FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Efavirenz Accord 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 600 mg de efavirenz.

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Los comprimidos recubiertos con película son de color amarillo, con forma de cápsula, biconvexos de aproximadamente 21,00 x 10,00 mm. grabados con “H” en una de sus caras y con “E8” por la otra cara.

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 y que pesen al menos 3,5 kg.

Efavirenz no se ha estudiado adecuadamente en pacientes con enfermedad por VIH avanzada, es decir en pacientes con recuentos de CD4 < 50 células/mm3, o después del fracaso de tratamiento con un inhibidor de la proteasa (IP). Aunque no se ha documentado la resistencia cruzada de efavirenz con IPs, hasta la fecha no existen datos suficientes sobre la eficacia de la utilización de una terapia combinada con IP, después del fracaso del tratamiento con efavirenz.

Para ver el resumen de la información clínica y farmacodinámica, ver sección 5.1.

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

Efavirenz debe administrarse en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (ver sección 4.5).

Con el objeto de mejorar la tolerancia de las reacciones adversas del sistema nervioso, se recomienda tomar la dosis al acostarse (ver sección 4.8).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Adultos y adolescentes de peso superior a 40 kg
La dosis recomendada de efavirenz en combinación con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTIs) con o sin un IP (ver sección 4.5) es de 600 mg por vía oral, una vez al día.
Los comprimidos recubiertos con película de efavirenz no son apropiados para niños que pesen menos de 40 kg. Para estos pacientes están disponibles otras presentaciones de efavirenz.

Ajuste de dosis
Si efavirenz se coadministra con voriconazol, la dosis de mantenimiento de voriconazol debe aumentarse hasta 400 mg cada 12 horas y la dosis de efavirenz debe reducirse hasta un 50%, p.ej. hasta 300 mg una vez al día. Cuando se termine el tratamiento con voriconazol, la dosis inicial de efavirenz debe reestablecerse (ver sección 4.5).
Si efavirenz se coadministra con rifampicina a pacientes que pesen 50 kg o más, podría considerarse un aumento de la dosis de efavirenz a 800 mg/día (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La farmacocinética de efavirenz no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, menos del 1% de la dosis de efavirenz se elimina inalterada en la orina, por lo que el impacto de la insuficiencia renal en la eliminación de efavirenz debería ser mínimo (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

Los pacientes con enfermedad hepática leve pueden tratarse con su dosis normalmente recomendada de efavirenz. Los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente por las reacciones adversas relacionadas con la dosis, especialmente los síntomas del sistema nervioso (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 o que pesen menos de 3,5kg. 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 (Child Pugh Clase C) (ver sección 5.2).

Administración concomitante con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil o alcaloides del cornezuelo (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina) porque la competición de efavirenz por CYP3A4 podría producir inhibición del metabolismo y la posible aparición de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales [por ejemplo arritmias cardiacas, sedación prolongada o depresión respiratoria] (ver sección 4.5).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Medicamentos a base de plantas medicinales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y de los efectos clínicos de efavirenz (ver sección 4.5).

Administración concomitante con elbasvir (EBR) y grazoprevir (GZR) debido al potencial para disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de EBR y GZR (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,
- cierto antimaláricos,
- metadona.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efavirenz no debe utilizarse en monoterapia para el tratamiento del VIH ni añadirse como fármaco único a un tratamiento que fracasa. Cuando efavirenz se administra en monoterapia, se produce la aparición de virus resistentes con rapidez. La elección de agentes antirretrovirales nuevos para utilizarse en combinación con efavirenz deberá tener en cuenta la posibilidad de resistencia viral cruzada (ver sección 5.1).

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

No se recomienda la coadministración de sofosbuvir/velpatasvir con efavirenz (ver sección 4.5).

No se recomienda la administración concomitante de velpatasvir/sofosbuvir/ voxilaprevir con efavirenz (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).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

Erupción cutánea

En ensayos clínicos con efavirenz se han descrito casos de erupción de leve a moderada que generalmente se resuelven durante la terapia continuada. La administración de los antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados puede mejorar la tolerancia y acelerar la resolución de la erupción. En menos del 1% de los pacientes tratados con efavirenz, se han descrito casos de erupción grave asociada con ampollas, descamación húmeda o úlceras. La incidencia de eritema multiforme o de síndrome de Stevens-Johnson fue aproximadamente de 0,1%. Se debe suspender la administración de efavirenz a pacientes que hayan desarrollado erupción grave asociada con ampollas, descamación, afectación de las mucosas o fiebre. Si se suspende el tratamiento con efavirenz, debe considerarse la conveniencia de interrumpir el tratamiento con el resto de los agentes antirretrovirales para evitar el desarrollo de virus resistentes (ver sección 4.8).

La experiencia en pacientes que interrumpieron su tratamiento con otros agentes que no pertenecían al grupo de INNTIs es limitada (ver sección 4.8). Efavirenz no se recomienda para pacientes que hayan tenido reacciones adversas cutáneas con riesgo para la vida (p.ej. síndrome de Stevens-Johnson) mientras están tomando otro INNTI.

Síntomas psiquiátricos

Se han notificado reacciones adversas psiquiátricas en pacientes tratados con efavirenz. Los pacientes con un historial previo de trastornos psiquiátricos parecen tener mayor riesgo de presentar estas reacciones adversas psiquiátricas graves. En particular, la depresión grave fue más frecuente en aquellos pacientes con historial de depresión. También se han notificado casos de depresión grave, muerte por suicidio, delirios, comportamiento de tipo psicótico y catatonia durante el periodo de postcomercialización. Se debe recomendar a los pacientes que consulten con su médico inmediatamente en el caso de que presenten síntomas como depresión grave, psicosis o ideas suicidas, para evaluar la posibilidad de que los síntomas puedan estar relacionados con el uso de efavirenz, y si es así, para determinar si los riesgos de continuar con la terapia superan los beneficios (ver sección 4.8).

Síntomas del Sistema Nervioso

En ensayos clínicos en los que los pacientes recibieron 600 mg de efavirenz al día, los síntomas descritos con mayor frecuencia, aunque no los únicos descritos, fueron: mareo, insomnio, somnolencia, alteraciones

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de la concentración, sueños anormales (ver sección 4.8). Los síntomas del sistema nervioso normalmente se manifiestan durante el primer o segundo día de tratamiento y generalmente se resuelven después de las primeras 2-4 semanas. Se debe informar a los pacientes de que si presentan los síntomas frecuentes, estos suelen mejorar con un tratamiento continuado y no son predictivos de la posterior aparición de cualquiera de los síntomas psiquiátricos menos frecuentes.

Convulsiones

Se han observado casos de convulsiones en pacientes adultos y pediátricos en tratamiento con efavirenz, generalmente en pacientes con historial médico conocido de convulsiones. Los pacientes que reciban concomitantemente tratamientos anticonvulsivantes que se metabolicen mayoritariamente por vía hepática, como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, pueden necesitar monitorización periódica de los niveles plasmáticos. En un estudio de interacción de medicamentos, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina disminuyeron cuando la carbamazepina se coadministraba con efavirenz (ver sección 4.5). Se debe tener precaución en cualquier paciente con un historial de convulsiones.

Alteraciones hepáticas

Algunas notificaciones postcomercialización de fallo hepático ocurrieron en pacientes que no tenían enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables (ver sección 4.8). Debe considerarse la monitorización de las enzimas hepáticas para pacientes sin insuficiencia hepática preexistente u otros factores de riesgo.

Prolongación del intervalo QTc

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

Se deben considerar alternativas a efivarenz 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 a efavirenz (ver sección 5.2) y conllevar un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas (ver sección 4.8). Por lo tanto, se recomienda la administración de efavirenz con el estómago vacío y preferiblemente antes de acostarse.

Síndrome de Reconstitución Inmune

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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

Osteonecrosis

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

Poblaciones especiales

Enfermedad hepática

Efavirenz está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 5.2) y no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada debido a los datos insuficientes para determinar si es necesario un ajuste de dosis. Debido al amplio metabolismo de efavirenz mediado por el citocromo P450 y a que la experiencia clínica en pacientes con enfermedad hepática crónica es limitada, se recomienda precaución en la administración de efavirenz a pacientes con insuficiencia hepática leve. Los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente por si se producen reacciones adversas dosis-dependientes, especialmente síntomas del sistema nervioso. Se realizarán análisis clínicos a intervalos periódicos para evaluar su enfermedad hepática (ver sección 4.2).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de efavirenz en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes importantes. Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con terapias antirretrovirales combinadas presentan un riesgo mayor de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. Los pacientes con alteración hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, presentan una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deben monitorizarse según la práctica estándar. Si hay evidencia de empeoramiento de la alteración hepática o elevaciones persistentes de las transaminasas séricas que superen en más de 5 veces el límite superior del rango normal, es necesario evaluar el beneficio de la continuación del tratamiento con efavirenz frente a los riesgos potenciales de toxicidad hepática significativa. En estos pacientes, se debe considerar la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

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

Insuficiencia renal

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se ha estudiado la farmacocinética de efavirenz en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, en orina se excreta menos del 1% de la dosis de efavirenz inalterada, de modo que el impacto de la insuficiencia renal en la eliminación de efavirenz debería ser mínimo (ver sección 4.2). No hay experiencia del tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave y se recomienda que los pacientes en esta población se monitoricen cuidadosamente.

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

Efavirenz no ha sido evaluado en niños menores de 3 meses o de peso inferior a 3,5 kg. Por lo tanto, efavirenz no debe administrarse a niños menores de 3 meses. Los comprimidos recubiertos de efavirenz no son adecuados para niños con un peso inferior a 40 kg.

Se ha notificado erupción cutánea en 59 de 182 niños (32%) tratados con efavirenz y fue grave en tres pacientes. Podría considerarse la profilaxis con antihistamínicos adecuados antes de iniciar el tratamiento con efavirenz en niños

Lactosa
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción 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 podraumentar 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 (por ejemplo, zumo de pomelo), que inhiben la actividad de CYP3A4 o CYP2B6. Las sustancias o preparados a base de hierbas (por ejemplo extractos de Ginkgo biloba y hierba de San Juan) que inducen estas enzimas pueden dar lugar a concentraciones plasmáticas disminuidas de efavirenz. El uso concomitante de la hierba de San Juan está contraindicado (ver sección 4.3). No se recomienda el uso concomitante de extractos de Ginkgo biloba (ver sección 4.4).

La coadministración de efavirenz con metamizol, que es un inductor de las enzimas metabolizadoras, incluyendo CYP2B6 y CYP3A4, puede provocar una reducción de las concentraciones plasmáticas de efavirenz con una posible disminución de la eficacia clínica. Por tanto, se recomienda precaución cuando se administran simultáneamente metamizol y efavirenz; La respuesta clínica y/o los niveles del fármaco deben controlarse según corresponda.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Contraindicaciones del uso concomitante

Efavirenz no debe administrarse de forma concomitante con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil o alcaloides del cornezuelo (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina), porque la inhibición de su metabolismo podría llevar a la posible aparición de efectos adversos graves y potencialmente mortales (ver 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 de elbasvir y grazoprevir en plasma causada por la indución de CYP3A4 (ver sección 4.3)

Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)

La co-administracion de efavirenz y la hierba de San Juan o cualquier otro medicamento a base de plantas medicinales que contenga hierba de San Juan está contraindicada. Los niveles plasmáticos de efavirenz pueden reducirse por el uso concomitante de la hierba de San Juan debido a la inducción de las enzimas que metabolizan y/o el transporte de proteínas por la hierba de San Juan. Si un paciente está tomando hierba de San Juan, interrumpir su administración, comprobar la carga viral y si es posible los niveles de efavirenz. Los niveles de efavirenz pueden aumentar al interrumpir la administración de la hierba de San Juan y la dosis de efavirenz podría necesitar ajustes. El efecto inductor de la hierba de San Juan puede persistir como mínimo hasta 2 semanas después de interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3).

Otras interacciones
Las interacciones entre efavirenz y los inhibidores de la proteasa, agentes antirretrovirales distintos de los inhibidores de la proteasa y otros medicamentos no antirretrovirales se enumeran en la Tabla 1, a continuación (aumento se indica como " ↑", disminución como "↓", sin cambio como "↔", y una vez cada 8 ó 12 horas como "q8h" o "q12h"). Si están disponibles los intervalos de confianza del 90% o 95% aparecen entre paréntesis. Los ensayos se realizaron en sujetos sanos a menos que se indique lo contrario.

Tabla 1: Interacciones entre efavirenz y otros medicamentos en adultos

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Medicamentos por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, Cmax , C min con intervalos de confianza si están disponibles a (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
ANTIINFECCIOSOS		
Antivirales para el VIH		
Inhibidores de la Proteasa (IP)		
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg una vez al día/100 mg una vez al día/600 mg una vez al día, todos administrados con alimentos) Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg una vez al día/200 mg una vez al día/600 mg una vez al día, todos administrados con alimentos)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓9 a ↑10) C_{max} : ↑17%* (↑8 a ↑27) C_{min}: ↓42%* (↓31 a ↓51) Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓10 a ↑26) C_{max} :↔*/** (↓5 a ↑26) C_{min} : ↑12*/** (↓16 a ↑49) (inducción CYP3A4) *Cuando se comparó 300 mg atazanavir/100 mg ritonavir una vez al día por la noche sin efavirenz. Esta disminución en la C_{min} de atazanavir podría impactar negativamente en la	No se recomienda la coadministración de efavirenz con atazanavir/ritonavir. Si se requiere la coadministración de atazanavir con un INNTI, podría considerarse un incremento en la dosis tanto de atazanavir como de ritonavir a 400 mg y 200 mg respectivamente, en combinación con efavirenz con una monitorización clínica cuidadosa.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	eficacia de atazanavir. ** basado en comparación histórica	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz(300 mg dos veces al día*/100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día) * más baja que las dosis recomendadas; se esperan resultados similares con las dosis recomendadas.	Darunavir: AUC: ↓ 13% C min : ↓ 31% C max : ↓ 15% (inducción CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑21% C min : ↑ 17% C max : ↑ 15% (inhibición CYP3A4)	Efavirenz en combinación con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día puede dar como resultado una C min de darunavir subóptima. Si se va a usar efavirenz en combinación con darunavir/ritonavir, la pauta posológica que se debe usar es darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Esta combinación debe utilizarse con precaución. Ver también el apartado de ritonavir abajo.
Fosamprenavir/ritonavir/ Efavirenz (700 mg dos veces al día/100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día) Fosamprenavir/Nelfinavir/ Efavirenz Fosamprenavir/Saquinavir / Efavirenz	Interacción farmacocinética clínicamente no significativa Interacción no estudiada Interacción no estudiada	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos. Ver también el apartado de ritonavir más abajo. No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos. No se recomienda esta combinación ya que se espera que se reduzca significativamente la exposición a ambos IPs.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg una vez al día)	Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 a ↓ 47) C min : ↓ 40% Se observó una reducción similar en la exposición a indinavir cuando se administraron 1000 mg de indinavir q8h con 600 mg de efavirenz diariamente. (inducción CYP3A4) Efavirenz: Interacción farmacocinética clínicamente no significativa.	Mientras no se establezca la importancia clínica de la reducción de las concentraciones de indinavir, la magnitud de la interacción farmacocinética observada debe tomarse en consideración cuando se seleccione un tratamiento que contenga tanto efavirenz como indinavir
Indinavir/ritonavir/Efavirenz (800 mg dos veces al día /100 mg dos veces al día /600 mg una vez al día)	Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 a ↓ 32)[b] Cmax : ↓ 17% (↓ 6 a ↓ 26)[b] C min : ↓ 50% (↓ 40 a ↓ 59)[b] Efavirenz: Interacción farmacocinética clínicamente no significativa. La media geométrica de la C min para indinavir (0,33 mg/l) cuando se administra con ritonavir y efavirenz fue mayor que la media histórica de la C min (0,15 mg/l) cuando indinavir se administró solo a 800 mg q8h. En pacientes infectados con VIH-1 (n = 6), las farmacocinéticas	No es necesario realizar un ajuste de dosis de efavirenz cuando se administra con indinavir o indinavir/ritonavir. Ver también el apartado de ritonavir más abajo.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	de indinavir y efavirenz fueron generalmente comparables a estos mismos datos en voluntarios no infectados.	
Lopinavir/ritonavir cápsulas blandas o solución oral/Efavirenz Lopinavir/ritonavir comprimidos /Efavirenz (400/100 mg dos veces al día /600 mg una vez al día) (500/125 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)	Reducción significativa en la exposición a lopinavir. Concentraciones de lopinavir: ↓ 30-40% Concentraciones de lopinavir: similares a lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día sin efavirenz.	Con efavirenz, debe considerarse 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). Debe actuarse con precaución puesto que el ajuste de dosis podría ser insuficiente en algunos pacientes. La dosis de lopinavir/ritonavir comprimidos debe incrementarse a 500/125 mg dos veces al día cuando se coadministra con 600 mg de efavirenz una vez al día. Ver también el apartado de ritonavir más abajo.
Nelfinavir/Efavirenz (750 mg q8h/600 mg una vez al día)	Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 a ↑ 34) Cmax : ↑ 21% (↑ 10 a ↑ 33) Esta combinación fue generalmente bien tolerada.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
Ritonavir/Efavirenz (500 mg dos veces al día /600 mg una vez al día)	Ritonavir: Mañana AUC: ↑ 18% (↑ 6 a ↑ 33) Noche AUC: ↔ Mañana C max : ↑ 24% (↑ 12 a ↑ 38)	Cuando se administre efavirenz con una dosis baja de ritonavir, debe considerarse la

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Noche Cmax : ↔ Mañana C min : ↑ 42% (↑ 9 a ↑ 86) Noche C min : ↑ 24% (↑ 3 a ↑ 50) Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 a ↑ 34) Cmax : ↑ 14% (↑ 4 a ↑ 26) C min : ↑ 25% (↑ 7 a ↑ 46) b (inhibición del metabolismo oxidativo mediado por CYP) Cuando se administró efavirenz con 500 mg ó 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).	posibilidad de un aumento en la incidencia de reacciones adversas asociadas a efavirenz debido a una posible interacción farmacodinámica.
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	No se ha estudiado esta interacción.	No hay datos disponibles para hacer una recomendación de dosis. Ver también el apartado de ritonavir arriba. No se recomienda la utilización de efavirenz

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		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: AUC12 : ↓ 45% (↓ 38 a ↓ 51) Cmax : ↓ 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% C12 ::↓ 21% C_{max} : ↓ 36% (inducción UGT1A1)	No es necesario realizar un ajuste de dosis para raltegravir.
INTIse INNTIs		
INTIs/Efavirenz	No se han realizado estudios de interacción específica con efavirenz e INTIs distintos de lamivudina, zidovudina, y tenofovir disoproxil fumarato. No se esperan interacciones clínicamente significativas puesto que los INTIs se metabolizan a través de una vía distinta de efavirenz y es poco probable que compitan por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

INNTIs/Efavirenz	No se ha estudiado esta interacción.	No se recomienda la coadministración de efavirenz y otros INNTIs, puesto que la utilización de dos INNTIs no ha demostrado ser beneficiosa en términos de eficacia y seguridad.
Antivirales para la hepatitis C		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg 3 veces al día/600 mg una vez al día)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* 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%	Las concentraciones mínimas plasmáticas de boceprevir disminuyeron cuando se administró con efavirenz. No se ha evaluado directamente la consecuencia clínica de esta reducción de las concentraciones mínimas de boceprevir.
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	Si se coadministran efavirenz y telaprevir, se debe utilizar 1.125 mg de telaprevir cada 8 horas.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	efavirenz)	
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 ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Sin efecto (↔) equivale a una disminución en el ratio medio estimada en ≤20% o un aumento en el ratio medioestimado en ≤25% (inducción enzimática de CYP3A4)	La administración concomitante de simeprevir con efavirenz resultó en un descenso significativo de las concentraciones plasmáticas de simeprevir debido a la inducción de CYP3A por efavirenz, lo que podría resultar en una pérdida del efecto terapéutico de simeprevir 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

MEDICAMENTO AJUSTADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		disminuir las concentraciones de velpatasvir y voxilaprevir. Para más información consulte la ficha técnica de 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 plasmáticas de elbasvir y grazoprevir causada por la indución 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 de glecaprevir y pibrentasvir en plasma, dando lugar a un efecto terapeútico 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	Interacción farmacocinética	No es necesario realizar

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

vez al día)	clínicamente no significativa	un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
Claritromicina/Efavirenz (500 mg q12h/400 mg una vez al día)	Claritromicina: AUC: ↓ 39% (↓ 30 a ↓ 46) C_{max} : ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 35) Claritromicina 14-hidroximetabolito: AUC: ↑ 34% (↑ 18 a ↑ 53) Cmax : ↑ 49% (↑ 32 a ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max} : ↑ 11% (↑ 3 a ↑ 19) (inducción CYP3A4) En un 46% de voluntarios no infectados que recibieron la combinación efavirenz y claritromicina se produjo erupción.	Se desconoce la importancia clínica de estos cambios en los niveles plasmáticos de claritromicina. Se deben considerar alternativas a claritromicina (p. ej. azitromicina). No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.
Otros antibióticos macrólidos (p.ej. eritromicina)/Efavirenz)	No se ha estudiado esta interacción.	No hay datos disponibles para hacer una recomendación de dosis.
Antimicobacterianos		
Rifabutina/Efavirenz (300 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Rifabutina: AUC: ↓ 38% (↓ 28 a ↓ 47) C_{max} : ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46) C_{min} : ↓ 45% (↓ 31 a ↓ 56) Efavirenz:	La dosis diaria de rifabutina debería aumentarse un 50% cuando se administra con efavirenz. Se debe considerar duplicar la dosis de rifabutina en regímenes donde la

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	AUC: ↔ Cmax : ↔ C min : ↓ 12% (↓ 24 a ↑ 1) (inducción CYP3A4)	rifabutina se administre 2 ó 3 veces por semana en combinación con efavirenz. El efecto clínico de este ajuste de dosis no ha sido evaluado adecuadamente. Debe considerarse la tolerabilidad individual y la respuesta virológica cuando se realicen ajustes de dosis (ver sección 5.2).
Rifampicina/Efavirenz (600 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 36) C_{max} : ↓ 20% (↓ 11 a ↓ 28) C_{min} : ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46) (inducción CYP3A4 y CYP2B6)	Cuando se esté 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 ha sido evaluado adecuadamente. Debe considerarse 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 la rifampicina, incluyendo 600 mg.
Antifúngicos		
Itraconazol/Efavirenz (200 mg q12h/600 mg una vez al día)	Itraconazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 a ↓ 53) C_{max} : ↓ 37% (↓ 20 a	Teniendo en cuenta que no puede hacerse una recomendación de dosis

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	↓ 51) C_{min} : ↓ 44% (↓ 27 a ↓ 58) (reducción en las concentraciones de itraconazol: inducción CYP3A4) Hidroxitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 a ↓ 55) C_{max} : ↓ 35% (↓ 12 a ↓ 52) C_{min} : ↓ 43% (↓ 18 a ↓ 60) Efavirenz: Cambio farmacocinético clínicamente no significativo.	para itraconazol, debe considerarse un tratamiento antifúngico alternativo.
Posaconazol/Efavirenz --/400 mg una vez al día	Posaconazol: AUC: ↓ 50% Cmax : ↓ 45% (inducción UDP-G)	El uso concomitante de posaconazol y efavirenz debería evitarse a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo.
Voriconazol/Efavirenz (200 mg dos veces al día/400 mg una vez al día) Voriconazol/Efavirenz (400 mg dos veces al día/300 mg una vez al día)	Voriconazol: AUC: ↓ 77% Cmax : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C_{max} : ↑ 38% Voriconazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 a ↑ 13) * C_{max} : ↑ 23% (↓ 1 a ↑ 53) * Efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 a ↑ 29) ** C_{max} : ↔** *comparado con 200 mg dos veces al día solo. ** comparado con 600 mg una vez al día solo. (inhibición	Cuando se coadministra efavirenz con voriconazol, la dosis de mantenimiento de voriconazol debe aumentarse a 400 mg dos veces a día y la dosis de efavirenz debe reducirse en un 50%, p. ej. hasta 300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol finalice, la dosis inicial de efavirenz debe restaurarse.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	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 de dosis para ninguno de estos medicamentos.
Ketoconazol y otros imidazoles antifúngicos	No se ha estudiado esta interacción.	No hay datos disponibles para hacer una recomendación de dosis.
Antimaláricos		
Arteméter/lumefantrina/ Efavirenz (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 hidrocloruro 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} : ↔	Debe evitarse la administración concomitante de atovacuona/proguanilo con efavirenz.
AGENTES ÁCIDO REDUCTORES		
Hidróxido de aluminio-hidróxido de magnesio-simeticona/Efavirenz (30 ml dosis única 400 mg dosis única) Famotidina/Efavirenz (40 mg dosis única/400 mg dosis	Ni los antiacidos hidróxido de aluminio/magnesio, ni la 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.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

única)		
ANTIANSIOLÍTICOS		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg dosis única/600 mg una vez al día)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 a ↑ 14) C_{max} : ↑ 16% (↑ 2 a ↑ 32) Estos cambios no se consideran clínicamente significativos.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
ANTICOAGULANTES		
Warfarina/Efavirenz Acenocumarol/Efavirenz	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas y los efectos de la warfarina o del acenocumarol están potencialmente aumentadas o disminuidas por efavirenz.	Puede requerirse realizar un ajuste de dosis de warfarina o acenocumarol.
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina/Efavirenz (400 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Carbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20 a ↓ 33) C_{max} : ↓ 20% (↓ 15 a ↓ 24) C_{min} : ↓ 35% (↓ 24 a ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 a ↓ 40) C_{max} : ↓ 21% (↓ 15 a ↓ 26) C_{min} : ↓ 47% (↓ 41 a ↓ 53) (reducción en las concentraciones de carbamazepina: inducción CYP3A4; reducción en las concentraciones de	No puede hacerse una recomendación de dosis. Se debe considerar el tratamiento con otro anticonvulsivante alternativo. Los niveles plasmáticos de carbamazepina deben monitorizarse periódicamente.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	efavirenz: inducción de CYP3A4 y CYP2B6) El AUC, C_{max} y C_{min} del metabolito epóxido de carbamazepina activa en el estado estacionario permaneció sin cambios. No se ha estudiado la coadministración de dosis más elevadas de efavirenz o carbamazepina.	
Fenitoína, Fenobarbital y otros anticonvulsivantes que son sustratos de isoenzimas CYP450	Esta interacción no se ha estudiado. Es posible que se produzca un aumento o reducción de las concentraciones plasmáticas de fenitoína, fenobarbital y otros anticonvulsivantes que son sustratos de isoenzimas CYP450 cuando se coadministran con efavirenz.	Deben monitorizarse de forma periódica los niveles de anticonvulsivantes cuando se coadministra efavirenz con anticonvulsivantes que son sustratos de isoenzimas CYP450.
Ácido valproico/Efavirenz (250 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)	El efecto sobre la farmacocinética de efavirenz no es clínicamente significativo. Los datos limitados sugieren que no hay efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética del ácido valproico.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz. Los pacientes deben monitorizarse para el control de las convulsiones.
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentina/Efavirenz	Esta interacción no se ha estudiado. No se esperan interacciones	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	clínicamente significativas ya que vigabatrin 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.	medicamentos.
ANTIDEPRESIVOS		
Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRSs)		
Sertralina/Efavirenz (50 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Sertralina AUC: ↓ 39% (↓ 27 a ↓ 50) Cmax : ↓ 29% (↓ 15 a ↓ 40) C min : ↓ 46% (↓ 31 a ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ Cmax : ↑ 11% (↑ 6 a ↑ 16) C min : ↔ (inducción de CYP3A4)	Los aumentos de la dosis de sertralina deberán realizarse en función de la respuesta clínica. No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.
Paroxetina/Efavirenz (20 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Interacción farmacocinética clínicamente no significativa.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
Fluoxetina/Efavirenz	Esta interacción no se ha estudiado. Puesto que la fluoxetina presenta un perfil metabólico similar a paroxetina, p. ej. un efecto inhibidor de CYP2D6 potente, se	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	espera que la 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]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 a ↓ 62) Cmax : ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 47) Hidroxibupropion: AUC: ↔ Cmax : ↑ 50% (↑ 20 a ↑ 80) (inducción CYP2B6)	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.
ANTIHISTAMÍNICOS		
Cetirizina/Efavirenz (10 mg dosis única/600 mg una vez al día)	Cetirizina: AUC: ↔ Cmax : ↓ 24% (↓ 18 a ↓ 30) Estos cambios no se consideran clínicamente significativos. Efavirenz: Interacción farmacocinética clínicamente no significativa.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
AGENTES CARDIOVASCULARES		
Bloqueantes de los canales de calcio		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 a ↓ 79) Cmax : ↓ 60% (↓ 50 a ↓ 68) C min : ↓ 63% (↓ 44 a ↓ 75) Desacetil diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 a ↓ 84) Cmax : ↓ 64% (↓ 57	Los ajustes de dosis de diltiazem deberán realizarse en función de la respuesta clínica (consultar el Resumen de las Características del Producto para diltiazem). No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	a ↓ 69) C min : ↓ 62% (↓ 44 a ↓ 75) N-monodesmetil diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52) Cmax : ↓ 28% (↓ 7 a ↓ 44) C min : ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 a ↑ 18) Cmax : ↑ 16% (↑ 6 a ↑ 26) C min : ↑ 13% (↑ 1 a ↑ 26) (inducción CYP3A4) El aumento en los parámetros farmacocinéticos de efavirenz no se considera clínicamente significativo	
Verapamilo, Felodipino, Nifedipino y Nicardipino	Interacción no estudiada. Cuando se coadministra efavirenz con un bloqueante de los canales de calcio que sea sustrato de la enzima CYP3A4, hay una posible reducción de las concentraciones plasmáticas de los bloqueantes de los canales de calcio.	Los ajustes de dosis para los bloqueantes de los canales de calcio deberán realizarse en función de la respuesta clínica (consultar el Resumen de las Características del Producto para 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) Cmax : ↓ 12% (↓ 1 a	Los niveles de colesterol deben monitorizarse periódicamente. Puede

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	↓ 26) 2-hidroxi atorvastatina: AUC: ↓ 35% (↓ 13 a ↓ 40) Cmax : ↓ 13% (↓ 0 a ↓ 23) 4-hidroxi atorvastatina: AUC: ↓ 4% (↓ 0 a ↓ 31) Cmax : ↓ 47% (↓ 9 a ↓ 51) Total inhibidores HMG-CoA reductasa activa: AUC: ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 41) Cmax : ↓ 20% (↓ 2 a ↓ 26)	que sea necesario realizar un ajuste de la dosis de atorvastatina (consultar el Resumen de las Características del Producto 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) Cmax : ↓ 18% (↓ 59 a ↑ 12)	Los niveles de colesterol deben monitorizarse periódicamente. Puede que sea necesario realizar un ajuste de la dosis de pravastatina (consultar el Resumen de las Características del Producto de pravastatina). No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.
Simvastatina/Efavirenz (40 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Simvastatina: AUC: ↓ 69% (↓ 62 a ↓ 73) Cmax : ↓ 76% (↓ 63 a ↓ 79) Simvastatina ácida: AUC: ↓ 58% (↓ 39 a ↓ 68) Cmax : ↓ 51% (↓ 32 a ↓ 58) Total inhibidores de la HMG-CoA reductasa activa: AUC: ↓ 60% (↓ 52 a	Los niveles de colesterol deben monitorizarse periódicamente. Puede que sea necesario realizar un ajuste de la dosis de simvastatina (consultar el Resumen de las Características del Producto de simvastatina). No es necesario realizar un

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	↓ 68) Cmax : ↓ 62% (↓ 55 a ↓ 78) (inducción CYP3A4) La coadministración de efavirenz con atorvastatina, pravastatina, o simvastatina no afectó a los valores de AUC o Cmax de efavirenz.	ajuste de dosis para efavirenz
Rosuvastatina/Efavirenz	Interacción no estudiada. Rosuvatastina se excreta en gran cantidad inalterada por vía fecal, por lo tanto no se espera interacción con efavirenz.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		
Vía oral: Etinilestradiol+ Norgestimato /Efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg una vez al día /600 mg una vez al día)	Etinilestradiol: AUC: ↔ Cmax : ↔ C min : ↓8%(↑ 14 a ↓25) Norelgestromin (metabolito activo): AUC: ↓ 64% (↓62 a ↓67) Cmax : ↓ 46% (↓39 a ↓ 52) C min : ↓ 82% (↓79 a ↓ 85) Levonorgestrel (metabolito activo): AUC: ↓ 83% (↓79 a ↓87) Cmax : ↓ 80% (↓77 a ↓ 83) C min : ↓ 86% (↓80 a ↓ 90) (inducción de metabolismo) Efavirenz: interacción clínicamente no significativa.	Debe utilizarse un método de barrera fiable, además de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.6).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Se desconoce la importancia clínica de estos efectos.	
Inyectable: Acetato de depomedroxiprogesterona (DMPA)/Efavirenz (150 mg IM dosis única de DMPA)	En un estudio de interacción farmacológica de 3 meses, no se encontraron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de MPA, entre los pacientes que recibieron un tratamiento antirretroviral que contenía efavirenz y los pacientes que no recibieron tratamiento antirretroviral. Otros investigadores han obtenido resultados similares, aunque los niveles plasmáticos de MPA fueron más variables en el segundo estudio. En ambos estudios, los niveles plasmáticos de progesterona para aquellos pacientes que recibieron efavirenz y DMPA se mantuvieron bajos, resultado compatible con la supresión de la ovulación.	Debido a que la información disponible es limitada, debe utilizarse un método de barrera fiable, además de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.6).
Implante: Etonogestrel/Efavirenz	Podría esperarse un descenso en la exposición de etonogestrel (inducción del CYP3A4).	Debe utilizarse un método de barrera fiable, además de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.6).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Ocasionalmente se han notificado comunicaciones posteriores a la comercialización de fracaso de la anticoncepción con etonogestrel en pacientes expuestos a efavirenz.	
INMUNOSUPRESORES		
Inmunosupresores metabolizados por CYP3A4 (ej. ciclosporina, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interacción no estudiada. Podría esperarse un descenso en la exposición del inmunosupresor (inducción CYP3A4). No se espera que estos inmunosupresores afecten a la exposición de efavirenz.	Podría requerirse un ajuste de dosis para los inmunosupresores. Se recomienda monitorizar las concentraciones de imnmunosupresores 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) Cmax : ↓ 45% (↓ 25 a ↓ 59) (inducción CYP3A4) En un estudio en pacientes infectados por VIH consumidores de drogas por vía intravenosa, la coadministración de efavirenz con metadona produjo un descenso en los niveles plasmáticos de metadona y síndrome de abstinencia a opiáceos. La dosis de metadona se aumentó una media	Se debe evitar la administración concomitante con efavirenz debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc (ver sección 4.3).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	del 22% para aliviar los síntomas del síndrome de abstinencia.	
Buprenorfina/naloxona/Efavirenz	Buprenorfina: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfina: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Interacción farmacocinética clínicamente no significativa.	A pesar del descenso en la exposición a buprenorfina, ningún paciente presentó síndrome de abstinencia. No es necesario ajuste de dosis de buprenorfina ni de efavirenz cuando se coadministren.

a intervalos de confianza del 90% a menos que 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 un 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. No debe utilizarse efavirenz durante el embarazo a no ser que la situación clínica del paciente requiera dicho tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben someterse a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con efavirenz.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se deberán utilizar siempre anticonceptivos de barrera en combinación con otros métodos anticonceptivos (por ejemplo, anticonceptivos orales u otros anticonceptivos hormonales, ver sección 4.5). Debido a la larga vida media de efavirenz, se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas durante 12 semanas tras finalizar el tratamiento con efavirenz.

Embarazo

Ha habido siete notificaciones retrospectivas de hallazgos relacionados con defectos del tubo neural, incluyendo meningomielocele, 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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

tubo neural ocurren en las primeras 4 semanas del desarrollo fetal (momento del cierre de los tubos neurales), este riesgo potencial afectaría a mujeres expuestas a efavirenz durante el primer trimestre de embarazo.

Desde Julio de 2013, el Registro de Embarazos con Antirretrovirales (APR, por sus siglas en inglés) ha recibido notificaciones prospectivas de 904 embarazos expuestos durante el primer trimestre a regímenes que contienen efavirenz, que resultaron en 766 nacidos vivos. Se notificó un caso de defecto del tubo neural, y la frecuencia y el patrón de los otros defectos congénitos fueron similares a los observados en niños expuestos a regímenes que no contenían efavirenz, así como los observados en controles VIH negativos. La incidencia de los defectos del tubo neural en la población general varía entre 0,5-1 caso por 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. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Efavirenz Accord. Se recomienda que las mujeres infectadas por VIH no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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 INTIs en ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente, consideradas como mínimo de gravedad moderada, notificadas en al menos un 5% de los pacientes fueron: erupción cutánea (11,6%), mareos (8,5%), náuseas (8,0%), cefalea (5,7%) y fatiga (5,5%). Las reacciones adversas más relevantes asociadas a efavirenz son erupción y síntomas del sistema nervioso. Los síntomas del sistema nervioso generalmente empiezan inmediatamente después del inicio del tratamiento y generalmente se resuelven después de las primeras 2-4 semanas. En pacientes tratados con efavirenz se han notificado reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme;reacciones adversas

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

psiquiátricas incluyendo depresión grave, muerte por suicidio, y comportamiento tipo psicótico; y convulsiones. La administración de efavirenz con alimentos puede incrementar la exposición a efavirenz y conducir a un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas (ver sección 4.4).

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

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas graves o moderadas consideradas como al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento (según la asignación de los investigadores) que se notificaron en los ensayos clínicos en los que se administró efavirenz a las dosis recomendadas como parte de una terapia combinada (n = 1.008). También se enumeran en cursiva las reacciones adversas observadas en la postcomercialización en asociación a tratamientos antirretrovirales conteniendo efavirenz. La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando el siguiente convenio: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000).

Trastornos del sistema inmunológico	
poco frecuentes	hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
frecuentes	hipertrigliceridemia*
poco frecuentes	hipercolesterolemia*
Trastornos psiquiátricos	
frecuentes	sueños anormales, ansiedad, depresión, insomnio*
poco frecuentes	inestabilidad emocional, agresividad, estado de confusión, euforia, alucinaciones, manía, paranoia, *psicosis*†, intento de suicidio, ideas suicidas*, catatonia*
raras	delirios ‡, neurosis ‡, suicidio‡*
Trastornos del sistema nervioso	
frecuentes	*alteraciones de la coordinación cerebelar y del equilibrio*†, trastornos de la concentración (3,6%), mareos (8,5%), dolor de cabeza (5,7%), somnolencia (2,0%)*
poco frecuentes	agitación, amnesia, ataxia, coordinación

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	anormal, convulsiones, pensamientos anormales,* *temblor*†
Trastornos oculares	
poco frecuentes	visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	
poco frecuentes	tinnitus†, vértigo
Trastornos vasculares	
frecuentes	rubor †
Trastornos gastrointestinales	
frecuentes	dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos
poco frecuentes	pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
frecuentes	aumento de aspartato aminotransferasa (AST)*, aumento de alanina aminotransferasa (ALT)*, aumento de gamma-glutamiltransferasa (GGT)*
poco frecuentes	hepatitis aguda
raras	fallo hepático ‡,*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
muy frecuentes	erupción cutánea (11,6%)*
frecuentes	prurito
poco frecuentes	eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson*
raras	dermatitis fotoalérgica†
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
poco frecuentes	ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
frecuentes	fatiga

*,†,‡ Ver sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas para más detalles.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Información relativa a la vigilancia postcomercialización

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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

‡Estas reacciones adversas se identificaron a través de la vigilancia postcomercialización pero no se notificaron como efectos relacionados con el medicamento para pacientes tratados con efavirenz en 16 ensayos clínicos. La categoría de frecuencia "rara" se definió de acuerdo a la Directriz sobre Ficha Técnica o Resumen de Características del Producto (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 en menos del 1% de los pacientes tratados con efavirenz, y el 1,7% de los pacientes abandonó el tratamiento a causa de la erupción. La incidencia de eritema multiforme o de síndrome de Stevens-Johnson fue aproximadamente del 0,1%.

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

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

	Tratamiento 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 parecen tener mayor riesgo de reacciones adversas psiquiátricas graves con frecuencias que varían en un rango de 0,3% para reacciones maníacas a un 2,0%

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

tanto para depresión grave como para ideas suicidas. Ha habido también notificaciones postcomercialización de muerte por suicidio, delirios, comportamiento de tipo psicótico y catatonia.

Trastornos del sistema nervioso

En ensayos clínicos controlados las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, aunque no las únicas descritas, fueron mareos, insomnio, somnolencia, falta de concentración y sueños anormales. El 19% de los pacientes experimentaron síntomas del sistema nervioso con una intensidad de moderada a grave (grave 2%) en comparación con el 9% (grave 1%) de los pacientes del grupo control. En los ensayos clínicos, el 2% de los pacientes tratados con efavirenz interrumpió el tratamiento debido a dichos síntomas.

Los síntomas del sistema nervioso normalmente se manifiestan durante el primer o segundo día de tratamiento y generalmente se resuelven después de las primeras 2-4 semanas. En un ensayo con voluntarios no infectados, el tiempo medio hasta la aparición de un síntoma del sistema nervioso representativo fue de 1 hora desde la administración de la dosis y la duración media de dicho síntoma fue de 3 horas. Los síntomas del sistema nervioso pueden aparecer con más frecuencia si se administra efavirenz junto con las comidas posiblemente debido a un aumento de los niveles plasmáticos de efavirenz (ver sección 5.2). La administración de este medicamento a la hora de acostarse parece que mejora la tolerancia a estos síntomas, y es recomendable durante las primeras semanas del tratamiento y en aquellos pacientes que continúen experimentando dichos síntomas (ver sección 4.2). No se ha observado ningún beneficio con la reducción de la dosis o la división de la dosis diaria.

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

Fallo hepático

Algunas de las notificaciones de fallo hepático postcomercialización, incluyendo casos en pacientes que no tenían enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables, se caracterizaron por un curso fulminante, progresando en algunos casos hasta transplante o muerte.

Síndrome de Reconstitución Inmune

También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la 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 generalmente 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 observaron elevaciones de AST y ALT de más de cinco veces el límite superior del rango normal (LSN) en el 3% de 1.008 pacientes tratados con 600 mg de efavirenz (5-8% después del

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 límite superior del rango normal en un 4% de los pacientes tratados con 600 mg de efavirenz y en 1,5-2% de los pacientes tratados con regímenes de control (7% de pacientes tratados con efavirenz y 3% de pacientes tratados con regímenes de control después del tratamiento a largo plazo). Las elevaciones aisladas de GGT en pacientes que recibieron efavirenz pueden reflejar inducción enzimática. En el estudio a largo plazo (006), un 1% de los pacientes de cada brazo interrumpieron el tratamiento debido a alteraciones hepáticas o del sistema biliar.

Amilasa: en ensayos clínicos en los que se incluyeron 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 tratados con efavirenz y el 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
Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre (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 hepatitis B o C en pacientes co-infectados: en los datos del ensayo 006 a largo plazo, 137 pacientes tratados con una terapia combinada que contenía efavirenz (mediana de la duración del tratamiento 68 semanas) y 84 en el 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 estos pacientes co-infectados 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 incluidos en los brazos de tratamiento con efavirenz y en un 7% en los del brazo control, y elevaciones de ALT de más de cinco veces el límite superior del rango normal (LSN), desarrollado en un 20% y en un 7% respectivamente. Entre los pacientes co-infectados, el 3% de aquellos tratados con efavirenz y el 2% del brazo control, abandonaron el estudio debido a 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El tratamiento de la sobredosis de efavirenz debe consistir en medidas de apoyo generales como monitorización de los signos vitales y observación de la condición clínica del paciente. Puede administrarse 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 INNTI de VIH-1. Efavirenz es un inhibidor no competitivo de la transcriptasa inversa (TR) del VIH-1 y no inhibe de manera significativa la TR del VIH-2 o las polimerasas de ADN celular (α, β, γ ó δ).

Electrofisiología cardíaca

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

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

Resistencias

En cultivo celular, la potencia de efavirenz frente a variantes virales con sustituciones de aminoácidos en las posiciones 48, 108, 179, 181 ó 236 en TR o variantes con sustituciones de aminoácidos en la proteasa fue similar a la observada frente a las cepas virales de tipo salvaje. Las sustituciones puntuales que produjeron una resistencia mayor frente a efavirenz en el cultivo celular corresponden a un cambio de leucina-a-isoleucina en la posición 100 (L100I, resistencia de 17 a 22 veces) y de lisina- a-asparragina en la

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

posición 103 (K103N, resistencia de 18 a 33 veces). Se observó una pérdida de susceptibilidad superior a 100 veces frente a variantes de VIH que expresaban K103N además de otras sustituciones de aminoácidos en TR.

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

Resistencia cruzada

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

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

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

Eficacia clínica

No se ha estudiado la actividad de efavirenz en pacientes con VIH avanzado, es decir con recuentos de CD4 < 50 células/mm3, ni en pacientes tratados previamente con IP o con INNTIs (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 INTIs y/o IPs, han demostrado una reducción de la carga viral por debajo del límite de cuantificación del ensayo y un aumento de los linfocitos CD4 en pacientes infectados por VIH, tanto naive para el tratamiento antirretroviral, como tratados previamente con INTIs. El ensayo 020 mostró una actividad similar en pacientes previamente tratados con INTIs durante 24 semanas. En estos estudios, la dosis administrada de efavirenz fue de 600 mg una vez al día; y la de indinavir fue de 1.000 mg cada 8 horas cuando se empleaba junto con efavirenz y de 800 mg cada 8 horas

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

cuando se empleaba en monoterapia. La dosis administrada de nelfinavir fue de 750 mg tres veces al día. En cada uno de estos ensayos se emplearon las dosis normales de INTI administradas cada 12 horas.

El *ensayo 006*, fue un estudio abierto, randomizado en el que se comparaban las combinaciones efavirenz + zidovudina + lamivudina vs efavirenz + indinavir con indinavir + zidovudina + lamivudina en 1.266 pacientes. Uno de los criterios de inclusión de dichos pacientes fue no haber sido tratados previamente con efavirenz, lamivudina, INNTI o IP. La media basal del recuento de células CD4 fue de 341 células /mm3 y la media basal del nivel VIH-ARN fue 60.250 copias/ml. Los resultados de eficacia del ensayo 006 en un subgrupo de 614 pacientes que habían sido incluidos durante al menos 48 semanas se encuentran en la Tabla 2. En el análisis del porcentaje de respuesta, a los pacientes que interrumpieron el estudio de forma temprana por cualquier causa o para los que no se disponía de medidas de VIH-ARN, que iban precedidas o seguidas de determinaciones por encima del límite de cuantificación de la prueba, se les asignó un valor de VIH-ARN superior a 50 o por encima de 400 copias/ml en los puntos de tiempo no medidos (NC = F).

Tabla 2: Resultados de eficacia del ensayo 006

		Plasma HIV-RNA		
		< 400 copias/ml (95% C.I.[b])	< 50 copies/ml (95% C.I.[b])	Cambio medio del recuento basal de células-CD4 células/mm3 (E.E.M.c)
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 I.C. intervalo de confianza.
c E.E.M.,error estándar de la media.
d EFV, efavirenz; ZDV, zidovudina; 3TC, lamivudina; IDV, indinavir.

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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los resultados de eficacia de los ensayos ACTG 364 y 020 se encuentran en la Tabla 3. En el estudio ACTG 364 se incluyeron 196 pacientes que habían sido tratados previamente con INTIs pero no con IPs o INNTIs. En el estudio 020 se incluyeron 327 pacientes que habían sido tratados con INTIs pero no con IPs o INNTIs. Los investigadores podían cambiar el tratamiento INTI de los pacientes, una vez que estos eran incluidos en el estudio. Las tasas de respuesta fueron superiores en los pacientes a los que se cambió el tratamiento INTI.

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

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

[a] NC= F, no completó = fracaso.
b EFV, efavirenz; ZDV, zidovudina; 3TC, lamivudina, IDV, indinavir, INTI, inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa; NFV, nelfinavir.
c I.C., intervalo de confianza para la proporción de pacientes con respuesta.
d E.E.M., error estándar de la media.
---, no realizado

Población pediátrica

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 naive 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 $\log_{10}$ copias/ml, la mediana del recuento de células CD4+ fue de 1.144 células/mm^3, 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/mm^3 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. 43 pacientes de entre 3 meses y 21 años de edad (mediana de 9,6 años)

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

fueron tratados con efavirenz. En el punto basal, la mediana del ARN del VIH-1 plasmático fue de 4,8 log_{10} copias/ml, la mediana del recuento de células CD4+ fue de 367 células/mm^3, 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 patientes 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/mm^3 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, toleratiblidad, y actividad antiviral de efavirenz en combinación con nelfinavir y un ITIAN en pacientes pediátricos naive o previamente tratados con ITIANs. 102 pacientes de entre 3 meses y 16 años de edad (mediana 5,7 años) fueron tratados con efavirenz. 87% de los pacientes habían recibido terapia antirretroviral previa. En el punto basal, la mediana del ARN del VIH-1 plasmático fue de 4,57 log_{10} copias/ml, la mediana del recuento de células CD4+ fue de 755 células/mm^3, 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/mm^3 y el aumento mediano en el porcentaje de CD4+ fue del 5%.

MEDICAMENTO ANULADO

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Los valores medios de la Cmáx , la Cmín y el AUC en estado estacionario de pacientes infectados 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 Cmáx plasmática media en el estado estacionario fue de 12,9 ± 3,7 µM (29%) [media ± D.S. (%C.V.)], la C mín en estado estacionario fue de 5,6 ± 3,2 µM (57%), y el AUC fue de 184 ± 73 µM•h (40%).

Efecto de los alimentos

En voluntarios no infectados la AUC y Cmáx de una dosis única de 600 mg de efavirenz comprimidos recubiertos con película, se aumentó en un 28% (90% CI: 22-33%) y en un 79% (90% CI: 58-102%),

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

respectivamente, cuando se les administraba junto con una comida de alto contenido en grasas, en relación a la administración en ayuno (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 albúmina. En pacientes infectados por VIH-1 (n = 9) que recibieron entre 200 a 600 mg de efavirenz una vez al día durante al menos un mes de tratamiento, las concentraciones del medicamento en el líquido cefalorraquídeo oscilaron entre 0,26 y 1,19% (promedio 0,69%) respecto a la concentración plasmática. Esta proporción es aproximadamente 3 veces superior a la fracción de efavirenz no unida a las proteínas (libre) en plasma.

Biotransformación

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

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

Se ha visto que efavirenz induce al CYP3A4 y CYP2B6, dando lugar a la inducción de su propio metabolismo, que puede ser clínicamente relevante en algunos pacientes. En voluntarios no infectados, la administración de dosis múltiples de 200 - 400 mg al día durante 10 días 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 relativamente larga de al menos 52 horas después de la administración de dosis únicas y 40 - 55 horas tras dosis múltiples. Aproximadamente un 14 - 34% de una dosis de efavirenz marcada radiactivamente se recupera en la orina y menos de un 1% de la dosis se excreta en la orina como efavirenz sin alterar.

Insuficiencia hepática

En un ensayo a dosis única, la vida media se duplicaba en el único paciente con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C), indicando un riesgo mucho mayor de acumulación. Un ensayo a dosis múltiple no mostró un efecto significativo sobre la farmacocinética de efavirenz en pacientes con insuficiencia

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

hepática leve (Child Pugh Clase A) comparado con controles. Hubo datos insuficientes para determinar si la insuficiencia hepática o renal (Child Pugh Clase B o C) afecta a la farmacocinética de efavirenz.

Sexo, raza, personas de edad avanzada

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

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	Media $AUC_{(0-24)}$ µM·h	Media C_{max} µg/mL	Media C_{min} µg/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 de efavirenz similares a las observadas en humanos. Se observó anencefalia y anoftalmia unilateral con macroglosia secundaria en un feto, microoftalmia en otro y fisura palatina en un tercero. No se observaron malformaciones en fetos de ratas y conejos tratados con efavirenz.

Se observó hiperplasia biliar en monos cynomolgus tratados con efavirenz durante ≥ 1 año a una dosis que produjo valores medios de AUC aproximadamente 2 veces superiores a los valores obtenidos en humanos

MEDICAMENTO ANULADO
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

con la dosis recomendada. La hiperplasia biliar revirtió al suspender la administración. Se ha observado fibrosis biliar en ratas. Se observaron convulsiones no mantenidas en algunos monos tratados con efavirenz durante ≥ 1 año, a dosis que producían unos valores de AUC de 4 a 13 veces mayores que los obtenidos en humanos a las dosis recomendadas (ver secciones 4.4 y 4.8).

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

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

MEDICAMENTO ANULADO

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Celulosa Microcristalina
Lactosa monohidrato
Laurilsulfato de sodio (E487)
Croscarmelosa de sodio (E468)
Hidroxipropil celulosa (E463)
Estearato de magnesio (E572)

Cubierta pelicular
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio(E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Macrogol 400

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

30 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de HDPE blanco opaco con cierre de polipropileno resistente a la manipulación por los niños. Cada caja contiene 1 frasco de 30 comprimidos recubiertos con película.

Blister de PVC-Aluminio blanco opaco o de aluminio aluminio de 30 comprimidos o 90 comprimidos.

Envases de 30 x 1 o multienvases de 90 (3 envases de 30 x 1) comprimidos recubiertos con película en blísters precortados unidosis de aluminio/PVC.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª planta
08039 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

79697

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

Fecha de la primera autorización: Junio 2015
Fecha de la renovación de la autorización: Marzo 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2021
La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios