

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Efavirenz Sandoz 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 600 mg de efavirenz.

Excipiente (s) con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 100,3 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película amarillo en forma de cápsula (9,6 x 19,2 mm) con ranura en ambas caras.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Efavirenz está indicado en el tratamiento antiviral combinado del virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) en adultos infectados, adolescentes y niños de 3 meses de edad y mayores que pesen al menos 3,5 kg.

Efavirenz no se ha estudiado adecuadamente en pacientes con infección por VIH avanzada, es decir, en pacientes con recuentos de CD4 < 50 células/mm³ o tras el fracaso de tratamientos con inhibidores de la proteasa (IP). Aunque la resistencia cruzada de efavirenz con medicamentos IPs no se ha documentado, por el momento los datos sobre la eficacia del uso posterior de un tratamiento combinado con IP tras el fracaso de tratamientos con efavirenz son insuficientes.

Para consultar un resumen de la información clínica y farmacodinámica ver sección 5.1.

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

Los comprimidos se deben tomar preferiblemente enteros pero se pueden dividir en dosis iguales si es necesario un ajuste de dosis o en caso de que tenga dificultad para tragar.

Efavirenz se debe administrar en combinación con otro medicamento antirretroviral (ver sección 4.5).

A fin de mejorar la tolerabilidad de las reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso, se recomienda la administración a la hora de acostarse (ver sección 4.8).

Adultos y adolescentes de más de 40 kg: La dosis recomendada de efavirenz en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIANs) con o sin un IP (ver sección 4.5) es de 600 mg por vía oral, una vez al día.

Efavirenz en comprimidos no es apto para niños con un peso inferior a 40 kg. Están comercializadas otras formulaciones de efavirenz para estos pacientes. Consulte en la ficha técnica adjunto a las formulaciones aptas para la posología en la población pediátrica.

Ajuste de la dosis: Si efavirenz se administra junto con voriconazol, la dosis de mantenimiento de este último se debe aumentar a 400 mg cada 12 horas, y la dosis de efavirenz se debe reducir en un 50%, es decir, a 300 mg una vez al día utilizando medio comprimido de efavirenz 600 mg u otras formulaciones de efavirenz.. Cuando cese el tratamiento con voriconazol, se debe reinstaurar la dosis inicial de efavirenz (ver sección 4.5).

Si efavirenz se administra junto con rifampicina a pacientes con un peso de 50 kg o más, se puede considerar un incremento de la dosis de efavirenz hasta 800 mg/día utilizando las formulaciones de efavirenz.(ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

La farmacocinética de efavirenz no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, menos de un 1% de la dosis se excreta sin modificar a través de la orina, de modo que el impacto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de efavirenz debería ser mínimo (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática:

Los pacientes con insuficiencia hepática leve pueden recibir tratamiento con su dosis normal recomendada de efavirenz. Se debe controlar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones adversas debidas a la dosis, especialmente síntomas a nivel del sistema nervioso (ver secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de efavirenz en niños menores de 3 meses de edad o con peso inferior a 3,5 kg. No hay datos disponibles.

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 (ver secciones 4.4 y 5.2).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de Child Pugh) (ver sección 5.2).

Administración concomitante con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil ni alcaloides ergóticos (p.ej., ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina) porque la competencia de efavirenz por el CYP3A4 podría inhibir el metabolismo y provocar reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (p.ej., arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria) (ver sección 4.5).

La administración concomitante con elbasvir (EBR) y grazoprevir (GZR) debido al potencial para disminuir significativamente las concentraciones plásmaticas de EBR y GZR (ver sección 4.5).

No deben usarse preparaciones a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), debido al riesgo de que disminuya la concentración plasmática y disminuyan los efectos clínicos de efavirenz (ver sección 4.5).

Pacientes con:

- antecedentes familiares de muerte súbita o de prolongación congénita del intervalo QTc en los electrocardiogramas, o con cualquier otra condición clínica conocida que prolongue el intervalo QTc.
- antecedentes de arritmias cardíacas sintomáticas o con bradicardia clínicamente relevante o con insuficiencia cardíaca congestiva acompañado por una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida,
- alteraciones graves del balance electrolítico, como hipopotasemia o hipomagnesemia.

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

Estos medicamentos incluyen:

- antiarrítmicos de las clases IA y III,
- neurolépticos, agentes antidepresivos,
- ciertos antibióticos, incluyendo algunos agentes de las siguientes clases: macrólidos, fluoroquinolonas, y agentes antifúngicos imidazólicos y triazólicos,
- ciertos antihistamínicos no sedantes (terfenadina, astemizol),
- cisaprida,
- flecainida,
- ciertos antimaláricos,
- metadona.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efavirenz no se debe utilizar en monoterapia para el tratamiento contra el VIH ni añadirse como único medicamento a un tratamiento fallido. Cuando efavirenz se administra en monoterapia, se produce la aparición de virus resistentes con rapidez. La elección de un nuevo antirretroviral a utilizar en combinación con efavirenz se debe tener en cuenta el potencial de resistencia cruzada del virus (ver sección 5.1).

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

La coadministración de sofosbuvir/velpatasvir con efavirenz no está recomendada (ver sección 4.5). La administración concomitante de velpastavir/sofosbuvir/voxilaprevir con efavirenz no está recomendada (ver sección 4.5).

La coadministración de glecaprevir/pibrentasvir con efavirenz puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir, produciendo una reducción del efecto terapéutico. No se recomienda la coadministración de glecaprevir/pibrentasvir con efavirenz (ver sección 4.5).

No se recomienda el uso concomitante de extractos de *Ginkgo biloba* (ver sección 4.5).

Cuando los médicos prescriban medicamentos de forma concomitante con efavirenz deben consultar las fichas técnicas correspondientes.

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Si se interrumpe la administración de cualquier medicamento antirretroviral que forme parte de un tratamiento combinado porque se sospeche intolerancia, se deberá estudiar seriamente la posibilidad de interrumpir de forma simultánea la administración de todos los medicamentos antirretrovirales; además estos deberán reanudarse en el momento en el que se resuelvan los síntomas de intolerancia. No se recomienda la monoterapia intermitente ni la reintroducción secuencial de antirretrovirales porque existe una mayor posibilidad de selección de virus resistentes.

Erupción cutánea:

En ensayos clínicos con efavirenz se han notificado casos de erupción leve a moderada que por lo general se resuelven con el tratamiento continuado. Es posible que los antihistamínicos y/o corticoesteroides pertinentes mejoren la tolerabilidad y aceleran la resolución de la erupción. Se han notificado casos de erupción grave asociado a la formación de ampollas, descamación húmeda o úlceras en menos del 1% de los pacientes tratados con efavirenz. La incidencia de eritema multiforme o síndrome de Stevens-Johnson fue aproximadamente del 0,1%. Efavirenz se debe suspender en pacientes que presenten erupción grave asociado a la formación de ampollas, descamación, afectación de las mucosas o fiebre. Si se suspende el tratamiento con efavirenz se considerará también la posibilidad de interrumpir el tratamiento con otros antirretrovirales para evitar el desarrollo de virus resistentes (ver sección 4.8).

La experiencia con efavirenz en pacientes que interrumpieron otros antirretrovirales de tipo ITINNs es limitada (ver sección 4.8). No se recomienda usar efavirenz en pacientes con una reacción cutánea con riesgo para la vida (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson) mientras recibían otro ITINN.

Síntomas psiquiátricos:

Se han notificado reacciones adversas psiquiátricas en pacientes tratados con efavirenz. Parece ser que los pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos presentan un mayor riesgo de padecer estas reacciones adversas psiquiátricas graves. En concreto, la depresión grave fue más frecuente en los pacientes con antecedentes de depresión. Asimismo, existen informes post comercialización de depresión grave, muerte por suicidio, delirios, comportamiento de tipo psicótica y catatonía. Se debe recomendar a los pacientes a que contacten inmediatamente con su médico si padecen síntomas tales como depresión fuerte, psicosis o ideas de suicidio, a fin de evaluar la posibilidad de que estén relacionados con el uso de efavirenz y determinar si los riesgos de continuar con el tratamiento sobrepasan los beneficios (ver sección 4.8).

Síntomas del sistema nervioso:

En ensayos clínicos en los que los pacientes recibieron 600 mg de efavirenz al día, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, aunque no las únicas descritas, fueron: mareos, insomnio, somnolencia, déficit de concentración y sueños extraños (ver sección 4.8). Los síntomas del sistema nervioso comienzan habitualmente durante el primer o segundo día del tratamiento y, por lo general, se resuelven tras las primeras 2-4 semanas. Se debe informar a los pacientes de que, si ocurren, es posible que estos síntomas frecuentes mejoren con el tratamiento continuado y no son factores pronóstico del posterior inicio de alguno de los demás síntomas psiquiátricos menos frecuentes.

Convulsiones:

Se han observado casos de convulsiones en pacientes adultos y pediátricos que recibían efavirenz, generalmente en presencia de antecedentes conocidos de convulsiones. Es posible que los pacientes que reciban anticonvulsivantes de forma concomitante metabolizados principalmente por vía hepática, como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, requieran una monitorización periódica de la concentración plasmática. En un estudio de interacción de medicamentos, la concentración plasmática se redujo al administrar de forma concomitante carbamazepina y efavirenz (ver sección 4.5). Se debe proceder con precaución en caso de pacientes con antecedentes de convulsiones.

Alteraciones hepáticas:

Algunas de las notificaciones post-comercialización de insuficiencia hepática se dieron en pacientes que no tenían enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables (ver sección 4.8). Se debe considerar la posibilidad de monitorizar las enzimas hepáticas en pacientes sin insuficiencia hepática preexistente u otros factores de riesgo.

Prolongación del intervalo QTc

Se ha observado prolongación del intervalo QTc con el uso de efavirenz (ver las secciones 4.5 y 5.1).

Se deben considerar alternativas a efavirenz cuando se coadministra con un fármaco con un riesgo conocido de *Torsade de Pointes* o cuando se administra a pacientes con mayor riesgo de *Torsade de Pointes*.

Efecto de los alimentos:

La administración de efavirenz con alimentos puede incrementar la exposición al mismo (ver sección 5.2) y puede aumentar la frecuencia de reacciones adversas (ver sección 4.8). Se recomienda tomar efavirenz con el estómago vacío, a ser posible a la hora de acostarse.

Síndrome de Reconstitución Inmune:

Cuando se instaura un tratamiento antirretroviral combinado (TARC) en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, es posible que se produzca una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas residuales o asintomáticos y cause situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Habitualmente dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses tras el inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, las infecciones focales y/o generalizadas por micobacterias y la neumonía causada por *Pneumocystis jiroveci* (antes denominado *Pneumocystis carinii*). Se deben evaluar todos los síntomas inflamatorios e iniciar el tratamiento en caso necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune) 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.

Peso y parámetros metabólicos:

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Osteonecrosis:

Se han notificado casos de osteonecrosis especialmente en pacientes con infección por el VIH avanzada y/o con una exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC) aunque se considera la etiología de esta patología es multifactorial (incluido el uso de corticoesteroides, el consumo de alcohol, la inmunosupresión grave y un elevado índice de masa corporal). Se debe recomendar a los pacientes que busquen asesoramiento médico si padecen artralgia, rigidez articular o dificultad de movimiento.

Poblaciones especiales:

Enfermedad hepática:

Efavirenz está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 5.2) y no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada debido a que no existen datos suficientes para determinar si es necesario un ajuste de la dosis. Puesto que efavirenz es metabolizado ampliamente por el citocromo P450 y la experiencia clínica en pacientes con enfermedad hepática crónica es limitada, se recomienda precaución a la hora de administrar efavirenz a pacientes con enfermedad hepática leve. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes a fin de detectar reacciones adversas relacionadas con la dosis, especialmente síntomas a nivel del sistema nervioso. Se llevarán a cabo pruebas analíticas para evaluar su enfermedad hepática a intervalos periódicos (ver sección 4.2).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de efavirenz en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes y significativos. Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con tratamientos antirretrovirales combinados presentan un mayor riesgo de padecer 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 el tratamiento antirretroviral combinado y se deben monitorizar según la práctica estándar. Si existen signos indicativos de empeoramiento de la alteración hepática o incrementos persistentes de las transaminasas séricas hasta 5 veces por encima del límite superior normal, es necesario evaluar el beneficio de continuar el tratamiento con efavirenz frente a los riesgos potenciales de toxicidad hepática significativa. En dichos pacientes, se debe considerar la posibilidad de interrumpir o retirar el tratamiento (ver sección 4.8).

En pacientes tratados con otros medicamentos asociados a toxicidad hepática también se recomienda monitorizar las enzimas hepáticas. En el caso de administrar un tratamiento antiviral concomitante para la hepatitis B o C, se debe consultar también la ficha técnica correspondiente a dichos medicamentos.

Insuficiencia renal:

La farmacocinética de efavirenz no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, menos de un 1% de la dosis inalterada se excreta a través de la orina, de modo que el impacto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de efavirenz debe ser mínimo (ver sección 4.2). No hay experiencia del tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave y se recomienda la monitorización estrecha por motivos de seguridad en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada:

En estudios clínicos se ha evaluado a un número insuficiente de pacientes de edad avanzada como para determinar si responden de un modo distinto con respecto a los pacientes más jóvenes.

Población pediátrica:

Efavirenz no se ha evaluado en niños menores de 3 meses o de peso inferior a 3,5 kg. Por tanto, efavirenz no se debe administrar a niños menores de 3 meses. Los comprimidos recubiertos de efavirenz no son apropiados para niños que pesen menos de 40 kg.

Se ha notificado erupción cutánea en 59 de 182 niños (32%) tratados con efavirenz, que fue grave en seis pacientes. Se puede considerar la profilaxis con los antihistamínicos adecuados antes de iniciar el tratamiento con efavirenz en niños.

Lactosa:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efavirenz es un inductor *in vivo* de CYP3A4, CYP2B6 y UGT1A1. Las sustancias que sean sustratos de estas enzimas pueden presentar concentraciones plasmáticas disminuidas cuando se co-administran con efavirenz. Efavirenz también es un inhibidor *in vitro* de CYP3A4. En teoría, efavirenz podría aumentar inicialmente la exposición a los sustratos de CYP3A4, lo que justifica la precaución con los sustratos de CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (ver sección 4.3). Efavirenz puede ser un inductor de CYP2C19 y CYP2C9; sin embargo, también se ha observado inhibición *in vitro* y el efecto neto de la co-administración con sustratos de estas enzimas no está claro (ver sección 5.2).

La exposición a efavirenz puede aumentar si se administra con medicamentos (por ejemplo, ritonavir) o alimentos (p. ej., zumo de pomelo), que inhiben la actividad de CYP3A4 o CYP2B6.

Las sustancias o preparaciones a base de hierbas (p. ej. extractos de *Ginkgo biloba* y hierba de San Juan) que inducen estas enzimas pueden dar lugar a concentraciones plasmáticas disminuidas de efavirenz. El uso concomitante de la hierba de San Juan está contraindicado (ver sección 4.3).

No se recomienda el uso concomitante de extractos de *Ginkgo biloba* (ver sección 4.4).

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Efavirenz está contraindicado con el uso concomitante de medicamentos (que pueden causar prolongación del intervalo QTc y *Torsade de Pointes*) como: antiarrítmicos de las clases IA y III, neurolépticos y agentes antidepresivos, ciertos antibióticos incluidos algunos agentes de las siguientes clases: macrólidos, fluoroquinolonas, agentes antifúngicos imidazólicos y triazolicos, ciertos antihistamínicos no sedantes (terfenadina, astemizol), cisaprida, flecainida, ciertos antimaláricos y metadona (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Contraindicaciones y uso concomitante

Efavirenz no se debe administrar concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil ni alcaloides ergóticos (p. ej., ergotamina, dihidroergotamina, ergometrina y metilergometrina) porque la inhibición de su metabolismo podría causar efectos adversos graves y potencialmente mortales (ver sección 4.3).

Elbasvir/grazoprevir

La administración concomitante de efavirenz con elbasvir/grazoprevir está contraindicada porque puede conducir a una pérdida de la respuesta virológica de elbasvir/grazoprevir. Esta pérdida es debida a la disminución significativa de las concentraciones plásmaticas de elbasvir y grazoprevir causada por la inducción de CYP3A4 (ver sección 4.3)

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*):

La administración concomitante de efavirenz y hierba de San Juan u otras preparaciones que contenga hierba de San Juan está contraindicada. El uso concomitante con hierba de San Juan puede reducir la concentración plasmática de efavirenz mediante la inducción de enzimas metabolizadas de medicamentos y/o proteínas transportadoras. Si un paciente ya está tomando hierba de San Juan, se debe interrumpir su administración, verificar los niveles víricos y, si es posible, la concentración de efavirenz. La concentración de efavirenz puede disminuir al suspender la administración de hierba de San Juan y es posible que haya que adaptar la dosis de efavirenz. El efecto inductor de la hierba de San Juan puede persistir durante un mínimo de 2 semanas tras el cese del tratamiento (ver sección 4.3).

Otras interacciones

Las interacciones entre efavirenz e inhibidores de la proteasa, agentes antirretrovirales que no sean los inhibidores de la proteasa y otros medicamentos que no son antirretrovirales se enumeran a continuación en la Tabla 1 (un aumento se indica como “↑”, un descenso como “↓”, sin cambios como “↔” y una vez cada 8 o 12 horas como “c8h” o “c12h”). En caso de que los haya, los intervalos de confianza del 90% o del 95% se muestran entre paréntesis. Los estudios se llevaron a cabo en sujetos sanos a menos que se especifique lo contrario.

Tabla 1: Interacción entre efavirenz y otros medicamentos en adultos

Medicamentos por áreas terapéuticas (dosis)	Efecto sobre los niveles del medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, la C _{máx} y C _{mín} con intervalos de confianza en caso de estar disponibles ^a (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
ANTINFECCIOSOS		

Antivirales para el VIH		
Inhibidores de la proteasa (IP)		
<p>Atazanavir/ritonavir/Efavirenz</p> <p>(400 mg una vez al día/100 mg una vez al día/600 mg una vez al día, todos administrados con alimentos)</p>	<p>Atazanavir (pm):</p> <p>AUC ↔* (↓ 9 a ↑ 10) $C_{m\acute{a}x}$: ↑ 17%* (↑ 8 a ↑ 27) $C_{m\acute{i}n}$: ↓ 42%* (↓ 31 a ↓ 51)</p>	<p>No se recomienda la coadministración de efavirenz con atazanavir/ritonavir. Si se requiere la administración concomitante de atazanavir con un ITINN podría considerarse un incremento en la dosis tanto de atazanavir como ritonavir hasta 400 mg y 200 mg, respectivamente, en combinación con efavirenz y una monitorización clínica estrecha.</p>
<p>Atazanavir/ritonavir/Efavirenz</p> <p>(400 mg una vez al día/200 mg una vez al día/600 mg una vez al día, todos administrados con alimentos)</p>	<p>Atazanavir (pm):</p> <p>AUC ↔*/** (↓ 10 a ↑ 26) $C_{m\acute{a}x}$: ↔*/** (↓ 5 a ↑ 26) $C_{m\acute{i}n}$: ↑ 12% */** (↓ 16 a ↑ 49)</p> <p>(inducción del CYP3A4)</p> <p>* En comparación con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día por la noche sin efavirenz.</p> <p>Esta disminución de la $C_{m\acute{i}n}$ de atazanavir podría repercutir negativamente sobre su eficacia.</p> <p>** basado en comparación histórica</p>	<p>No se recomienda la coadministración de efavirenz con atazanavir/ritonavir. Si se requiere la administración concomitante de atazanavir con un ITINN podría considerarse un incremento en la dosis tanto de atazanavir como ritonavir hasta 400 mg y 200 mg, respectivamente, en combinación con efavirenz y una monitorización clínica estrecha.</p>
<p>Darunavir/ritonavir/Efavirenz</p> <p>(300 mg dos veces al día*/100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)</p> <p>* más baja que las dosis recomendadas; se esperan resultados similares con las dosis recomendadas.</p>	<p>Darunavir:</p> <p>AUC ↓ 13% $C_{m\acute{i}n}$: 31% $C_{m\acute{a}x}$: ↓ 15%</p> <p>(inducción del CYP3A4)</p> <p>Efavirenz:</p> <p>AUC ↑ 21% $C_{m\acute{i}n}$ ↑ 17% $C_{m\acute{a}x}$: ↑ 15%</p> <p>(Inhibición de CYP3A4)</p>	<p>Efavirenz en combinación con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día puede dar como resultado una $C_{m\acute{i}n}$ de darunavir subóptima. Si se va a usar efavirenz en combinación con darunavir/ritonavir, la pauta posológica que se debe usar es darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Esta combinación se debe utilizar con precaución.</p> <p>Ver también el apartado de ritonavir abajo.</p>
<p>Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz</p> <p>(700 mg dos veces al día/100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Interacción farmacocinética clínicamente no significativa</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de ninguno de estos medicamentos. Ver también el apartado de ritonavir a continuación.</p>
<p>Fosamprenavir/Nelfinavir/Efavirenz</p>	<p>Interacción no estudiada</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de ninguno de estos medicamentos.</p>
<p>Fosamprenavir/Saquinavir/Efavirenz</p>	<p>Interacción no estudiada</p>	<p>No se recomienda porque se espera que la exposición a ambos IP se reduzca significativamente.</p>

<p>Indinavir/Efavirenz</p> <p>(800 mg cada 8h/200 mg una vez al día)</p>	<p>Indinavir:</p> <p>AUC ↓ 31% (↓ 8 a ↓ 47) C_{min} : ↓ 40%</p> <p>Se ha observado una reducción similar en la exposición a indinavir al administrar indinavir 1.000 mg cada 8h con efavirenz 600 mg una vez al día.</p> <p>(inducción del CYP3A4)</p> <p>Efavirenz:</p> <p>Interacción farmacocinética clínicamente no significativa</p>	<p>Aunque el significado clínico de la reducción de la concentración de indinavir no se ha establecido, la magnitud de la interacción farmacocinética observada se debe tener en cuenta cuando se seleccione un tratamiento que contenga efavirenz e indinavir.</p>
<p>Indinavir/ritonavir/Efavirenz</p> <p>(800 mg dos veces al día/100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Indinavir:</p> <p>AUC: ↓ 25% (↓ 16 a ↓ 32)^b C_{máx} : ↓ 17% (↓ 6 a ↓ 26)^b C_{mín} : ↓ 50% (↓ 40 a ↓ 59)^b</p> <p>Efavirenz:</p> <p>Interacción farmacocinética clínicamente no significativa.</p> <p>La media geométrica de la C_{mín} de indinavir (0,33 mg/l) cuando se administra con ritonavir y efavirenz es superior a la media histórica de la C_{mín} (0,15 mg/l) cuando indinavir 800 mg c8h se administra en monoterapia. En pacientes infectados por el VIH-1 (n = 6) la farmacocinética de indinavir y efavirenz fueron por lo general comparables a estos datos de voluntarios no infectados.</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de efavirenz cuando se administra junto con indinavir o indinavir/ritonavir. Ver también el apartado de ritonavir a continuación.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir cápsulas blandas o solución oral/Efavirenz</p> <p>Lopinavir/ritonavir comprimidos/ Efavirenz</p> <p>(400/100 mg dos veces al</p>	<p>Reducción significativa de la exposición a lopinavir.</p> <p>Concentraciones de lopinavir:</p> <p>↓30-40%</p> <p>Concentración de lopinavir: similar a</p>	<p>Con efavirenz, se debe considerar un aumento del 33% en las dosis de las cápsulas blandas y la solución oral de lopinavir/ritonavir (4 cápsulas/~6,5 ml dos veces al día en lugar de 3 cápsulas/5 ml dos veces al día). Se debe actuar con precaución puesto que el ajuste de la dosis podría ser insuficiente en algunos pacientes. La dosis de lopinavir/ritonavir comprimidos se debe incrementar a 500/125 mg dos veces al día cuando se administra junto con efavirenz 600 mg una vez</p>

<p> día/600 mg una vez al día) (500/125 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día sin efavirenz</p>	<p>al día. Ver también el apartado de ritonavir más abajo.</p>
<p>Nelfinavir/Efavirenz (750 mg cada 8h/600 mg una vez al día)</p>	<p>Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 a ↑ 34) C_{máx} : ↑ 21% (↑ 10 a ↑ 33) Esta combinación fue por lo general bien tolerada.</p>	<p>No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos</p>
<p>Ritonavir/Efavirenz (500 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Ritonavir: Mañana AUC: ↑ 18% (↑6 a ↑33) Noche AUC: ↔ Mañana C_{máx}: ↑ 24% (↑12 a ↑38) Noche C_{máx}: ↔ Mañana C_{mín}: ↑ 42% (↑9 a ↑86)^b Noche C_{mín}: ↑ 24% (↑3 a ↑50)^b Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑10 a ↑34) C_{máx}: ↑ 14% (↑ 4 a ↑26) C_{mín}: ↑ 25% (↑7 a ↑46)^b (inhibición del metabolismo oxidativo mediado por CYP) Cuando efavirenz se administró con 500 mg o 600 mg de ritonavir dos veces al día, la combinación no se toleró bien (se produjeron, por ejemplo: Mareos, náuseas, parestesia y elevación de las enzimas hepáticas). No están disponibles datos suficientes de tolerabilidad de efavirenz con una dosis baja de ritonavir (100 mg, una o dos veces al día).</p>	<p>Cuando se administre efavirenz con una dosis baja de ritonavir, se debe considerar la posibilidad de un aumento en la incidencia de reacciones adversas asociadas a efavirenz debido a una posible interacción farmacodinámica.</p>

Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	No se ha estudiado esta interacción.	No hay datos disponibles para hacer una recomendación de dosis. Ver también la sección de ritonavir arriba. No se recomienda la utilización de efavirenz con saquinavir como único inhibidor de la proteasa.
Antagonista CCR5		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)	Maraviroc: AUC ₁₂ : ↓45% (↓38 a ↓51) C _{máx} : ↓51% (↓37 a ↓62) No se han medido las concentraciones de efavirenz, no se espera ningún efecto.	Consultar la ficha técnica de los medicamentos que contienen maraviroc.
Inhibidor de la integrasa		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg dosis única/ -)	Raltegravir: AUC: 36% C ₁₂ : ↓21% C _{máx} : ↓36% (inducción UGT1A1)	No es necesario realizar un ajuste de dosis para raltegravir.
INTIANs e ITINNs		
ITIANs/Efavirenz	No se han realizado estudios de interacción específicos con efavirenz e ITIANs distintos de lamivudina, zidovudina y tenofovir disoproxil fumarato. No se esperan interacciones clínicamente significativas puesto que los ITIANs se metabolizan a través de una vía distinta a la de efavirenz y es poco probable que compitan por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos
ITINNs/Efavirenz	No se ha estudiado esta interacción.	No se recomienda la coadministración de efavirenz y otros ITINNs, puesto que la utilización de dos ITINNs no ha demostrado ser beneficiosa en términos de eficacia y seguridad.
Antivirales para la hepatitis C		
Boceprevir/efavirenz (800 mg 3 veces al día/600 mg una	Boceprevir: AUC: ↔ 19%*	Las concentraciones mínimas plasmáticas de boceprevir disminuyeron

vez al día)	C_{max} : ↔ 8% C_{min} ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C_{max} : ↔ 11% (efecto de inducción de CYP3A sobre boceprevir) *0-8 horas Sin efecto (↔) equivale a una disminución en el ratio medio estimada en ≤20% o un aumento en el ratio medio estimado en ≤25%	cuando se administró con efavirenz. No se ha evaluado directamente la consecuencia clínica de esta reducción de las concentraciones mínimas de boceprevir.
Telaprevir/Efavirenz (1.125 mg cada 8 horas/600 mg una vez al día)	Telaprevir (en relación a 750 mg cada 8 horas): AUC: ↓ 18% (↓ 8 a ↓ 27) C_{max} : ↓ 14% (↓ 3 a ↓ 24) C_{min} : ↓ 25% (↓ 14 a ↓ 34) Efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 a ↓ 26) C_{max} : ↓ 24% (↓ 15 a ↓ 32) C_{min} : ↓ 10% (↑ 1 a ↓ 19) (inducción del CYP3A por efavirenz)	Si se coadministran efavirenz y telaprevir, se debe utilizar 1.125 mg de telaprevir cada 8 horas.
Simeprevir / efavirenz (150 mg una vez al día / 600 mg una vez al día)	Simeprevir: AUC: ↓71% (↓ 67 a ↓74) C_{max} : ↓ 51% (↓ 46 a ↓ 56) C_{min} : ↓ 91% (↓ 88 a ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ningún efecto (↔) es igual a una disminución de la estimación de la relación media de ≤20% o aumento de la estimación de la relación media de ≤25% (CYP3A4 inducción enzimática)	La administración concomitante de simeprevir con efavirenz resultó en una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de simeprevir debido a la inducción del CYP3A por efavirenz, lo que puede resultar en la pérdida del efecto terapéutico de simeprevir. No se recomienda la administración conjunta de simeprevir con efavirenz.)

Sofosbuvir/ velpatasvir	↔sofosbuvir ↓velpatasvir ↔efavirenz	La administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir con efavirenz resultó en una reducción (aproximadamente del 50%) de la exposición sistémica del velpatasvir. El mecanismo del efecto sobre velpatasvir es la inducción del CYP3A y del CYP2B6 por efavirenz. No se recomienda la administración conjunta de sofosbuvir/velpatasvir con efavirenz. Para más información, consulte la ficha técnica de sofosbuvir/velpatasvir.
Velpatasvir/ sofosbuvir/ voxilaprevir	↓velpatasvir ↓voxilaprevir	No se recomienda la administración concomitante de velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir con efavirenz, ya que puede disminuir las concentraciones de velpatasvir y voxilaprevir. Para más información consulte la ficha técnica del velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir.
Inhibidor de la proteasa: Elbasvir/grazoprevir	↓elbasvir ↓grazoprevir ↔efavirenz	La administración concomitante de efavirenz con elbasvir/grazoprevir está contraindicada debido a que puede conducir a una pérdida de la respuesta virológica de elbasvir/grazoprevir. Esta pérdida es debida a una disminución significativa de las concentraciones de elbasvir y grazoprevir en plasma causada por la inducción del CYP3A4. Para más información consulte la ficha técnica de elbasvir/grazoprevir

Glecaprevir/pibrentasvir	↓glecaprevir ↓pibrentasvir	La administración concomitante de glecaprevir/pibrentasvir con efavirenz puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir, dando lugar a un efecto terapéutico reducido. No se recomienda la administración conjunta de glecaprevir/pibrentasvir con efavirenz. Para más información consulte la ficha técnica de glecaprevir/pibrentasvir.
--------------------------	-------------------------------	---

Antibióticos

Azitromicina/Efavirenz (600 mg dosis única/400 mg una vez al día)	Interacción farmacocinética clínicamente no significativa	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
Claritromicina/Efavirenz (500 mg cada 12h/400 mg una vez al día)	Claritromicina: AUC: ↓39% (↓30 a ↓46) C _{máx} ↓26% (↓15 a ↓35) Claritromicina 14-hidroximetabolito: AUC: ↑ 34% (↑18 a ↑53) C _{máx} : ↑ 49% (↑32 a ↑69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{máx} : ↑ 11% (↑3 a ↑19) (inducción CYP3A4) En un 46% de voluntarios no infectados que recibieron la combinación efavirenz y claritromicina se produjo erupción.	Se desconoce la importancia clínica de estos cambios en los niveles plasmáticos de claritromicina. Se deben considerar alternativas a claritromicina (p. ej., azitromicina). No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.
Otros antibióticos macrólidos (p.ej., eritromicina)/Efavirenz	No se ha estudiado esta interacción.	No hay datos disponibles para una recomendación de dosis.

Antimicobacterianos

Rifabutina/Efavirenz (300 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Rifabutina: AUC: ↓38% (↓28 a ↓47) C _{máx} : ↓32% (↓15 a ↓46) C _{mín} : ↓45% (↓ 31 a ↓ 56) Efavirenz:	La dosis diaria de rifabutina se debe aumentar un 50% cuando se administra con efavirenz. Debe considerarse duplicar la dosis de rifabutina en regímenes donde rifabutina se administre 2 ó 3 veces por semana en combinación con efavirenz. El efecto
---	--	--

	<p>AUC: ↔</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↔</p> <p>$C_{m\acute{i}n}$: ↓12% (↓24 a ↑1)</p> <p>(inducción CYP3A4)</p>	<p>clínico de este ajuste de dosis no ha sido evaluado adecuadamente. Debe considerarse la tolerabilidad individual y la respuesta virológica cuando se realicen ajustes de dosis (ver sección 5.2).</p>
<p>Rifampicina/Efavirenz</p> <p>(600 mg una vez al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Efavirenz:</p> <p>AUC: ↓26% (↓15 a ↓36)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓20% (↓11 a ↓28)</p> <p>$C_{m\acute{i}n}$: ↓32% (↓15 a ↓46)</p> <p>(inducción CYP3A4 y CYP2B6)</p>	<p>Cuando se esté administrando con rifampicina en pacientes que pesen 50 kg o más, un aumento en la dosis diaria de efavirenz hasta 800 mg puede aportar una exposición similar a una dosis diaria de 600 mg cuando se administra sin rifampicina. El efecto clínico de este ajuste de dosis no se ha evaluado adecuadamente. Se debe considerar la tolerabilidad individual y la respuesta virológica cuando se realicen ajustes de dosis (ver sección 5.2). No es necesario realizar un ajuste de dosis para rifampicina.</p>
<p>Antifúngicos</p>		
<p>Itraconazol/Efavirenz</p> <p>(200 mg cada 12h/600 mg una vez al día)</p>	<p>Itraconazol:</p> <p>AUC: ↓39% (↓21 a ↓53)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓37% (↓20 a ↓51)</p> <p>$C_{m\acute{i}n}$: ↓44% (↓27 a ↓58)</p> <p>(reducción en las concentraciones de itraconazol: Inducción CYP3A4)</p> <p>Hidroxi-itraconazol:</p> <p>AUC: ↓37% (↓14 a ↓55)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓35% (↓12 a ↓52)</p> <p>$C_{m\acute{i}n}$: ↓43% (↓18 a ↓60)</p> <p>Efavirenz:</p> <p>Cambio farmacocinético clínicamente no significativo</p>	<p>Puesto que no se puede hacer una recomendación para itraconazol, se debe considerar un tratamiento antifúngico alternativo.</p>
<p>Posaconazol/Efavirenz</p> <p>--/400 mg una vez al día</p>	<p>Posaconazol:</p> <p>AUC: ↓50%</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓45%</p> <p>(inducción UDP-G)</p>	<p>Se debe evitar el uso concomitante de posaconazol y efavirenz, a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo.</p>
<p>Voriconazol/Efavirenz</p> <p>(200 mg dos veces al día/400 mg una vez al día)</p>	<p>Voriconazol:</p> <p>AUC: ↓77%</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓61%</p>	<p>Cuando se coadministra efavirenz con voriconazol, la dosis de mantenimiento de voriconazol debe aumentarse a 400 mg dos veces al día y la dosis de</p>

	Efavirenz: AUC: ↑44% C _{máx} : ↑38%	efavirenz debe reducirse en un 50%, p. ej. hasta 300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol finalice, se debe reinstaurar la dosis inicial de efavirenz.
Voriconazol/Efavirenz (400 mg dos veces al día/300 mg una vez al día)	Voriconazol: AUC: ↓7% (↓23 a ↑13)* C _{máx} : ↑23% (↓1 a ↑53)* Efavirenz: AUC: ↑17% (↑6 a ↑29)** C _{máx} : ↔** *comparado con 200 mg dos veces al día solo **comparado con 600 mg una vez al día solo (inhibición competitiva del metabolismo oxidativo)	
Fluconazol/Efavirenz (200 mg una vez al día/400 mg una vez al día)	Interacción farmacocinética clínicamente no significativa.	No es necesario realizar un ajuste dosis para ninguno de estos medicamentos.
Ketoconazol y otros imidazoles antifúngicos.	No se ha estudiado esta interacción.	No hay datos disponibles para hacer una recomendación de dosis.
Antimaláricos		
Arteméter/lumefantrina/ Efavirenz (20/120 mg comprimido, 6 dosis de 4 comprimidos durante 3 días/600 mg una vez al día)	Arteméter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihidroartemisinina: AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrina: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (inducción CYP3A4)	Puesto que las concentraciones disminuidas de arteméter, dihidroartemisinina, o lumefantrina pueden resultar en una disminución de la eficacia antimalárica, se recomienda tener precaución cuando se coadministra efavirenz y comprimidos de arteméter/lumefantrina.
Atovacuona e hidrocloreuro de proguanilo /Efavirenz (250/100 mg dosis única/600 mg una vez al día)	Atovacuona: AUC: ↓ 75% (↓ 62 a ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 a ↓ 61) Proguanilo: AUC: ↓ 43% (↓ 7 a ↓ 65) C _{max} : ↔	Siempre que sea posible debe evitarse la administración concomitante de atovacuona/proguanilo con efavirenz.
AGENTES ÁCIDO REDUCTORES		
Antiácidos hidróxido de aluminio-hidróxido de magnesio-simeticona/Efavirenz (30 ml dosis única/400 mg dosis)	Ni los antiácidos hidróxido de aluminio/magnesio ni famotidina alteraron la absorción de efavirenz.	No es de esperar que la coadministración de efavirenz con medicamentos que alteran el pH gástrico afecte a la absorción de efavirenz.

única) Famotidina/Efavirenz (40 mg dosis única/400 mg dosis única)		
ANSIOLÍTICOS		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg dosis única/600 mg una vez al día).	Lorazepam: AUC: ↑7% (↑1 a ↑14) C _{máx} : ↑16% (↑2 a ↑32) Estos cambios no se consideran clínicamente significativos.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
ANTICOAGULANTES		
Warfarina/Efavirenz Acenocumarol/Efavirenz	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas y los efectos de warfarina o Acenocumarol están potencialmente aumentados o disminuidos por efavirenz.	Se puede requerir realizar un ajuste de dosis de warfarina o acenocumarol.
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina/Efavirenz (400 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Carbamazepina: AUC: ↓27% (↓20 a ↓33) C _{máx} : ↓20% (↓15 a ↓24) C _{mín} : ↓35% (↓24 a ↓44) Efavirenz: AUC: ↓36% (↓32 a ↓40) C _{máx} : ↓21% (↓15 a ↓26) C _{mín} : ↓47% (↓41 a ↓53) (reducción en las concentraciones de carbamazepina: Inducción CYP3A4; reducción en las concentraciones de efavirenz: Inducción de CYP3A4 y CYP2B6). El AUC, la C _{máx} y C _{mín} del metabolito activo, epóxido de carbamazepina en el estado estacionario permaneció sin cambios. No se ha estudiado la coadministración de dosis más elevadas de efavirenz o carbamazepina.	No puede hacerse una recomendación de dosis. Se debe considerar el tratamiento con otro anticonvulsivante alternativo. Los niveles plasmáticos de carbamazepina se deben monitorizar periódicamente.
Fenitoína, fenobarbital y otros anticonvulsivantes que son sustratos	Esta interacción no se ha estudiado. Es posible que se	Deben monitorizarse de forma periódica los niveles de anticonvulsivantes

de isoenzimas CYP450	produzca un aumento o reducción de las concentraciones plasmáticas de fenitoína, fenobarbital y otros anticonvulsivantes que son sustratos de isoenzimas CYP450 cuando se coadministran con efavirenz.	cuando se coadministra efavirenz con anticonvulsivantes que son sustratos de isoenzimas CYP450.
Ácido valproico/Efavirenz (250 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)	El efecto sobre la farmacocinética de efavirenz no es clínicamente significativo. Los datos limitados sugieren que no existe un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética del ácido valproico.	No es necesario realizar un ajuste de la dosis para efavirenz. Los pacientes deben monitorizarse para el control de las convulsiones.
Vigabatrina/Efavirenz Gabapentina/Efavirenz	Esta interacción no se ha estudiado. No se esperan interacciones clínicamente significativas, puesto que vigabatrina y gabapentina se eliminan exclusivamente de forma inalterada por la orina y es improbable que compitan por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación usadas por efavirenz.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
ANTIDEPRESIVOS		
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)		
Sertralina/Efavirenz (50 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Sertralina: AUC: ↓39% (↓27 a ↓50) C _{máx} : ↓29% (↓15 a ↓40) C _{mín} : ↓46% (↓31 a ↓58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{máx} : ↑11% (↑6 a ↑16) C _{mín} : ↔ (inducción de CYP3A4)	Los aumentos de la dosis de sertralina se deben realizar en función de la respuesta clínica. No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.
Paroxetina/Efavirenz (20 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Interacción farmacocinética clínicamente no significativa.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
Fluoxetina/Efavirenz	Esta interacción no se ha estudiado. Puesto que fluoxetina presenta un perfil metabólico similar a paroxetina, p. ej. un efecto inhibidor de CYP2D6	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.

	potente, cabe esperar con que fluoxetina tampoco presente interacciones.	
INHIBIDOR DE LA RECAPTACIÓN DE DOPAMINA Y NORADRENALINA		
Bupropion/Efavirenz [150 mg dosis única (liberación prolongada)/600 mg una vez al día]	<p>Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 a ↓ 62) C_{max}: ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 47)</p> <p>Hidroxi-bupropion: AUC: ↔ C_{max} : ↑50% (↑20 a ↑ 80) (inducción CYP2B6)</p>	Los aumentos de la dosis de bupropion deben realizarse en función de la respuesta clínica, pero no debe excederse la dosis máxima recomendada de bupropion. No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.
ANTI-HISTAMÍNICOS		
Cetirizina/Efavirenz (10 mg dosis única/600 mg una vez al día)	<p>Cetirizina: AUC: ↔ C_{max}: ↓24% (↓18 a ↓30) Estos cambios no se consideran clínicamente significativos.</p> <p>Efavirenz: Interacción farmacocinética clínicamente no significativa.</p>	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos
AGENTES CARDIOVASCULARES		
Bloqueantes de los canales de calcio		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	<p>Diltiazem: AUC: ↓69% (↓55 a ↓79) C_{max}: ↓60% (↓50 a ↓68) C_{min}: ↓63% (↓44 a ↓ 75)</p> <p>Desacetil diltiazem: AUC: ↓75% (↓59 a ↓84) C_{max}: ↓64% (↓57 a ↓69) C_{min}: ↓62% (↓44 a ↓ 75)</p> <p>N-monodesmetil diltiazem: AUC: ↓37% (↓17 a ↓52) C_{max}: ↓28% (↓7 a ↓44) C_{min}: ↓37% (↓17 a ↓ 52)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑11% (↑5 a ↑18) C_{max}: ↑16% (↑6 a ↑26) C_{min}: ↑13% (↑1 a ↑26) (inducción CYP3A4) El aumento de los parámetros farmacocinéticos de efavirenz no se considera clínicamente</p>	Los ajustes de dosis de diltiazem se deben realizar en función de la respuesta clínica (consultar la ficha técnica de diltiazem). No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.

	significativo.	
Verapamilo, felodipino, nifedipino y nicardipino	Interacción no estudiada. Cuando se coadministra efavirenz con un bloqueante de los canales de calcio que sea un sustrato de la enzima CYP3A4, hay una posible reducción de las concentraciones plasmáticas de los bloqueantes de los canales de calcio.	Los ajustes de dosis para los bloqueantes de los canales de calcio se deben realizar en función de la respuesta clínica (consultar la ficha técnica de los bloqueantes de los canales de calcio).
MEDICAMENTOS HIPOLIPEMIANTES		
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa		
Atorvastatina/Efavirenz (10 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Atorvastatina: AUC: ↓43% (↓34 a ↓50) C _{máx} : ↓12% (↓1 a ↓26) 2-hidroxi-atorvastatina: AUC: ↓35% (↓13 a ↓40) C _{máx} : ↓13% (↓0 a ↓23) 4-hidroxi-atorvastatina: AUC: ↓4% (↓0 a ↓31) C _{máx} : ↓47% (↓9 a ↓51) Total inhibidores HMG-CoA reductasa activa: AUC: ↓34% (↓21 a ↓41) C _{máx} : ↓20% (↓2 a ↓26)	Los niveles de colesterol se deben monitorizar periódicamente. Puede que sea necesario realizar un ajuste de la dosis de atorvastatina (consultar la ficha técnica de atorvastatina). No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.
Pravastatina/Efavirenz (40 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Pravastatina: AUC: ↓40% (↓26 a ↓57) C _{máx} : ↓18% (↓59 a ↑12)	Los niveles de colesterol deben monitorizarse periódicamente. Puede que sea necesario realizar un ajuste de la dosis de pravastatina (consultar la ficha técnica de pravastatina). No es necesario un ajuste de dosis para efavirenz.
Simvastatina/Efavirenz (40 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Simvastatina: AUC: ↓69 % (↓62 a ↓73) C _{máx} : ↓76% (↓ 63 a ↓ 79) Simvastatina ácido: AUC: ↓58% (↓39 a ↓68) C _{máx} : ↓51% (↓32 a ↓58) Total inhibidores de la HMG-CoA reductasa activa: AUC: ↓60 % (↓52 a ↓68)	Los niveles de colesterol se deben monitorizar periódicamente. Puede que sea necesario realizar un ajuste la dosis de simvastatina (consultar la ficha técnica de simvastatina). No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.

	<p>$C_{\text{máx}}$: ↓62% (↓55 a ↓78) (inducción CYP3A4) La coadministración de atorvastatina, pravastatina, o simvastatina con efavirenz no afectó a los valores de AUC o $C_{\text{máx}}$ de efavirenz.</p>	
Rosuvastatina/Efavirenz	<p>Interacción no estudiada. Rosuvastatina se excreta en gran medida inalterada por vía fecal, por lo tanto no se espera interacción con efavirenz.</p>	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		
<p>Vía oral: Etinilestradiol + Norgestimato/ Efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg una vez al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Etinilestradiol: AUC: ↔ $C_{\text{máx}}$: ↔ C_{min}: ↓8% (↑14 a ↓25)</p> <p>Norelgestromina (metabolito activo): AUC: ↓64% (↓62% a ↓67%) $C_{\text{máx}}$: ↓46 % (↓39% a ↓52%) C_{min}: ↓82 % (↓79% a ↓85%)</p> <p>Levonorgestrel (metabolito activo): AUC: ↓83 % (↓79% a ↓87%) $C_{\text{máx}}$: ↓80% (↓77 a ↓83) C_{min}: ↓86% (↓80 a ↓90) (inducción del metabolismo) Efavirenz: Interacción clínicamente no significativa. Se desconoce la importancia clínica de estos efectos.</p>	Se debe utilizar un método de barrera fiable, además de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.6).
<p>Inyectable: Acetato de depomedroxiprogesterona (DMPA)/Efavirenz (150 mg IM dosis única de DMPA)</p>	<p>En un estudio de interacción farmacológica de 3 meses, no se observaron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de MPA entre los pacientes que recibieron un tratamiento antirretroviral que contenía efavirenz y los pacientes que no recibieron tratamiento antirretroviral. Otros investigadores obtuvieron resultados similares, aunque los niveles plasmáticos de</p>	Debido a la información disponible limitada, se debe utilizar un método de barrera fiable, además de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.6).

	MPA fueron más variables en el segundo estudio. En ambos estudios, los niveles plasmáticos de progesterona para aquellos pacientes que recibieron efavirenz y DMPA se mantuvieron bajos, resultado compatible con la supresión de la ovulación.	
Implante: Etonogestrel/Efavirenz	Podría esperarse un descenso en la exposición de etonogestrel (inducción del CYP3A4). Ocasionalmente se han notificado comunicaciones posteriores a la comercialización de fracaso de la anticoncepción con etonogestrel en pacientes expuestos a efavirenz.	Se debe utilizar un método de barrera fiable, además de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.6).
INMUNOSUPRESORES		
Inmunosupresores metabolizados por el CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, tacrolimus o sirolimus)/Efavirenz	Interacción no estudiada. Se podría esperar un descenso en la exposición del inmunosupresor (inducción del CYP3A4). No es de esperar que estos inmunosupresores afecten la exposición de efavirenz.	Se puede requerir un ajuste de dosis para los inmunosupresores. Se recomienda monitorizar las concentraciones de inmunosupresores como mínimo hasta 2 semanas (hasta que se alcance una concentración estable) cuando se empieza o termina un tratamiento con efavirenz.
OPIÁCEOS		
Metadona/Efavirenz (mantenimiento estable, 35-100 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Metadona: AUC: ↓52% (↓33 a ↓66) C _{máx} : ↓45% (↓25 a ↓59) (inducción CYP3A4) En un estudio en pacientes infectados por VIH usuarios de drogas por vía parenteral,, la coadministración de efavirenz con metadona produjo un descenso en los niveles plasmáticos de metadona y síndrome de abstinencia a opiáceos. La dosis de metadona se incrementó una media del 22% para aliviar los síntomas del síndrome de abstinencia.	Se debe evitar la administración concomitante con efavirenz debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc (ver sección 4.3)..

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

^a -intervalos de confianza del 90% a menos que se indique lo contrario.

^b -intervalos de confianza del 95%.

Otras interacciones: efavirenz no se fija a los receptores de cannabinoides. Se han notificado resultados falsos positivos de la prueba del cannabis en orina con algunos métodos de análisis en pacientes no infectados e infectados por VIH que recibieron efavirenz. En estos casos se recomienda una prueba confirmatoria por un método más específico como cromatografía de gases/espectrometría de masas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil:

Ver más abajo y la sección 5.3. Efavirenz no se debe utilizar durante el embarazo, a menos que la situación clínica del paciente requiera dicho tratamiento. Las mujeres en edad fértil se deben someter 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 (p. ej., anticonceptivos orales u otros anticonceptivos hormonales, ver sección 4.5). Debido a la larga vida media de efavirenz, se recomienda utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante 12 semanas después de finalizar el tratamiento con efavirenz.

Embarazo:

Ha habido siete notificaciones retrospectivas de hallazgos relacionados con defectos del tubo neural, incluyendo meningocele, todos en madres expuestas a regímenes conteniendo efavirenz (excluyendo cualquier comprimido que contiene la combinación a dosis fija de efavirenz) en el primer trimestre.

Se han notificado dos casos adicionales (1 prospectivo y 1 retrospectivo) incluyendo acontecimientos relacionados con defectos del tubo neural con 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 los tubos neurales), este riesgo potencial afectaría a mujeres expuestas a efavirenz durante el primer trimestre del 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 (ver sección 5.3).

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. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con efavirenz. Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia a fin de evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad:

El efecto de efavirenz sobre la fertilidad de ratas macho o hembra solo se ha evaluado a dosis que alcanzaron exposiciones sistémicas a los medicamentos equivalentes o por debajo de las alcanzadas en humanos a las dosis de efavirenz recomendadas. En estos estudios, efavirenz no afectó al apareamiento ni a la fertilidad de ratas macho o hembra (dosis hasta 100 mg/kg/bid) y no afectó al esperma ni a las crías de las ratas macho tratadas (dosis hasta 200 mg/bid). El rendimiento reproductivo de las crías nacidas de ratas hembra tratadas con efavirenz no se vio afectado.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Efavirenz se ha estudiado en más de 9.000 pacientes. En un subgrupo de 1.008 pacientes adultos que recibieron 600 mg diarios de efavirenz en combinación con IPs y/o ITIANs en ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, consideradas como mínimo de gravedad moderada, notificadas en al menos el 5% de los pacientes fueron erupción cutánea (11,6%), mareos (8,5%), náuseas (8,0%), cefalea (5,7%) fatiga (5,5%). Las reacciones adversas más relevantes asociadas a efavirenz son erupción y síntomas del sistema nervioso. Los síntomas del sistema nervioso habitualmente comienzan inmediatamente después del inicio del tratamiento y, por lo general, se resuelven tras las primeras 2-4 semanas. En pacientes tratados con efavirenz se han notificado reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme; reacciones adversas psiquiátricas como depresión grave, muerte por suicidio y comportamiento tipo psicótico; y convulsiones. La administración de efavirenz con alimentos puede incrementar la exposición a efavirenz y conllevar un aumento en la frecuencia de las reacciones adversas (ver sección 4.4).

El perfil de seguridad a largo plazo de tratamientos que contenían efavirenz se evaluó en un ensayo clínico controlado (006) en el que los pacientes recibieron efavirenz + zidovudina + lamivudina (n = 412, mediana de la duración 180 semanas), efavirenz + indinavir (n = 415, mediana de la duración 102 semanas), o indinavir + zidovudina + lamivudina (n = 401, mediana de la duración 76 semanas). En este estudio, no se relacionó la administración de efavirenz a largo plazo con la aparición de ningún problema nuevo de seguridad.

Listado tabulado de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas graves o moderadas consideradas como al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento (según la asignación de los investigadores) que se notificaron en los ensayos clínicos en los que se administró efavirenz a las dosis recomendadas como parte de un tratamiento combinado (n = 1.008). Asimismo, se enumeran en cursiva las reacciones adversas observadas en la post-comercialización en asociación a tratamientos antirretrovirales conteniendo efavirenz. La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando el siguiente convenio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipertrigliceridemia*
Poco frecuentes	Hipercolesterolemia*
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Sueños extraños, ansiedad, depresión e insomnio*
Poco frecuentes	Inestabilidad emocional, agresividad, estado de confusión, euforia, alucinaciones, manía, paranoia, <i>psicosis</i> †, intentos de suicidio e ideas suicidas* catatonia*
Raras	Delirios‡, neurosis‡, suicidio‡*
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	<i>Alteraciones de la coordinación cerebelar y del equilibrio</i> †, trastornos de la concentración (3,6%), mareos(8,5%), cefalea (5,7%), somnolencia (2,0%)*
Poco frecuentes	Agitación, amnesia, ataxia, coordinación alterada, convulsiones, pensamientos anormales*, <i>temblor</i> †
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	<i>Tinnitus</i> †, vértigo
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Rubor†
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos
Poco frecuentes	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	aumento de aspartato aminotransferasa (AST)*, aumento de alanina aminotransferasa (ALT)*, aumento de gamma-glutamilttransferasa (GGT)*
Raras	Fallo hepático ‡, *
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción cutánea (11,6%)*
Frecuentes	Prurito
Poco frecuentes	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson*
Raras	<i>Dermatitis fotoalérgica</i> †
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga

*, †, ‡ Ver sección a continuación. *Descripción de reacciones adversas seleccionadas para más detalle..*

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Información relativa a la vigilancia postcomercialización

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

‡ Estas reacciones adversas se identificaron mediante la vigilancia postcomercialización pero no se notificaron como efectos relacionados con efavirenz en pacientes tratados con efavirenz en 16 ensayos clínicos. La categoría de frecuencia "rara" se definió de acuerdo a la Guideline SmPC (rev. 2, Sept 2009) en base a un límite superior estimado del 95% del intervalo de confianza para 0 eventos dado el número de pacientes tratados con efavirenz en estos ensayos clínicos (n = 3.969).

Erupción cutánea:

En los ensayos clínicos, el 26% de los pacientes tratados con 600 mg de efavirenz experimentó erupción cutánea frente al 17% de los pacientes tratados en los grupos control. La erupción cutánea se consideró relacionada con el tratamiento en un 18% de los pacientes tratados con efavirenz. Se produjo erupción grave se dieron en menos del 1% de los pacientes tratados con efavirenz y el 1,7% de los pacientes abandonó el tratamiento debido a la erupción. La incidencia de eritema multiforme o síndrome de Stevens-Johnson fue aproximadamente del 0,1%.

Normalmente las erupciones consisten en erupciones cutáneas maculopapulares de leves a moderadas que ocurren durante las dos primeras semanas siguientes al inicio del tratamiento con efavirenz. En la mayoría de los pacientes la erupción se resolvió durante el tratamiento continuado con efavirenz en el transcurso de un mes. El tratamiento con efavirenz se puede reiniciar en aquellos pacientes en los que se suspendió el tratamiento a causa de la erupción. Se recomienda el uso de los antihistamínicos y/o corticosteroides adecuados al reiniciar el tratamiento con efavirenz.

La experiencia con efavirenz en pacientes en los que se haya suspendido el tratamiento con otros agentes antirretrovirales de la clase ITINN es limitada. Las tasas notificadas de erupciones cutáneas recurrentes tras un cambio desde un tratamiento con nevirapina a un tratamiento con efavirenz, principalmente basado en datos de una cohorte retrospectiva de la literatura publicada, varían en un rango del 13% al 18%, comparable a la tasa observada en pacientes tratados con efavirenz en estudios clínicos (ver sección 4.4).

Síntomas psiquiátricos :

Se han notificado reacciones adversas psiquiátricas graves en pacientes tratados con efavirenz. En ensayos clínicos controlados, las frecuencias de acontecimientos psiquiátricos graves fueron las siguientes:

	Tratamiento con efavirenz (n = 1.008)	Tratamiento control (n = 635)
-depresión grave	1,6%	0,6%
-ideas suicidas	0,6%	0,3%
- intentos de suicidio fallidos	0,4%	0 %
-comportamiento agresivo	0,4%	0,3%
-reacciones paranoides	0,4%	0,3%
- reacciones maníacas	0,1%	0%

Los pacientes con historial de trastornos psiquiátricos tienen un mayor riesgo de reacciones adversas psiquiátricas graves, con frecuencias que varían en un rango de 0,3% para reacciones maníacas, a un 2,0% tanto para depresión grave como para ideas suicidas. Ha habido también notificaciones post comercialización de muerte por suicidio, delirios y comportamiento de tipo psicótico.

Trastornos del sistema nervioso:

En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas notificadas frecuentemente fueron, entre otras, mareos, insomnio, somnolencia, falta de concentración y sueños extraños. El 19% de los pacientes experimentaron síntomas del sistema nervioso con una intensidad de moderada a grave (grave 2%) en comparación con el 9% (grave 1%) de los pacientes del grupo control. En los ensayos clínicos el 2% de los pacientes tratados con efavirenz interrumpió el tratamiento debido a estos síntomas.

Los síntomas del sistema nervioso normalmente se manifiestan durante el primer o segundo día de tratamiento y, por lo general, se resuelven tras las primeras 2-4 semanas. En un ensayo con voluntarios no infectados, un síntoma del sistema nervioso representativo tuvo una mediana de tiempo hasta el inicio de 1 hora tras la administración y una mediana de duración de 3 horas. Los síntomas del sistema nervioso pueden aparecer con mayor frecuencia cuando efavirenz se administra junto con los alimentos, posiblemente debido a un aumento de los niveles plasmáticos de efavirenz (ver sección 5.2). La administración de este medicamento a la hora de acostarse parece mejorar la tolerancia a estos síntomas y

es recomendable durante las primeras semanas de tratamiento y en aquellos pacientes que sigan experimentando estos síntomas (ver sección 4.2): No se ha demostrado que una reducción de la dosis o una división de la dosis diaria proporcione algún beneficio.

El análisis de los datos a largo plazo mostró que a partir de 24 semanas de tratamiento la incidencia de síntomas del sistema nervioso de nueva aparición entre los pacientes tratados con efavirenz era, por lo general, similar a la obtenida en el grupo de control.

Fallo hepático:

Algunas de las notificaciones de fallo hepático post-comercialización, incluyendo casos en pacientes que no tenían enfermedad hepática preexistente ni otros factores de riesgo identificables se caracterizaron por un curso fulminante, que en algunos casos progresó a trasplante o muerte.

Síndrome de Reactivación Inmune :

En los pacientes infectados por VIH que presenten una deficiencia inmune grave en el momento del inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC) puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Osteonecrosis:

Se han notificado casos de osteonecrosis especialmente en pacientes con factores de riesgo reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Alteraciones en pruebas de laboratorio:

Enzimas hepáticas: se han observado aumentos de AST y ALT de más de cinco veces el límite superior del rango normal (LSN) en el 3% de los 1.008 pacientes tratados con 600 mg de efavirenz (5% - 8% tras el tratamiento a largo plazo en el estudio 006): Se observaron elevaciones similares en pacientes tratados con regímenes de control (5% después del tratamiento a largo plazo). Se detectaron elevaciones de GGT de más de cinco veces el LSN en el 4% de los pacientes tratados con 600 mg de efavirenz y el 1,5% - 2% de los tratados con regímenes de control (7% de pacientes tratados con efavirenz y 3% de pacientes tratados con regímenes de control después del tratamiento a largo plazo). Las elevaciones aisladas de GGT en pacientes que recibieron efavirenz pueden reflejar inducción enzimática. En el estudio a largo plazo (006), un 1% de los pacientes de cada brazo interrumpieron el tratamiento debido a alteraciones hepáticas o del sistema biliar.

Amilasa: en el subgrupo del ensayo clínico de 1.008 pacientes, se observaron elevaciones asintomáticas de los niveles séricos de amilasa de más de 1,5 veces el límite superior del rango normal en el 10% de los pacientes que recibieron efavirenz y en 6% de los pacientes tratados con los regímenes de control. Se desconoce la relevancia clínica del aumento asintomático de los niveles séricos de amilasa.

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Las reacciones adversas en niños fueron generalmente similares a las observadas en los pacientes adultos. La erupción cutánea se observó con mayor frecuencia en niños (59 de 182 (32%) tratados con efavirenz) y fue más frecuentemente de mayor intensidad que en los adultos (se notificaron casos de erupción cutánea grave en 6 de 182 (3,3%) de los niños). Antes de iniciar el tratamiento con efavirenz en niños, deberá considerarse la administración de un tratamiento profiláctico con los antihistamínicos apropiados.

Otras poblaciones especiales

Enzimas hepáticas en pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis C o B : En los datos del estudio 006 a largo plazo, 137 pacientes tratados con efavirenz (mediana de duración del tratamiento 68 semanas) y 84 en el brazo control (mediana de la duración del tratamiento 56 semanas) fueron seropositivos a la exploración para hepatitis B (antígeno de superficie positivo) y/o hepatitis C (anticuerpos frente a hepatitis C positivo). Entre los pacientes coinfectados del estudio 006, se observaron elevaciones de AST de más de cinco veces el límite superior del rango normal en un 13% de los pacientes que recibieron efavirenz y el 7% de los del grupo control, y elevaciones de ALT de más de cinco veces el LSN en un 20% y un 7%, respectivamente. Entre los pacientes coinfectados, el 3% de los tratados con efavirenz y el 2% del grupo control abandonaron el estudio a causa de alteraciones hepáticas (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación: Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

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

El tratamiento de la sobredosis por efavirenz debe consistir en medidas de apoyo generales, como la monitorización de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. Se puede administrar carbón activo para facilitar la eliminación del efavirenz no absorbido. No existe ningún antídoto específico para el tratamiento de la sobredosis con efavirenz. Como efavirenz se une en una elevada proporción a proteínas, es improbable que la diálisis elimine cantidades significativas del medicamento de la sangre.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Código ATC: J05AG03

Mecanismo de acción:

Efavirenz es un ITINN de VIH-1. Efavirenz es un inhibidor no competitivo de la transcriptasa inversa (TR) del VIH-1 y no inhibe significativamente la RT del VIH-2 ni las polimerasas de ADN celular (α , β , γ o δ).

Electrofisiología cardíaca

Se ha evaluado el efecto de efavirenz sobre el intervalo QTc en un estudio de 3 grupos QT cruzados abierto, controlado con principio activo y con placebo y de 3 períodos de secuencia única fija en 58 voluntarios sanos enriquecidos con polimorfismos de la CYP2B6. Tras la administración de una dosis diaria de 600 mg de efavirenz durante 14 días, la media de la C_{max} observado en los sujetos con el genotipo *6/*6 del CYP2B6 fue 2,25 veces la media de la C_{max} observado en los sujetos con el genotipo *1/*1 de la CYP2B6. Se observó una relación positiva entre la concentración de efavirenz y la prolongación del QTc. En base a la relación entre concentración e intervalo QTc, la media de la prolongación del intervalo QTc y el límite superior de confianza al 90% son 8,7 ms y 11,3 ms en los sujetos con el genotipo *6/*6 del CYP2B6 tras la administración de 600 mg al día de efavirenz durante 14 días (ver sección 4.5).

Actividad antivírica:

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

Resistencias:

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

Durante los ensayos clínicos de efavirenz en combinación con indinavir o zidovudina + lamivudina, K103N fue la sustitución de la TR observada con mayor frecuencia en aislados virales de pacientes que experimentaron un efecto rebote significativo en la carga viral. Esta mutación se detectó en el 90% de los pacientes que recibieron efavirenz y que presentaron fracaso virológico. También se observaron sustituciones en las posiciones 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 o 225 de la TR, pero con menores frecuencias y a menudo solo en combinación con K103N. El patrón de las sustituciones de aminoácidos en la TR asociado a la resistencia a efavirenz fue independiente del resto de los medicamentos antivirales utilizados en combinación con efavirenz.

Resistencia cruzada:

En cultivos celulares, los perfiles de resistencia cruzada para efavirenz, nevirapina y delavirdina mostraron que la sustitución de K103N confiere pérdida de sensibilidad frente a los tres ITINNs. Dos de los tres aislados clínicos resistentes a delavirdina examinados presentaban resistencia cruzada a efavirenz y contenían la sustitución K103N.

Un tercer aislado que contenía una sustitución en la posición 236 de la TR no presentó resistencia cruzada a efavirenz.

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

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

Eficacia clínica:

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

Dos ensayos controlados (006 y ACTG 364) de aproximadamente un año de duración en los que se administró efavirenz en combinación con ITIANs y/o IP han mostrado una reducción de la carga viral por debajo del límite de cuantificación del ensayo y un aumento de los linfocitos CD4 en pacientes infectados por VIH, tanto naive para el tratamiento antirretroviral, como tratados previamente con ITIANs. En el

ensayo 020 se observó una actividad similar en pacientes tratados previamente con ITIANs durante 24 semanas. En estos estudios, la dosis administrada de efavirenz fue de 600 mg una vez al día; y la de indinavir de 1.000 mg cada 8 horas cuando se empleaba con efavirenz y de 800 mg cada 8 horas cuando se empleaba en monoterapia. La dosis administrada de nelfinavir fue de 750 mg tres veces al día. En cada uno de estos ensayos se emplearon las dosis normales de ITIANs administradas cada 12 horas.

El *ensayo 006* fue un estudio abierto y randomizado en el que se compararon las combinaciones efavirenz + zidovudina + lamivudina vs efavirenz + indinavir con indinavir + zidovudina + lamivudina en 1.266 pacientes que no debían haber recibido tratamiento previo con efavirenz, lamivudina, ITINN ni IP en el momento de la inclusión en el estudio. La media basal del recuento de linfocitos CD4 fue de 341 células/mm³ y la media basal del nivel VIH-ARN fue de 60.250 copias/ml. Los resultados de eficacia del ensayo 006 en un subgrupo de 614 pacientes que participaron durante un mínimo de 48 semanas se presentan en la Tabla 2. En el análisis del porcentaje de respuesta (el que no completó es igual a fracaso [NC =F]), a los pacientes que interrumpieron el estudio de forma prematura por cualquier motivo, o para los que no se disponía de medidas de VIH-ARN, que iban precedidas o seguidas de determinaciones por encima del límite de cuantificación de la prueba, se les asignó un valor de VIH-ARN superior a 50 o por encima de 400 copias/ml en los puntos de tiempo no medidos.

Tabla 2 Resultados de eficacia del ensayo 006

	Tasas de pacientes con Respuesta (NC = Fallo) VIH-ARN en plasma			Cambio medio del recuento basal de linfocitos CD4 células / mm ³ (E.E.M.) ^c
	n	< 400 copias/ml (95% IC ^b)	< 50 copias/ml (95% IC ^b)	
Régimen tratamiento ^d	n	48 semanas	48 semanas	48 semanas
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12,3)

^a NC = F, no completó = fracaso.

^b IC, intervalo de confianza.

^c E.E.M., error estándar de la media

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

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

Los resultados de la eficacia de los ensayos ACTG 364 y 020 se presentan en la Tabla 3. En el estudio ACTG 364 se incluyeron 196 pacientes que habían sido tratados previamente con ITIANs pero no con IP ni

ITINNs. En el estudio 020 se incluyeron 327 pacientes que habían sido tratados con ITIANs pero no con IP ni INNTI. Los investigadores pudieron cambiar el tratamiento con INTI de los pacientes, una vez incluidos en el estudio. Las tasas de respuesta fueron superiores en los pacientes a los que se les cambió el tratamiento ITIANs.

Tabla 3: Resultados de eficacia de los estudios ACTG 364 y 020

Número del ensayo/ Regímenes de tratamiento ^b	n	Tasas de pacientes con respuesta (NC = F ^a) ARN del VIH en plasma				Cambio medio del recuento basal de linfocitos CD4	
		%	(95% IC ^c)	%	(95% IC)	células/mm ³	(E.E.M. ^d)
Ensayo ACTG 364 48 semanas		< 500 copias/ml		< 50 copias/ml			
EFV + NFV + RTI	65	70	(59, 82)	-	-	107	(17,9)
EFV + NRTI	65	58	(46, 70)	-	-	114	(21,0)
NFV + NRTI	66	30	(19, 42)			94	(13,6)
Ensayo 020 24 semanas		< 400 copias/ml		< 50 copias/ml			
EFV + IDV + NRTI	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTI	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^a NC = F, no completó = fracaso.

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

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

^d E.E.M., error estándar de la media

--- No realizado.

Población pediátrica:

El estudio AI266922 fue un estudio abierto para evaluar la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad, y actividad antiviral de efavirenz en combinación con didanosina y emtricitabina en pacientes pediátricos naïve o previamente tratados con antirretrovirales. Se trataron con efavirenz 37 pacientes de 3 meses a 6 años de edad (mediana 0,7 años). En el punto basal, la mediana del ARN del VIH-1 plasmático fue de 5,88 log₁₀ copias/ml, la mediana del recuento de células CD4+ fue de 1144 células/mm³, y la mediana del porcentaje de CD4+ fue del 25%. La mediana del tiempo en tratamiento con la terapia de estudio fue de 132 semanas; el 27% de los pacientes pararon el tratamiento antes de la semana 48. Utilizando un análisis

por Intención de Tratar (en sus siglas inglesas ITT), las proporciones globales de los pacientes con ARN del VIH-1 <400 copias/ml y <50 copias/ml en la semana 48 fueron del 57% (21/37) y del 46% (17/37), respectivamente. La mediana del incremento desde el valor basal en el recuento de CD4+ a las 48 semanas de tratamiento fue de 215 células/mm³ y la mediana del incremento en el porcentaje CD4+ fue del 6%.

El estudio PACTG 1021 fue un estudio abierto para evaluar la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad, y actividad antiviral de efavirenz en combinación con didanosina y emtricitabina en pacientes pediátricos naive a la terapia antirretroviral. Cuarenta y tres pacientes de entre 3 meses y 21 años de edad (mediana de 9,6 años) fueron tratados con efavirenz. En el punto basal, la mediana del ARN del VIH-1 plasmático fue de 4,8 log₁₀ copias/ml, la mediana del recuento de células CD4+ fue de 367 células/mm³, y la mediana del porcentaje de CD4+ fue del 18%. La mediana del tiempo en tratamiento con la terapia de estudio fue de 181 semanas; el 16% de los pacientes pararon el tratamiento antes de la semana 48. Utilizando un análisis por ITT, las proporciones globales de pacientes con ARN del VIH-1 <400 copias/ml y <50 copias/ml en la semana 48 fueron del 77% (33/43) y 70% (30/43), respectivamente. La mediana del incremento desde el valor basal en el recuento de CD4+ a las 48 semanas de tratamiento fue de 238 células/mm³ y la mediana del incremento en el porcentaje de CD4+ fue del 13%.

El estudio PACTG 382 fue un estudio abierto para evaluar la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad, y actividad antiviral de efavirenz en combinación con nelfinavir y un ITIAN en pacientes pediátricos naive o previamente tratados con ITIANs. Ciento dos pacientes de entre 3 meses y 16 años de edad (mediana 5,7 años) fueron tratados con efavirenz. Ochenta y siete por ciento de los pacientes habían recibido terapia antirretroviral previa. En el punto basal, la mediana del ARN del VIH-1 plasmático fue de 4,57 log₁₀ copias/ml, la mediana del recuento de células CD4+ fue de 755 células/mm³, y la mediana del porcentaje de CD4+ fue del 30%. La mediana del tiempo en tratamiento con la terapia de estudio fue de 118 semanas; el 25% de los pacientes pararon el tratamiento antes de la semana 48. Utilizando un análisis por ITT, la proporción global de pacientes con ARN del VIH-1 <400 copias/ml y <50 copias/ml en la semana 48 fue del 57% (58/102) y 43% (44/102), respectivamente. La mediana del incremento desde el valor basal en el recuento de CD4+ a las 48 semanas de tratamiento fue de 128 células/mm³ y el aumento mediano en el porcentaje de CD4+ fue del 5%.

Dos ensayos controlados (006 y ACTG 364) de aproximadamente un año de duración en los que se administró efavirenz en combinación con ITIANs y/o IP han mostrado una reducción de la carga viral por debajo del límite de cuantificación del ensayo y un aumento de los linfocitos CD4 en pacientes infectados por VIH, tanto naive para el tratamiento antirretroviral, como tratados previamente con ITIANs. En el ensayo 020 se observó una actividad similar en pacientes tratados previamente con ITIANs durante 24 semanas. En estos estudios, la dosis administrada de efavirenz fue de 600 mg una vez al día; y la de indinavir de 1.000 mg cada 8 horas cuando se empleaba con efavirenz y de 800 mg cada 8 horas cuando se empleaba en monoterapia. La dosis administrada de nelfinavir fue de 750 mg tres veces al día. En cada uno de estos ensayos se emplearon las dosis normales de ITIANs administradas cada 12 horas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Se alcanzaron unas concentraciones plasmáticas pico de efavirenz de 1,6 a 9,1 μM a las 5 horas 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 cambió tras la administración de dosis múltiples y las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzaron a los 6 – 7 días.

En pacientes infectados por el VIH, los valores medios de la $C_{\text{máx}}$, la $C_{\text{mín}}$ y el AUC en estado estacionario 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 $C_{\text{máx}}$ en el estado estacionario fue de $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (29%) [media \pm D.S. (% C.V.)], la $C_{\text{mín}}$ en estado de equilibrio fue de $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ (57%), y el AUC de $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (40%).

Efecto de los alimentos:

En voluntarios no infectados, el AUC y la $C_{\text{máx}}$ de una dosis única de 600 mg de efavirenz comprimidos recubiertos con película aumentó en un 28% (90% CI: 22% – 33%) y 79% (90% CI: 58% – 102%), respectivamente, cuando se les administró junto con una comida rica en grasas, en comparación con su administración en ayunas (ver sección 4.4).

Distribución:

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

Biotransformación:

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

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

Se ha visto que efavirenz induce al CYP3A4 y CYP2B6, dando lugar a la inducción de su propio metabolismo, que puede ser clínicamente relevante en algunos pacientes. En voluntarios no infectados, la administración de dosis múltiples de 200 - 400 mg al día durante 10 días produjo una acumulación del medicamento inferior a la prevista (22 - 42% inferior) y una vida media más corta comparada con la administración a dosis única (ver debajo). También se ha visto que efavirenz induce a la UGT1A1. Las exposiciones de raltegravir (un sustrato de la UGT1A1) se reducen en presencia de efavirenz (ver sección 4.5, tabla 1).

Aunque los datos *in vitro* sugieren que efavirenz inhibe el CYP2C9 y CYP2C19, ha habido informes contradictorios tanto de exposiciones aumentadas como disminuidas a sustratos de estas enzimas cuando se co-administran con efavirenz *in vivo*. El efecto neto de la coadministración no está claro.

Eliminación:

Efavirenz posee una vida media terminal relativamente larga, de al menos 52 horas después de la administración de dosis únicas y de 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% se excreta en la orina como efavirenz sin alterar.

Insuficiencia hepática:

En un estudio a dosis única, la vida media se duplicó en el único paciente con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C), lo que indica que existe la posibilidad de que la acumulación sea mucho mayor. Un ensayo a dosis múltiples no mostró un efecto significativo sobre la farmacocinética de efavirenz en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh Clase A) en comparación con los controles. Los datos

para determinar si la insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C) afecta a la farmacocinética de efavirenz fueron insuficientes.

Sexo, raza y edad avanzada:

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

Población pediátrica

Se utilizó un modelo farmacocinético poblacional para estimar los parámetros farmacocinéticos de efavirenz en estado estacionario en pacientes pediátricos, resumidos en la Tabla 4 por rangos de peso correspondientes a las dosis recomendadas.

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos estimados de efavirenz en estado estacionario (cápsulas/contenido dispersado) en pacientes pediátricos infectados por VIH

Peso corporal	Dosis	AUC ₍₀₋₂₄₎ Media $\mu\text{M}\cdot\text{h}$	C _{max} Media $\mu\text{g}/\text{mL}$	C _{min} Media $\mu\text{g}/\text{mL}$
3,5-5 kg	100 mg	220,52	5,81	2,43
5-7,5 kg	150 mg	262,62	7,07	2,71
7,5-10 kg	200 mg	284,28	7,75	2,87
10-15 kg	200 mg	238,14	6,54	2,32
15-20 kg	250 mg	233,98	6,47	2,3
20-25 kg	300 mg	257,56	7,04	2,55
25-32,5 kg	350 mg	262,37	7,12	2,68
32,5-40 kg	400 mg	259,79	6,96	2,69
>40 kg	600 mg	254,78	6,57	2,82

5.3. Datos preclínicos 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 similares a las observadas en humanos. Se detectaron 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 del 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 detectaron convulsiones no mantenidas en algunos monos tratados con efavirenz durante ≥ 1 año o más a dosis que producían unos valores plasmáticos del AUC de 4 a 13 veces superiores a los obtenidos en humanos a las dosis recomendadas (ver secciones 4.4 y 4.8).

Los estudios de carcinogénesis mostraron un aumento de la incidencia de tumores hepáticos y pulmonares en ratones hembra, pero no en machos. Se desconoce el mecanismo de formación del tumor y su posible relevancia en humanos.

Los resultados de estudios de carcinogénesis en ratones macho y ratas macho y 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Croscarmelosa de sodio
Celulosa microcristalina
Laurilsulfato de sodio
Hidroxipropilcelulosa
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa (E464)
Amarillo de quinoleína (E104)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años
Tras la primera apertura del frasco: 2 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

- Frascos HDPE de polipropileno con cierre de seguridad para niños sellados con un cierre protector y que contiene silica gel conteniendo 30, 90 (3x30) o 120 (4x30) comprimidos recubiertos con película.
- Blister blanco, opaco de PVC/Aclar/Al conteniendo 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 100 o 120 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56

28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77828

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: noviembre 2013

Fecha de la renovación de la autorización: abril 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>