

## FICHA TÉCNICA EFAVIRENZ

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Efavirenz Tabletas 600 mg

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Efavirenz Tabletas 600 mg

### 3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Componentes

#### Fármaco

Efavirenz

600.00 mg

### 4. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta

### 5. DATOS CLÍNICOS

#### 5.1 INDICACIONES TERAPÉUTICA

Efavirenz en combinación con otros agentes antirretrovirales está indicado para el tratamiento de la infección del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos y niños que pesan 40 kg y superiores.

#### 5.2 POSOLOGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH.

Terapia antirretroviral concomitante: Efavirenz se debe dar en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. Con el fin de mejorar la tolerancia de las reacciones adversas del sistema nervioso, se recomienda la dosis al acostarse. Se recomienda tomar Efavirenz con el estómago vacío. El aumento de las concentraciones de Efavirenz observadas tras la administración de Efavirenz con alimentos puede conducir a un aumento en la frecuencia de las reacciones adversas. Adultos y niños mayores de 40 kg: la dosis recomendada de Efavirenz en combinación con inhibidores análogos de nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTIs), con o sin un PI es de 600 mg por vía oral, una vez al día. Tabletas Efavirenz no son adecuados para niños que pesen menos de 40 kg.

Ajuste de dosis: Si Efavirenz se coadministra con voriconazol, la dosis de mantenimiento de voriconazol debe aumentarse a 400 mg cada 12 horas y la dosis de Efavirenz debe reducirse en un 50%, es decir, a 300 mg una vez al día. Cuando se interrumpe el tratamiento con voriconazol, la dosis inicial de Efavirenz debe ser restaurada.

Si Efavirenz se coadministra con rifampicina para pacientes con un peso de 50 kg o más, un aumento en la dosis de Efavirenz 800 mg puede ser considerado/día.

#### 5.3 CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.
- Efavirenz no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C).
- Efavirenz no debe administrarse conjuntamente con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil o alcaloides del comezuelo de centeno (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina) debido a que la competencia de Efavirenz con CYP3A4 podría producir inhibición del metabolismo y crear la posibilidad de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (por ejemplo arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria).

- Preparaciones a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no se deben utilizar mientras toma Efavirenz debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y los efectos clínicos de Efavirenz.
- Embarazo y lactancia

## 5.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

### Advertencias y precauciones

#### Consulte a su médico antes de empezar a tomar Efavirenz.

Efavirenz debe tomarse con otros medicamentos que actúen contra el virus VIH. Si se le receta Efavirenz porque el tratamiento actual no ha evitado la multiplicación del virus, deberá recibir al mismo tiempo otro medicamento que no haya tomado hasta ahora.

- Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento eficaz reduzca el riesgo. Por tanto es importante tomar precauciones para evitar infectar a otras personas por contacto sexual o transfusiones sanguíneas. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas. Este medicamento no es una cura para la infección por VIH y usted puede continuar desarrollando infecciones u otras enfermedades asociadas con la enfermedad por VIH.

Usted debe permanecer bajo vigilancia de su médico mientras esté tomando Efavirenz. Informe a su médico:

- Si tiene antecedentes de enfermedad mental, incluida depresión, o abuso de alcohol o drogas.
- Informe inmediatamente a su médico si se siente deprimido, tiene pensamientos suicidas o pensamientos extraños.
- Si tiene antecedentes de convulsiones (ataques o convulsiones) o si está siendo tratado con anticonvulsivantes como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína. Si usted está tomando alguno de estos medicamentos, su médico puede necesitar comprobar el nivel de anticonvulsivante en su sangre para asegurar que no esté afectado mientras toma Efavirenz. Su médico puede darle un anticonvulsivante distinto.
- Si tiene antecedentes de enfermedad hepática, incluida la hepatitis crónica activa. Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con una combinación de medicamentos antirretrovirales tienen un mayor riesgo de presentar efectos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales. Su médico puede realizar análisis de sangre para controlar el funcionamiento de su hígado o puede cambiarle a otro medicamento. Si usted tiene enfermedad hepática grave, no tome Efavirenz.

#### Efavirenz contiene lactosa por cada dosis diaria de 600 mg.

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

#### Una vez que haya empezado a tomar Efavirenz, tenga cuidado con:

- Signos de mareos, dificultad para dormir, somnolencia, dificultad para concentrarse, o sueños anormales. Estos efectos adversos pueden comenzar en el primer o segundo día de tratamiento y generalmente desaparecen en las primeras 2 a 4 semanas.
- Cualquier signo de erupción cutánea. Si usted tiene cualquier signo de erupción grave, con ampollas o fiebre, deje de tomar Efavirenz e informe a su médico inmediatamente. Si tuvo erupción mientras tomaba cualquier otro INNTI, usted puede tener un riesgo alto de desarrollar erupción con Efavirenz.
- Cualquier signo de inflamación o infección. En algunos pacientes con infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas se deben a una mejoría de la respuesta inmune del organismo, que le permite combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si usted observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente.
- Redistribución de la grasa. La redistribución/acumulación de grasa corporal, incluyendo obesidad central, aumento de la grasa dorso cervical (joroba de búfalo), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, aumento del busto, y la "aparición cushingoide" se han observado en pacientes que reciben terapia antirretroviral. Actualmente se desconocen el mecanismo y consecuencias a largo plazo de estos acontecimientos. No se ha establecido una relación causal.

Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios puede aparecer muchos

meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitations, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

- Problemas óseos. Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte del tejido ósea provocada por la pérdida de suministro de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son: rigidez en las articulaciones, dolor y molestias especialmente en cadera, rodilla y hombro, y dificultad de movimiento. Si usted nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico.

#### **Niños y adolescentes**

Efavirenz no se recomienda para niños menores de 3 años o que pesen menos de 13 kg ya que no se ha estudiado de forma adecuada en estos pacientes.

#### **Toma de Efavirenz con alimentos y bebidas**

Tomar Efavirenz con el estómago vacío puede reducir los efectos adversos. Se debe evitar el zumo de pomelo (toronja) cuando esté tomando Efavirenz.

#### **EMBARAZO**

##### **Embarazo Categoría C**

Las mujeres no deberán quedarse embarazadas durante el tratamiento con Efavirenz ni en las 12 semanas posteriores. Su médico podría pedir la realización de un test de embarazo, para asegurar que no está embarazada antes de comenzar el tratamiento con Efavirenz.

Si usted pudiera quedar embarazada mientras está en tratamiento con Efavirenz, necesita utilizar siempre un anticonceptivo de barrera fiable (por ejemplo, un preservativo) junto con otros métodos anticonceptivos, incluidos los orales (la píldora) u otros anticonceptivos hormonales (por ejemplo, implantes, inyecciones). Efavirenz puede permanecer en su sangre durante un tiempo después de terminar el tratamiento. Por lo tanto, debe continuar utilizando métodos anticonceptivos alrededor de 12 semanas después de terminar el tratamiento con Efavirenz.

Informe inmediatamente a su médico si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Si lo está, solo deberá tomar Efavirenz en el caso de que tanto usted como su médico decidan que es claramente necesario. Pida consejo a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Se han observado malformaciones graves en fetos de animales y en recién nacidos cuyas madres fueron tratados con Efavirenz o con un medicamento que contiene Efavirenz, emtricitabina y tenofovir durante su embarazo. Si ha tomado Efavirenz o el comprimido contiene la combinación de Efavirenz, emtricitabina y tenofovir durante su embarazo, su médico podrá pedir análisis de sangre periódicamente y otras pruebas diagnósticas para monitorizar el desarrollo de su bebé.

#### **5.5 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**

**Antiinfecciosos:** La administración concomitante de Efavirenz con atazanavir/ritonavir no se recomienda. Si se requiere la coadministración de atazanavir con un NNRTI, se debe realizar un aumento en la dosis de atazanavir y ritonavir a 400 mg y 200 mg, respectivamente, en combinación con Efavirenz podría ser considerado con una estrecha monitorización clínica.

Efavirenz en combinación con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día puede resultar en concentración subóptima de darunavir  $C_{min}$ . Si Efavirenz se va a utilizar en combinación con darunavir/ritonavir, la dosis mínima de darunavir/ritonavir 600/100 mg en un régimen de dos veces al día. Esta combinación debe usarse con precaución.

Ajuste de dosis es necesario cuando Efavirenz se administra junto con fosamprenavir/ritonavir, fosamprenavir/nelfinavir, nelfinavir, indinavir o indinavir/ritonavir.

No se recomienda la combinación de Fosamprenavir/Saquinavir/Efavirenz la exposición a ambos principios activos se espera que disminuya significativamente.

La magnitud de la interacción farmacocinética observada se debe tomar en cuenta al elegir un régimen que contiene tanto Efavirenz e indinavir.



Debe considerarse un aumento de las dosis de lopinavir/ritonavir cápsula blanda o solución oral al 33% (4 cápsulas/~ 6,5 ml dos veces al día en lugar de 3 cápsulas/5 ml dos veces al día) si se usa con Efavirenz.

Se debe tener precaución ya que este ajuste de dosis podría ser insuficiente en algunos pacientes. La dosis de lopinavir/ritonavir comprimidos debe incrementarse a 500/125 mg dos veces al día cuando se coadministra con Efavirenz 600 mg una vez al día.

Al usar Efavirenz con una dosis baja de ritonavir, la posibilidad de un aumento en la incidencia de eventos adversos relacionados con Efavirenz se debe considerar, debido a una posible interacción farmacodinámica.

No se recomienda el uso de Efavirenz en combinación con saquinavir como único inhibidor de proteasa.

**Inhibidor de la transferencia de la cadena de la integrasa:** Ajuste de la dosis es necesaria para raltegravir.

**NRTIs y NNRTIs:** Se recomienda un ajuste de la dosis para los dos fármacos cuando se combinan NNRTIs con Efavirenz. No se recomienda la administración concomitante de Efavirenz y otro NNRTI.

**Antivirales contra hepatitis C:** Las concentraciones mínimas plasmáticas de boceprevir se redujeron cuando se administra con Efavirenz. Si se administran simultáneamente Efavirenz y telaprevir, telaprevir 1.125 mg se deben utilizar cada 8 horas.

**Antibióticos:** Ajuste de la dosis es necesaria cuando Efavirenz se administra conjuntamente con azitromicina o claritromicina.

**Antimicobacterianos:** La dosis diaria de rifabutina debe aumentarse en un 50% cuando se administra con Efavirenz. Considere la posibilidad de duplicar la dosis de rifabutina en regímenes donde rifabutina se da 2 o 3 veces a la semana en combinación con Efavirenz. Cuando se toma con rifampicina en pacientes con un peso de 50 kg o más, el aumento de la dosis diaria de Efavirenz a 800 mg puede proporcionar una exposición similar a una dosis diaria de 600 mg cuando se toma sin rifampicina. Ajuste de la dosis es necesaria para la rifampicina. Se debe considerar la tolerancia individual y la respuesta virológica al hacer el ajuste de la dosis.

**Antifúngicos:** Bajo ninguna circunstancia se recomienda alguna dosis de itraconazol, se debe considerar algún tratamiento antifúngico alternativo. El uso concomitante de posaconazol y Efavirenz se debe evitar a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo. Cuando Efavirenz se coadministra con voriconazol, la dosis de mantenimiento de voriconazol debe aumentarse a 400 mg dos veces al día y la dosis de Efavirenz debe reducirse en un 50%, es decir, a 300 mg una vez al día. Cuando se interrumpe el tratamiento con voriconazol, la dosis inicial de Efavirenz debe ser restaurada. Es necesario un ajuste de dosis cuando Efavirenz se administra conjuntamente con fluconazol. Dado que las concentraciones disminuidas de arteméter, dihidroartemisinina o lumefantrina pueden resultar en una disminución de la eficacia contra la malaria, se recomienda precaución cuando se administran conjuntamente con Efavirenz y tabletas de artemeter/lumefantrina.

La administración concomitante de antimaláricos como la atovacuona/proguanil con Efavirenz se debe evitar siempre que sea posible.

No se espera que la coadministración de Efavirenz con medicamentos como el hidróxido de aluminio y magnesio antiácido-hidróxido de simeticona, famotidina que alteran el pH gástrico pueda afectar a la absorción de Efavirenz.

Un ajuste de dosis es necesario cuando se coadministra lorazepam con Efavirenz.

Un ajuste de la dosis de warfarina o acenocumarol puede ser necesaria cuando se administra concomitantemente con Efavirenz.

Los niveles plasmáticos de carbamazepina deben ser controlados periódicamente.

Cuando Efavirenz se administra conjuntamente con un anticonvulsivo que es un sustrato de isoenzimas CYP450, el control periódico de los niveles de anticonvulsivantes debe llevarse a cabo.

Ajuste de dosis es necesario cuando Efavirenz se administra conjuntamente con ácido valproico/Vigabatrina / gabapentina.

**Antidepresivos:** Ajuste de la dosis es necesaria cuando Efavirenz se administra conjuntamente con sertralina/paroxetina/fluoxetina. Dosis aumenta sertralina deben guiarse por la respuesta clínica.

El aumento de la dosis de bupropión deben guiarse por la respuesta clínica, pero no se debe exceder la dosis máxima recomendada de bupropión. Ajuste de la dosis es necesaria para Efavirenz.

No es necesario un ajuste de la dosis para ninguno de estos medicamentos cetirizina / Efavirenz.

Los ajustes de dosis de diltiazem u otros bloqueadores de los canales de calcio deben guiarse por la respuesta clínica.

Ajuste de la dosis es necesaria para Efavirenz.

Los niveles de colesterol deben ser controlados periódicamente. Puede ser necesario ajustar la dosis de atorvastatina/pravastatina/simvastatina. Ajuste de la dosis es necesaria para la rosuvastatina con Efavirenz.

Cuando se administra Efavirenz debe ser utilizado un método anticonceptivo de barrera fiable, además de anticonceptivos hormonales como etinilestradiol + Norgestimato, Depomedroxy acetato de progesterona (DMPA), etonogestrel.

Ajustes de dosis del inmunosupresor metabolizada por el CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz puede ser requerida. Se recomienda una estrecha monitorización de las concentraciones de inmunosupresores durante al menos 2 semanas (hasta que se alcanzan concentraciones estables) al iniciar o suspender el tratamiento con Efavirenz.

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de abstinencia y si su dosis de metadona aumenta según sea necesario para aliviar los síntomas de abstinencia cuando se coadministre Efavirenz con metadona.

Ajuste de la dosis de buprenorfina o Efavirenz puede no ser necesario cuando se administra con otras sustancias: Efavirenz no se une a los receptores de cannabinoides. Se han obtenido resultados falsos positivos en pruebas de cannabinoides en orina, con algunos ensayos de cribado en sujetos no infectados e infectados por el VIH que reciben Efavirenz. Se recomiendan pruebas más específicas como pruebas de confirmación como cromatografía de gases/espectrometría de masas en tales casos.

## 5.6 MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL

Informes de tomar accidentalmente 600 mg dos veces al día han demostrado el aumento de síntomas del sistema nervioso y las contracciones musculares involuntarias.

El tratamiento de la sobredosis con Efavirenz debe consistir en medidas de soporte generales, incluyendo monitorización de los signos vitales y observación del estado clínico del paciente.

La administración de carbón activado puede ser usada para ayudar a la eliminación de Efavirenz no absorbido. No existe un antídoto específico para la sobredosis con Efavirenz. Como Efavirenz se une fuertemente a proteínas, es poco probable que eliminar cantidades significativas a partir de diálisis de sangre.

## 5.7 RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

### Embarazo

**Las mujeres en edad fértil:** Defectos del tubo neural pueden ocurrir dentro de las primeras 4 semanas del desarrollo fetal (momento en el cual se sellan los tubos neurales), este riesgo potencial se referirían a las mujeres expuestas a Efavirenz durante el primer trimestre del embarazo. Efavirenz no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que la situación clínica del paciente requiera tal tratamiento.

Las mujeres en edad fértil deben someterse a pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Efavirenz.

**Anticoncepción en hombres y mujeres:** Anticonceptivos de barrera debe utilizarse siempre en combinación con otros métodos anticonceptivos. Debido a la larga vida media de Efavirenz, se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas durante 12 semanas después de la interrupción de Efavirenz.

**Lactancia:** Efavirenz se ha demostrado que se excreta en la leche humana. No hay suficiente información sobre los efectos de Efavirenz en bebés recién nacidos. No puede ser excluido el riesgo para el lactante. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con Efavirenz. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no amamenten a sus hijos bajo ninguna circunstancia con el fin de evitar la transmisión del VIH.

## 5.8 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

### Conducción y uso de máquinas

Efavirenz puede producir mareos, trastornos de la concentración y somnolencia.

Si nota estos síntomas, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

## 5.9 REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

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

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

Los efectos no deseados más relevantes comunicados de la utilización de Efavirenz junto con otros medicamentos anti-VIH son erupción cutánea y síntomas del sistema nervioso.

Si presenta una erupción debe consultar a su médico, ya que algunas erupciones pueden ser graves; no obstante, la mayoría de los casos de erupción desaparecen sin necesidad de cambiar el tratamiento con Efavirenz. Los casos de erupción fueron más frecuentes en niños que entre adultos tratados con Efavirenz.

Los síntomas del sistema nervioso suelen producirse al inicio del tratamiento, pero generalmente disminuyen durante las primeras semanas. En un ensayo, los síntomas del sistema nervioso se produjeron frecuentemente durante las primeras 1-3 horas después de tomar una dosis. Si estos síntomas le afectan, puede que su médico le sugiera que tome Efavirenz a la hora de acostarse y con el estómago vacío. Algunos pacientes presentan síntomas graves que pueden afectar al humor o la capacidad de pensamiento. De hecho, algunos pacientes se han suicidado. Estos problemas suelen ocurrir más a menudo en pacientes que tienen antecedentes de enfermedad mental. Informe inmediatamente a su médico si se presenta estos síntomas o cualquier efecto secundario mientras está tomando Efavirenz.

Informe a su médico si nota alguna de estos efectos adversos:

Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Erupción cutánea

Frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

- Sueños anormales, trastornos de la concentración, mareos, dolores de cabeza, dificultad para dormir, somnolencia, problemas de coordinación o equilibrio.
- Dolor de estómago, diarrea, náuseas, vómitos.
- Picor
- Fatiga
- Sensación de ansiedad, depresión

Los análisis pueden mostrar:

- Aumento de las enzimas hepáticas en la sangre
- Aumento de los triglicéridos (ácido grasos) en la sangre

Poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

- Nerviosismo, amnesia, confusión, convulsiones, pensamientos anormales
- Visión borrosa
- Vértigo
- Dolor abdominal (de estómago) causado por inflamación del páncreas
- Reacción alérgica (hipersensibilidad) que puede producir reacciones cutáneas graves (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson)
- Piel y ojos amarillentos, picor o dolor abdominal (de estómago) causado por inflamación del hígado.
- Aumento de las mamas en los hombres
- Comportamiento colérico, cambios de humor, ver y oír cosas que realmente no existen (alucinaciones), manía (trastorno mental caracterizado por exceso de actividad, euforia o irritabilidad), paranoia, ideas suicidas
- Sibilancias (sonido agudo y silbante al respirar), zumbidos u otro ruido continuo en los oídos
- Temblor (sacudidas)
- Rubor



Los análisis pueden mostrar:

- Aumento del colesterol en la sangre
- Raros (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- Erupción pruriginosa causada por una reacción a la luz solar
  - Fallo hepático, que en algunos casos puede provocar la muerte o el trasplante de hígado. En la mayoría de los casos se produjo en pacientes que ya habían tenido enfermedad hepática, pero hay algunas comunicaciones en pacientes sin enfermedad hepática existente.
  - Sensaciones de angustia inexplicables no asociadas con alucinaciones, pero puede ser difícil pensar de forma clara y sensata
  - Suicidio

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efectos adversos, consulte a su médico.

Incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este instructivo.

Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [farmacovigilancia@birmex.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@birmex.gob.mx).

## **6. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **6.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

### **6.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

#### **Farmacocinética**

##### **Absorción**

Los picos plasmáticos con una concentración entre 1,6-9,1  $\mu\text{M}$  de Efavirenz se alcanzaron 5 horas después de la administración de dosis orales únicas de 100 mg a 1.600 mg en voluntarios sanos. El aumento en la relación de la dosis aumenta en  $C_{\text{max}}$  y AUC se observa en dosis de hasta 1.600 mg; los aumentos fueron menores que proporcionales, lo que sugiere la absorción disminuye en dosis más altas.

En pacientes infectados por el VIH en estado estacionario, la  $C_{\text{max}}$  media, significa  $C_{\text{min}}$ , y la media de AUC fueron proporcionales a las dosis diarias siguientes 200 mg, 400 mg y 600 mg. Los picos máximos de las concentraciones plasmáticas se obtuvieron entre 3-5 horas y las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzaron entre 6-10 días.

**Efecto de los alimentos:** La biodisponibilidad de Efavirenz aumenta con los alimentos.

##### **Distribución**

Efavirenz se une fuertemente (aproximadamente 99,5-99,75%) a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente la albúmina.

##### **Metabolismo**

Los estudios en humanos y estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos han demostrado que Efavirenz se metaboliza principalmente por el sistema del citocromo P450 a metabolitos hidroxilados con posterior glucuronidación de estos metabolitos hidroxilados. Estos metabolitos son principalmente inactivos contra el VIH-1. Los estudios in vitro sugieren que la CYP3A4 y CYP2B6 son las principales isoenzimas responsables del metabolismo de Efavirenz. Se ha demostrado que Efavirenz induce enzimas de la familia P450, lo que resulta en la inducción de su propio metabolismo. Múltiples dosis de 200 a 400 mg al día durante 10 días dio lugar a una vida media menor de lo previsto (22-42% menos) y una vida media terminal más corta de 40-55 horas (vida media de dosis única 52-76 horas).

##### **Eliminación**

Efavirenz tiene una semivida terminal de 52-76 horas después de dosis únicas y 40-55 horas después de dosis múltiples. Un estudio de un mes de balance de masas / excreción se realizó utilizando 400 mg al día, con una dosis en el día 8 marcada con C-14. Aproximadamente el 14-34% de la marca radioactiva se recuperó en la orina y el 16-61% se recuperó en heces. Casi la toda la excreción urinaria recuperada de la droga marcada fue en forma de metabolitos. Efavirenz representó la mayor parte de la radiactividad total medida en las heces.

## Farmacodinamia

**Mecanismo de acción:** Efavirenz es un NNRTI de VIH-1. Efavirenz es un inhibidor no competitivo de la transcriptasa inversa (RT) del VIH-1 y no inhibe significativamente el VIH-2 RT o ADN polimerasas celulares ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  o  $\delta$ ).

**Actividad antiviral:** La concentración de Efavirenz libre requerida para la inhibición del virus salvaje o virus resistente a zidovudina aislados en el laboratorio in vitro de 0.46 a 6.8 nM en líneas celulares linfoblásticas, células mononucleares de sangre periférica (PBMCS) y cultivos de macrófagos/monocitos.

## 6.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

**Enzimas hepáticas:** Las elevaciones de AST y ALT de más de cinco veces el límite superior del rango normal (LSN) se observaron en 3% de los 1.008 pacientes tratados con 600 mg de Efavirenz.

Elevaciones similares se observaron en pacientes tratados con regímenes de control. Las elevaciones de GGT a más de cinco veces el LSN se observaron en el 4% de todos los pacientes tratados con 600 mg de Efavirenz y en el 1,5-2% de los pacientes tratados con regímenes de control. Elevaciones aisladas de GGT en los pacientes que recibieron Efavirenz pueden reflejar inducción enzimática. En el estudio a largo plazo, el 1% de pacientes en cada rama de tratamiento interrumpieron debido a trastornos hepáticos o del sistema biliar.

**Amilasa:** En el subgrupo de ensayos clínicos de 1.008 pacientes, se presentaron aumentos asintomáticos los niveles de amilasa sérica mayor que 1,5 veces el límite superior de lo normal se observaron en 10% de los pacientes tratados con Efavirenz y el 6% de los pacientes tratados con regímenes de control. La importancia del aumento asintomático de la amilasa sérica es desconocida.

**Lípidos:** Aumentos en el colesterol total de 10 a 20% se han observado en voluntarios sanos que recibieron Efavirenz. En los ensayos clínicos de diversos regímenes que contenían Efavirenz en pacientes sin tratamiento ingenuo, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos aumentaron durante 48 semanas de tratamiento (21 - 31%, 23 - 34%, y de 23 a 49%, respectivamente). La proporción de los pacientes con una relación de colesterol total / HDL-colesterol mayor que 5 se mantuvo sin cambios. Los cambios de magnitud en los niveles de lípidos pueden estar influenciados por factores tales como duración de la terapia y otros componentes del régimen antirretroviral.

**Interacción prueba Cannabinoides:** Efavirenz no se une a los receptores cannabinoides. Se han reportado resultados falso positivo en la prueba de orina de cannabinoides en voluntarios sanos que recibieron Efavirenz. Los resultados falsos positivos sólo se han observado con el CEDIA DAU THC Multi-Ensayo de Nivel, que se utiliza para la detección, y no se han observado con otros ensayos cannabinoides probados incluyendo pruebas utilizadas para confirmar los resultados positivos.

## 7. DATOS FARMACÉUTICOS.

### 7.1 LISTA DE ADITIVOS

Lactosa monohidratada  
Croscarmelosa  
Lauril sulfato de sodio  
Estearato de magnesio  
Hidroxipropilcelulosa  
Agua purificada

### 7.2 INCOMPATIBILIDADES

No se indican.

### 7.3 PLAZO DE CADUCIDAD

24 meses.

### 7.4 CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAJE

Consérvese a no más de 30°C. Proteger de la luz.



## 7.5 PRESENTACIONES

Caja de cartón con un frasco con 30 tabletas e instructivo anexo.

## 7.6 LEYENDAS DE ADVERTENCIA Y PRECAUTORIAS

Este medicamento es de empleo delicado. Léase instructivo anexo. Contiene lactosa. No se deje al alcance de los niños. No se administre si el cierre ha sido violado. Su venta requiere receta médica.

No se administre a mujeres embarazadas. Literatura exclusiva para médicos. No se administre durante la lactancia. Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [farmacovigilancia@birmex.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@birmex.gob.mx).

## 8. RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO DEL TITULAR DEL REGISTRO

Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México S.A. de C.V.  
Mariano Escobedo No. 20, Col. Popotla, Deleg. Miguel Hidalgo, C.P. 11400, Ciudad de México, México.

## 9. RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO DEL FABRICANTE DEL MEDICAMENTO

Macleods Pharmaceuticals Ltd.  
Village Theda, Post Office Lodhimajra. Tehsil Baddi, District Solan, Himachal Pradesh, IN-174101, India

## 10. RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO DEL ACONDICIONADOR

Macleods Pharmaceuticals Ltd.  
Village Theda, Post Office Lodhimajra. Tehsil Baddi, District Solan, Himachal Pradesh, IN-174101, India

## 11. RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO DEL DISTRIBUIDOR

Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México, S. A. de C. V.  
Autopista México Querétaro Km 37.5 Parque Industrial Cuamatla, C.P. 54730, Cuautitlán Izcalli, México.

## 12. NÚMERO DE REGISTRO

497M2016 SSA

## 13. FECHA DE VIGENCIA

08 de diciembre de 2021

## 14. FECHA DE LA ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN

08 de diciembre de 2016

## 14.1 NÚMERO DE TRÁMITE ASOCIADO A DICHA ACTUALIZACIÓN.

163300404D0010