pediátricos.

Existe escasa experiencia respecto de Efavirenz en la cual se involucre a pacientes que interrumpieron el tratamiento con otros agentes antirretrovirales del tipo ITRNN. Diecinueve pacientes que interrumpieron el tratamiento en base a neviraparina a raíz de la aparición de erupción fueron sometidos a tratamiento con Efavirenz, de los cuales nueve desarrollaron una erupción de leve a moderada durante el tratamiento con Efavirenz y dos de los mismos debieron interrumpir el tratamiento a consecuencia de la erupción desarrollada.

Anomalías de Laboratorio

En la Tabla 10 se exhibe una selección de anomalías en análisis de laboratorio de Grado 3-4 que fueron informadas en >1-2% de los pacientes bajo tratamiento con Efavirenz en ocasión de dos ensayos clínicos realizados.



Laboratorios
RICHMOND

VIRORREVER



Tabla 10 -Selección de anomalías de laboratorio informadas en >/- 2% de los pacientes tratados con Efavirenz en los estudios 006 y ACTG 364.

Variable	Valor límite	Estudio 006 Pacientes sin tratamiento previo con inhibidores de la Proteasa, Lamivudina o INNTRs			Estudio ACTG 364 Pacientes con tratamiento previo en base a INTRs y sin tratamiento previo con inhibidores de la Proteasa, Lamivudina y INNTRs		
		Efavirenz ^a + ZDV/LAM (n = 412)	Efavirenz ^a + Indinavir (n = 415)	Indinavir + ZDV/LAM (n = 401)	Efavirenz ^a + Nelfinavir + INTRs (n = 64)	Efavirenz ^a + INTRs (n = 65)	Nelfinavir + INTRs (n = 66)
		180 semanas ^b	102 semanas ^b	76 semanas ^b	71,1 semanas ^b	70,9 semanas ^b	62,7 semanas ^b
Química							
ALT	>5 x LSN	5%	8%	5%	2%	6%	3%
AST	>5 x LSN	5%	6%	5%	6%	8%	8%
GGT ^c	>5 x LSN	8%	7%	3%	5%	0	5%
Amilasa	>2 x LSN	4%	4%	1%	0	6%	2%
Glucosa	>250 mg/dL	3%	3%	3%	5%	2%	3%
Triglicéridos ^d	≥751 mg/dL	9%	6%	6%	11%	8%	17%
Hematología							
Neutrófilos	<750/mm ³	10%	3%	5%	2%	3%	2%

^aEfavirenz administrado en dosis de 600 mg una vez al día.

^bDuración promedio del tratamiento.

^cLos aumentos aislados en los valores de GGT en pacientes bajo tratamiento con Efavirenz pueden reflejar una inducción de la enzima que no está asociada a toxicidad hepática.

^dPostprandial.

ZDV = Zidovudina, LAM = Lamivudina, LSN = Límite Superior Normal, ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, GGT = Gamma-glutamil transferasa.

-Pacientes con infección concomitante por Hepatitis B o C.

En pacientes con antecedentes de hepatitis B y/o C debe monitorearse la función hepática. Según el conjunto de datos a largo plazo surgidos del Estudio 006, hubo 137 pacientes en tratamiento con regímenes que incluían Efavirenz (con una duración promedio de la terapia de 68 semanas) y 84 pacientes bajo régimen de control (con una duración promedio de 56 semanas) con resultados seropositivos al análisis de hepatitis B (antígeno de superficie positivo) y/o al de hepatitis C (anticuerpo de la hepatitis C positivo). De entre estos pacientes que presentaron la coinfección, se observaron aumentos de la AST a valores cinco veces superiores al LSN en el 13% del grupo afectado al tratamiento con Efavirenz, y en el 7% del grupo afectado al régimen de control, mientras que el 20% de los pacientes del primer grupo y el 7% del segundo desarrollaron aumentos en la ALT cinco veces superiores al LSN. El 3% de los pacientes



Laboratorios
RICHMOND

VIRORREVER



coinfectados bajo régimen de tratamiento con Efavirenz y el 2% del grupo afectado al régimen de control respectivamente debieron interrumpir su participación en el estudio debido a trastornos hepáticos o del sistema biliar.

-Lípidos

Se han observado aumentos de entre el 10 y el 20% en los valores de referencia del colesterol total en voluntarios no infectados bajo tratamiento con Efavirenz. En el caso de pacientes tratados con Efavirenz + Zidovudina + Lamivudina, se observaron aumentos de aproximadamente 20 a 25% en los valores de referencia del colesterol total y del HDL postprandiales, mientras que en aquellos pacientes bajo tratamiento con Efavirenz + Indinavir se registraron aumentos de aproximadamente 40 y 35% respectivamente en los valores de referencia del colesterol total y del HDL postprandiales. Se informaron niveles de colesterol total postprandial de ≥ 240 mg/dL and ≥ 300 mg/dL en el 34% y el 9% respectivamente, de los pacientes en tratamiento con Efavirenz + Zidovudina + Lamivudina; así como en el 54% y 20% respectivamente, de los pacientes tratados con Efavirenz + Indinavir; y en el 28% y 4% respectivamente, de los pacientes afectados a un régimen de Indinavir + Zidovudina + Lamivudina. No se han caracterizado claramente en este estudio los efectos de Efavirenz sobre los triglicéridos y el LDL, dado que las muestras de los pacientes fueron extraídas en condición postprandial. Se desconoce hasta el momento la significancia clínica de los hallazgos descriptos.

Experiencia de Ensayos Clínicos realizados con Pacientes Pediátricos

En el Estudio ACTG 382 las experiencias clínicas adversas registradas en $\geq 10\%$ de un grupo de 57 pacientes pediátricos de un rango etario de entre 3 y 16 años tratados con un régimen de cápsulas de Efavirenz, nelfinavir y uno o más INTRs fueron las detalladas a continuación: erupción (46%), diarrea/heces blandas (39%), fiebre (21%), tos (16%), mareo/vértigo/ desmayo (16%), dolor/trastorno/malestar (14%), náuseas/vómitos (12%), y dolor de cabeza (11%). La incidencia de los síntomas del sistema nervioso alcanzó el 18% (10/57). Uno de los pacientes experimentó erupción de Grado 3, mientras que dos pacientes presentaron erupción de Grado 4 y cinco pacientes (9%) debieron interrumpir el tratamiento como consecuencia de la erupción

Experiencia postcomercialización

Durante el uso de Efavirenz con posterioridad a su aprobación, se han identificado las siguientes reacciones adversas. Dado que estas reacciones son informadas de manera voluntaria por parte de un grupo poblacional cuya dimensión se desconoce, no siempre resulta posible lograr un estimado de su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



- Cuerpo como un todo*: Reacciones alérgicas, astenia, redistribución/acumulación de grasa corporal
- Sistema Nervioso Central y Periférico*: Anomalías en la coordinación, ataxia, trastornos en el equilibrio y la coordinación cerebelar, convulsiones, hipoestesia, parestesia, neuropatía, tremor, vértigo.
- De naturaleza endócrina*: Ginecomastia.
- De naturaleza gastrointestinal*: Constipación, malabsorción.
- De naturaleza cardiovascular*: Rubor, palpitaciones.
- Hepáticas y del sistema biliar*: Aumento de la enzima hepática, insuficiencia hepática, hepatitis. Algunos de los casos de insuficiencia hepática informados con posterioridad al inicio de la comercialización del producto, inclusive aquellos observados en pacientes que no presentaban enfermedad hepática preexistente ni otros riesgos identificables, se caracterizaron por ser de curso fulminante, llegando en algunos casos a la instancia de trasplante o incluso al fallecimiento.
- De naturaleza metabólica y nutricional*: Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.
- Musculo-esqueléticas*: Artralgia, mialgia, miopatía.
- Psiquiátricas*: Reacciones agresivas, agitación, ideas delirantes, labilidad emocional, manía, neurosis, paranoia, psicosis, suicidio.
- De naturaleza respiratoria*: Disnea.
- Piel y Extremidades*: Eritema multiforme, dermatitis fotoalérgica, síndrome de Stevens Johnson.
- Inherentes a los sentidos*: Anomalías en la visión, tinnitus.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4 962-6666
- Hospital A. Posadas: (011) 4 654-6648



Laboratorios
RICHMOND

5967
VIORREVER



PRESENTACIONES

-Viorrever® 200 cápsulas, se presenta en envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 250, 500 y 1000; siendo las tres últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

-Viorrever® 600 comprimidos recubiertos, se presenta en envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 250, 500 y 1000; siendo las tres últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACIÓN

Mantener a temperatura inferior a 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud de la Nación

Certificado N° 49.801

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
Av. Elcano 4938 C1427CIU - Buenos Aires.
D.T.: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.

Fecha de la última revisión:/...../.....

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

45

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada