



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

EFAVIRENZ

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.

Código ATC: J05AG03

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Efavirenz es un inhibidor no competitivo de la transcriptasa inversa (TR) del VIH-1 y no inhibe de manera significativa la TR del VIH-2 o las polimerasas de ADN celular (alfa, beta, gamma o delta).

Actividad antiviral

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

3.2. Farmacocinética

Absorción

Se alcanzaron unas concentraciones plasmáticas pico de Efavirenz de entre 1,6 - 9,1 micromolar (microM) a las 5 horas después de la administración de dosis orales únicas de 100 mg a 1.600 mg a voluntarios no infectados. Se observaron aumentos de la $C_{máx}$ y el AUC dependientes de la dosis hasta una dosis máxima de 1.600 mg; dichos aumentos no fueron proporcionales, sino que fueron inferiores a lo esperable, lo que sugiere que hay una absorción reducida a dosis más elevadas. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas pico (3-5 horas) no se modificó con la administración de dosis múltiples, y las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzaron a los 6 - 7 días.

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Efecto de los alimentos

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

Biodisponibilidad del contenido de las cápsulas duras mezclado con alimentos como vehículo

En adultos sanos, el área bajo la curva (AUC) de Efavirenz cuando se administró el contenido de tres cápsulas duras de 200 mg mezclado con dos cucharillas de café de ciertos alimentos como vehículos (compota de manzana, gelatina de uva, yogurt, o leche infantil) cumplió los criterios de bioequivalencia para el AUC de la formulación de cápsulas intactas administradas en ayunas.

Distribución

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

Biotransformación

Efavirenz se metaboliza principalmente a través del sistema del citocromo P450 con la obtención de metabolitos hidroxilados, que posteriormente sufren un proceso de glucuronidación. Estos metabolitos son esencialmente inactivos frente al VIH-1. El CYP3A4 y CYP2B6 son las principales isoenzimas responsables del metabolismo del Efavirenz, y Efavirenz inhibe las isoenzimas de P450, 2C9, 2C19 y 3A4.

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

Eliminación

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

Insuficiencia hepática

No hay datos suficientes para determinar si la insuficiencia hepática o renal (Child Pugh Clase B o C) afecta a la farmacocinética de Efavirenz.

Sexo, raza, personas de edad avanzada





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Aunque los datos limitados sugieren

que las mujeres y los pacientes asiáticos o provenientes de las islas del Pacífico podrían presentar una mayor exposición a Efavirenz, no parecen ser menos tolerantes a Efavirenz. No se han realizado estudios farmacocinéticos en ancianos.

Población pediátrica

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

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Efavirenz no fue mutagénico o clastogénico en ensayos de genotoxicidad convencionales.

Efavirenz indujo reabsorciones fetales en ratas. Se observaron malformaciones en 3 de 20 fetos/crías recién nacidas de monos cynomolgus a los que se administró Efavirenz usando dosis que produjeron concentraciones plasmáticas de Efavirenz similares a las observadas en humanos. Se observó anencefalia y anoftalmia unilateral con macroglosia secundaria en un feto, microoftalmia en otro y fisura palatina en un tercero. No se observaron malformaciones en fetos de ratas y conejos tratados con Efavirenz.

Se observó hiperplasia biliar en monos cynomolgus tratados con Efavirenz durante 1 año o más, a una dosis que produjo valores medios de AUC aproximadamente 2 veces superiores a los valores obtenidos en humanos con la dosis recomendada. La hiperplasia biliar revirtió al suspender la administración. Se ha observado fibrosis biliar en ratas. Se observaron convulsiones no mantenidas en algunos monos tratados con Efavirenz durante ≥ 1 año a dosis que producían unos valores de AUC de 4 a 13 veces mayores que los obtenidos en humanos a las dosis recomendadas.

Estudios de carcinogénesis mostraron un aumento de la incidencia de tumores hepáticos y pulmonares en ratones hembra, si bien este aumento no se observó en ratones machos. Se desconoce el mecanismo de formación del tumor y su potencial relevancia en humanos.

Los estudios de carcinogénesis en ratones macho y ratas tanto macho como hembra, fueron negativos. Mientras se desconozca el potencial carcinogénico en humanos, estos datos sugieren que el beneficio clínico de Efavirenz supera el potencial riesgo carcinogénico en humanos.

4. INDICACIONES

Tratamiento de pacientes infectados con VIH-1, con o sin SIDA, en combinación con otros medicamentos utilizados con el mismo fin.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Niños:

Peso corporal (kg)	Dosis mg/una vez al día
13 - 15	200
15 - 20	250
20 - 25	300
25 - 32,5	350
32,5 - 40	400
Mayor 40	600

Adultos: 600 mg (3 cápsulas) una vez al día.

5.2. Dosis máxima

Las dosis señaladas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos

5.3. Población especial

Insuficiencia renal

La farmacocinética de Efavirenz no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, menos del 1% de la dosis de Efavirenz se elimina inalterada en la orina, por lo que el impacto de la insuficiencia renal en la eliminación de Efavirenz debería ser mínimo.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con enfermedad hepática leve pueden tratarse con su dosis normalmente recomendada de Efavirenz. Los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente por las reacciones adversas relacionadas con la dosis, especialmente los síntomas del sistema nervioso central.

Efavirenz está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada debido a los datos insuficientes para determinar si es necesario un ajuste de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Efavirenz en niños menores de 3 años o con un peso inferior a 13 kg.

5.2. Modo de empleo o forma de administración

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

Efavirenz debe administrarse en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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

Ajuste de dosis

Si Efavirenz se coadministra con voriconazol, la dosis de mantenimiento de voriconazol debe aumentarse hasta 400 mg cada 12 horas y la dosis de Efavirenz debe reducirse hasta un 50%, (300 mg una vez al día). Cuando se termine el tratamiento con voriconazol, la dosis inicial de Efavirenz debe reestablecerse.

Si Efavirenz se coadministra con rifampicina a pacientes que pesen 50 kg o más, podría considerarse un aumento de la dosis de Efavirenz hasta 800 mg/día.

Niños y adolescentes (3 a 17 años)

La dosis recomendada de Efavirenz en combinación con un IP y/o INTI para pacientes de 3 a 17 años se describe en la posología. Las cápsulas duras de Efavirenz deben administrarse sólo a niños capaces de tragar cápsulas duras sin problemas.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea.

Poco frecuentes: Pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Aumento de aspartato aminotransferasa (AST), aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aumento de gamma-glutamilttransferasa (GGT).

Poco frecuentes: Hepatitis aguda.

Raras: Falla hepática.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Hipertrigliceridemia

Poco frecuentes: Hipercolesterolemia

Trastornos cardiovasculares

Frecuentes: Rubor





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Alteración de la coordinación cerebelar y del equilibrio, trastorno de la concentración, mareo, cefalea, somnolencia, sueños anormales, ansiedad, depresión, insomnio, inestabilidad emocional, agresividad, confusión, euforia, alucinaciones, manía, paranoia, psicosis, intento de suicidio, ideas suicidas

Poco frecuente: Agitación, amnesia, ataxia, coordinación anormal, convulsiones, pensamientos anormales, temblor.

Raras: Delirios, neurosis, suicidio.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción cutánea.

Frecuentes: Prurito.

Poco frecuentes: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson

Raras: Dermatitis fotoalérgica.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Hipersensibilidad.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Visión borrosa.

Trastornos auditivos

Poco frecuentes: Tinnitus, vértigo.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Efavirenz es un inductor in vivo de CYP3A4, CYP2B6 y UGT1A1. Las sustancias que sean sustratos de estas enzimas pueden presentar concentraciones plasmáticas disminuidas cuando se coadministran con Efavirenz. Efavirenz puede ser un inductor de CYP2C19 y CYP2C9; sin embargo, también se ha observado inhibición in vitro y el efecto neto de la coadministración con sustratos de estas enzimas no está claro.

La exposición a Efavirenz puede aumentar si se administra con medicamentos (por ejemplo, ritonavir) o alimentos (por ejemplo, zumo de toronja [pomelo]), que inhiben la actividad de CYP3A4 o CYP2B6. Las sustancias o preparaciones a base de hierbas (por ejemplo, extractos de Ginkgo biloba y hierba de San Juan) que inducen estas enzimas pueden dar lugar a concentraciones plasmáticas disminuidas de





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Efavirenz. El uso concomitante de la

hierba de San Juan está contraindicado. No se recomienda el uso concomitante de extractos de Ginkgo biloba.

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

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Los niveles plasmáticos de Efavirenz pueden reducirse por el uso concomitante de la hierba de San Juan debido a la inducción de las enzimas que metabolizan y/o el transporte de proteínas por la hierba de San Juan. Si un paciente está tomando hierba de San Juan, interrumpir su administración, comprobar los niveles víricos y si es posible los niveles de Efavirenz. Los niveles de Efavirenz pueden aumentar al interrumpir la administración de la hierba de San Juan y la dosis de Efavirenz podría necesitar ajustes. El efecto inductor de la hierba de San Juan puede persistir como mínimo hasta 2 semanas después de interrumpir el tratamiento.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Efavirenz no debe utilizarse en monoterapia para el tratamiento del VIH ni añadirse como agente único a un tratamiento que fracasa. Cuando Efavirenz se administra en monoterapia, se produce la aparición de virus resistentes con rapidez. La elección de agentes antirretrovirales nuevos para utilizarse en combinación con Efavirenz deberá tener en cuenta la posibilidad de resistencia viral cruzada.

No es recomendable la coadministración de Efavirenz con el comprimido que contiene una combinación a dosis fija de Efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, a no ser que sea necesario para realizar un ajuste de dosis (por ejemplo, con rifampicina).

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

Durante la terapia con Efavirenz, se han descrito casos de erupción de leve a moderada que generalmente se resuelven durante la terapia continuada. La administración de los antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados puede mejorar la tolerancia y acelerar la resolución de la erupción.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En menos del 1% de los pacientes tratados con Efavirenz, se han descrito casos de erupción grave asociada con ampollas, descamación húmeda o úlceras. La incidencia de eritema multiforme o de síndrome de Stevens-Johnson fue aproximadamente de 0,1%. Se debe suspender la administración de Efavirenz a pacientes que hayan desarrollado erupción grave asociada con ampollas, descamación, afectación de las mucosas o fiebre. Si se suspende el tratamiento con Efavirenz, debe considerarse la conveniencia de interrumpir el tratamiento con el resto de los agentes antirretrovirales para evitar el desarrollo de virus resistentes.

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

Se han notificado reacciones adversas psiquiátricas en pacientes tratados con Efavirenz. Los pacientes con un historial previo de trastornos psiquiátricos parecen tener mayor riesgo de presentar estas reacciones adversas psiquiátricas graves. En particular, la depresión grave fue más frecuente en aquellos pacientes con historial de depresión. También se han notificado casos de depresión grave, muerte por suicidio, delirios y comportamiento de tipo psicótico durante el periodo de postcomercialización. Se debe recomendar a los pacientes que consulten con su médico inmediatamente en el caso de que presenten síntomas como depresión grave, psicosis o ideas suicidas, para evaluar la posibilidad de que los síntomas puedan estar relacionados con el uso de Efavirenz, y si es así, para determinar si los riesgos de continuar con la terapia superan los beneficios.

Los síntomas del sistema nervioso central normalmente se manifiestan durante el primer o segundo día de tratamiento y generalmente se resuelven después de las primeras 2 - 4 semanas. Se debe informar a los pacientes de que si presentan síntomas como: mareo, insomnio, somnolencia, alteraciones de la concentración, sueños anormales, estos suelen mejorar con un tratamiento continuado y no son predictivos de la posterior aparición de cualquiera de los síntomas psiquiátricos menos frecuentes.

Los pacientes que reciban concomitantemente tratamientos anticonvulsivantes que se metabolizan mayoritariamente por vía hepática, como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, pueden necesitar monitorización periódica de los niveles plasmáticos.

Algunas notificaciones postcomercialización de fallo hepático ocurrieron en pacientes que no tenían enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables. Debe considerarse la monitorización de las enzimas hepáticas para pacientes sin insuficiencia hepática preexistente u otros factores de riesgo.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada (TARC) en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses desde el inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente conocido como *Pneumocystis carinii*). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos efectos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y el tratamiento con IPs y entre lipoatrofia y el tratamiento con INTIs. Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores dependientes del individuo como la edad avanzada, y con factores dependientes del medicamento como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado.

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

Debido al amplio metabolismo de Efavirenz mediado por el citocromo P450 y a que la experiencia clínica en pacientes con enfermedad hepática crónica es limitada, se recomienda precaución en la administración de Efavirenz a pacientes con insuficiencia hepática leve. Los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente por si se producen reacciones adversas dosis-dependientes, especialmente síntomas del sistema nervioso. Se realizarán análisis clínicos a intervalos periódicos para evaluar su enfermedad hepática.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Efavirenz en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes importantes. Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con terapias antirretrovirales combinadas presentan un riesgo mayor de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. Los pacientes con alteración hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, presentan una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deben monitorizarse según la práctica estándar. Si hay evidencia de empeoramiento de la alteración hepática o elevaciones persistentes de las transaminasas séricas que superen en más de 5 veces el límite superior del rango normal, es necesario evaluar el beneficio de la continuación del tratamiento con Efavirenz frente a los riesgos potenciales de toxicidad hepática significativa. En estos pacientes, se debe considerar la interrupción del tratamiento.

En pacientes tratados con otros medicamentos asociados con toxicidad hepática, también se recomienda la monitorización de las enzimas hepáticas. En el caso de recibir un tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, se debe consultar también la información relacionada con esos medicamentos.

No hay experiencia del tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave y se recomienda que los pacientes en esta población se monitoricen cuidadosamente.

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

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

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

8.2. Embarazo

Se han notificado siete hallazgos retrospectivos de casos relacionados con defectos del tubo neural, incluyendo meningomielocelo, todos en madres expuestas a regímenes conteniendo Efavirenz (excluyendo cualquier comprimido que contiene la combinación a dosis fija de Efavirenz) en el primer trimestre de embarazo. Se han notificado dos casos adicionales (1 prospectivo y 1 retrospectivo) incluyendo acontecimientos relacionados con defectos del tubo neural con el comprimido que contiene la combinación a dosis fija de Efavirenz, emtricitabina, y tenofovir disoproxil fumarato. No se ha establecido una relación causal de estos acontecimientos con el uso de Efavirenz, y se desconoce el denominador. Debido a que los defectos del tubo neural ocurren en las primeras 4 semanas del desarrollo fetal (momento del cierre de





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

los tubos neurales), este riesgo potencial afectaría a mujeres expuestas a Efavirenz durante el primer trimestre de embarazo.

Desde Julio de 2013, el Registro de Embarazos con Antirretrovirales (APR, por sus siglas en inglés) ha recibido notificaciones prospectivas de 904 embarazos expuestos durante el primer trimestre a regímenes que contienen Efavirenz, que resultaron en 766 nacidos vivos. Se notificó un caso de defecto del tubo neural, y la frecuencia y el patrón de los otros defectos congénitos fueron similares a los observados en niños expuestos a regímenes que no contenían Efavirenz, así como los observados en controles VIH negativos. La incidencia de los defectos del tubo neural en la población general varía entre 0,5-1 caso por 1.000 recién nacidos vivos.

Se han observado malformaciones en fetos de monos tratados con Efavirenz. No debe utilizarse Efavirenz durante el embarazo a no ser que la situación clínica del paciente requiera dicho tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben someterse a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Efavirenz.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se deberán utilizar siempre **anticonceptivos de barrera en combinación con otros métodos anticonceptivos** (por ejemplo, anticonceptivos orales u otros anticonceptivos hormonales). Debido a la larga vida media de Efavirenz, se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas durante 12 semanas tras finalizar el tratamiento con Efavirenz.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

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

Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no amamenten en ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C)

Administración concomitante con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil o alcaloides ergóticos (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina) porque la competición de Efavirenz por CYP3A4 podría producir inhibición del metabolismo y la posible aparición de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (por ejemplo, arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han presentado casos de sobredosis con Efavirenz

Algunos pacientes que accidentalmente tomaron 600 mg de Efavirenz dos veces al día han notificado trastornos del sistema nervioso. Un paciente experimentó contracciones musculares involuntarias.

10.2. Tratamiento

No existe ningún antídoto específico para el tratamiento de la sobredosis con Efavirenz.

Medidas de apoyo generales: monitorización de los signos vitales, observación de la condición clínica del paciente.

Puede administrarse carbón activo para facilitar la eliminación del Efavirenz no absorbido.

Como Efavirenz se une en una elevada proporción a proteínas, es improbable que la diálisis elimine cantidades significativas del medicamento de la sangre.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Se ha establecido que las madres infectadas por VIH no deben amamantar a sus hijos debido al riesgo de transmisión de la infección.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

