

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Efavirenz Mylan 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 128 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película con borde biselado, biconvexo, con forma de cápsula y de color amarillo, marcado con una "M" en una cara y "EV6" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

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

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

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

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

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

Efavirenz no es apto para niños con un peso inferior a 40 kg. Están comercializadas otras formulaciones de efavirenz para estos pacientes.

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

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

Poblaciones especiales

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

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Se recomienda tomar Efavirenz Mylan con el estómago vacío. El aumento de la concentración de efavirenz observado tras la administración con alimentos podría causar un incremento de la frecuencia de 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.

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

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

Administración concomitante con elbasvir (EBR) y grazoprevir (GZR) debido a la posibilidad de que se produzcan disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de EBR y GZR (ver sección 4.5).

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

Pacientes con:

- Antecedentes familiares de muerte súbita o de prolongación congénita del intervalo QTc en los electrocardiogramas, o con cualquier otra condición clínica conocida que prolongue el intervalo QTc.

- Antecedentes de arritmias cardíacas sintomáticas o con bradicardia clínicamente relevante o con insuficiencia cardíaca congestiva acompañado por una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida.
- Alteraciones graves del balance electrolítico, como hipopotasemia o hipomagnesemia .

Pacientes que estén tomando medicamentos que prolongan el intervalo QTc (proarrítmicos). Estos medicamentos incluyen:

- Antiarrítmicos de las clases IA y III.
- Neurolépticos, agentes antidepresivos.
- Ciertos antibióticos, incluyendo algunos agentes de las siguientes clases: macrólidos, fluoroquinolonas y agentes antifúngicos imidazólicos y triazólicos.
- Ciertos antihistamínicos no sedantes (terfenadina, astemizol).
- Cisaprida.
- Flecainida.
- Ciertos antimaláricos.

Metadona.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efavirenz no se debe utilizar en monoterapia para el tratamiento contra el VIH ni añadirse como fármaco único a un tratamiento fallido. La resistencia viral aparece rápidamente cuando efavirenz se administra en monoterapia. Para la elección de un nuevo antirretroviral a utilizar en combinación con efavirenz se debe tener en cuenta el potencial de resistencia cruzada del virus (ver sección 5.1).

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

No se recomienda la administración concomitante 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 administración concomitante de glecaprevir/pibrentasvir con efavirenz puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir, lo que da lugar a un menor efecto terapéutico. No se recomienda la administración concomitante de glecaprevir/pibrentasvir con efavirenz (ver sección 4.5).

No se recomienda la administración concomitante con Ginkgo biloba (ver sección 4.5).

Cuando los médicos prescriban medicamentos de forma conjunta con efavirenz deben consultar las Fichas técnicas correspondientes.

Si bien se ha demostrado que la supresión viral con el tratamiento antirretroviral eficaz puede reducir sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir el riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales para prevenir las transmisiones.

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

Erupción cutánea: En ensayos clínicos con efavirenz se han notificado casos de erupción leve a moderado que por lo general se resuelven con el tratamiento continuado. Es posible que los antihistamínicos y/o

corticoesteroides pertinentes mejoren la tolerabilidad y aceleran la resolución de la erupción. Se han notificado casos de erupción grave asociado a la formación de ampollas, descamación húmeda o úlceras en menos del 1% de los pacientes tratados con efavirenz. La incidencia de eritema multiforme o síndrome de Stevens-Johnson fue aproximadamente del 0,1%. Efavirenz debe suspenderse en pacientes que presenten erupción grave asociado a la formación de ampollas, descamación, afectación de las mucosas o fiebre. Si se suspende el tratamiento con efavirenz se considerará también la posibilidad de interrumpir el tratamiento con otros antirretrovirales para evitar el desarrollo de resistencia vírica (ver sección 4.8).

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

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

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

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

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

Prolongación del intervalo QTc: Se ha observado prolongación del intervalo QTc con el uso de efavirenz (ver las secciones 4.5 y 5.1). Se deben considerar alternativas a efavirenz cuando se coadministra con un fármaco con un riesgo conocido de Torsade de Pointes o cuando se administra a pacientes con mayor riesgo de Torsade de Pointes.

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

Síndrome de Reconstitución Inmune: Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada (TARC) en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, es posible que se produzca una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas residuales o asintomáticos y cause situaciones clínicas graves, o un

empeoramiento de los síntomas. Habitualmente dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses tras el inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, las infecciones focales y/o generalizadas por micobacterias y la neumonía causada por *Pneumocystis jiroveci* (antes denominado *Pneumocystis carinii*). Se deben evaluar todos los síntomas inflamatorios e iniciar el tratamiento en caso necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Peso y parámetros metabólicos: durante la terapia antirretroviral puede ocurrir un aumento en el peso y en los niveles de lípidos y glucosa en sangre. Tales cambios pueden estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y el estilo de vida. Para los lípidos, en algunos casos hay evidencia del efecto del tratamiento, mientras que para el aumento de peso no hay una fuerte evidencia que lo relacione con ningún tratamiento en particular. Para la monitorización de los lípidos en sangre y glucosa, se hace referencia a las directrices establecidas para el tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos tendrían que ser manejados de manera clínicamente apropiada.

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

Poblaciones especiales:

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de efavirenz en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes y significativos. Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con terapias antirretrovirales combinadas, presentan un mayor riesgo de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. Los pacientes con alteración hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, presentan una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deben monitorizarse según la práctica estándar. Si existen signos indicativos de empeoramiento de la hepatopatía o incrementos persistentes de las transaminasas séricas hasta 5 veces por encima del límite superior normal, es necesario evaluar el beneficio de la continuación del tratamiento con efavirenz frente a los riesgos potenciales de toxicidad hepática significativa. En dichos pacientes, se considerará la posibilidad de interrumpir o retirar el tratamiento (ver sección 4.8).

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

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

Pacientes de edad avanzada: En estudios clínicos se ha evaluado a un número insuficiente de pacientes de

edad avanzada como para determinar si responden de un modo distinto con respecto a los pacientes más jóvenes.

Población pediátrica:

Efavirenz no se ha evaluado en niños menores de 3 meses o con un peso inferior a 3,5 kg. Por tanto, efavirenz no debe administrarse a niños menores de 3 meses. Efavirenz comprimidos recubiertos con película no son adecuados para niños que pesen menos de 40 kg.

Se han notificado casos de erupción cutánea en 59 de 182 niños (32%) tratados con efavirenz, y fueron graves en seis pacientes. Se puede considerar la profilaxis con los antihistamínicos apropiados antes de iniciar el tratamiento con efavirenz en niños.

Advertencias sobre excipientes

Lactosa

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

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efavirenz es un inductor in vivo del CYP3A4 CYP2B6 y UGT1A1. Las sustancias que sean sustratos de estas enzimas pueden presentar concentraciones plasmáticas disminuidas cuando se administran simultáneamente con efavirenz. En *in vitro* efavirenz también es un inhibidor del CYP3A4. Teóricamente, efavirenz puede aumentar inicialmente la exposición a sustratos del CYP3A4, es por esto que se justifica la monitorización terapéutica de los sustratos del CYP3A4 (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 administración conjunta 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 preparaciones a base de hierbas (por ejemplo, extracto Ginkgo biloba y las *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 extracto Ginkgo biloba (ver sección 4.4).

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 solo en adultos.

Contraindicaciones y uso concomitante

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

Elbasvir/grazoprevir: Está contraindicada la administración concomitante de efavirenz con elbasvir/grazoprevir, dado que puede causar una pérdida de respuesta virológica ante la combinación elbasvir/grazoprevir. Esta pérdida se debe a reducciones significativas de las concentraciones plasmáticas de elbasvir/grazoprevir provocadas por la inducción de CYP3A4 (ver sección 4.3).

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

Otras interacciones

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

Tabla 1: Interacciones entre efavirenz y otros fármacos con adultos

Medicamentos por áreas terapéuticas (dosis)	Efecto sobre los niveles del medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, la $C_{máx}$ y $C_{mín}$ con intervalos de confianza en caso de estar disponibles^a (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
ANTIINFECCIOSOS		
Antivirales contra 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 (pm): AUC ↔* (↓ 9 a ↑10) $C_{máx}$: ↑17%* (↑8 a ↑27) $C_{mín}$: ↓ 42%* (↓ 31 a ↓ 51)	No se recomienda la coadministración de efavirenz con atazanavir/ritonavir. Si se requiere la administración concomitante de atazanavir con un INNTI podría considerarse un incremento en la dosis tanto de atazanavir como ritonavir hasta 400 mg y 200 mg, respectivamente, en combinación con efavirenz y una monitorización clínica estrecha.
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 ↔*/** (↓ 10 a ↑26) $C_{máx}$: ↔*/** (↓ 5 a ↑26) $C_{mín}$: ↑ 12%*/** (↓ 16 a ↑49) (inducción del CYP3A4) * En comparación con atazanavir	

	<p>300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día por la noche sin efavirenz.</p> <p>Esta disminución de la C_{\min} de atazanavir podría repercutir negativamente sobre su eficacia.</p> <p>** basado en comparación histórica</p>	
<p>Darunavir/ritonavir/Efavirenz</p> <p>(300 mg dos veces al día*/100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)</p> <p>*inferior a la dosis recomendada se esperan resultados similares con las dosis recomendadas</p>	<p>Darunavir:</p> <p>AUC ↓ 13%</p> <p>C_{\min}: ↓ 31%</p> <p>(inducción del CYP3A4)</p> <p>Efavirenz:</p> <p>AUC ↑ 21%</p> <p>C_{\min}: ↑ 17%</p> <p>C_{\max}: ↑ 15%</p> <p>(Inhibición de CYP3A4)</p>	<p>Efavirenz en combinación con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día puede dar como resultado una C_{\min} de darunavir subóptima. Si se va a usar efavirenz en combinación con darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Esta combinación debe utilizarse con precaución. Ver el apartado de ritonavir a continuación.</p>
<p>Fosamprenavir/ritonavir/ Efavirenz</p> <p>(700 mg dos veces al día/100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Interacción farmacocinética clínicamente no significativa</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de ninguno de estos fármacos. Ver también el apartado de ritonavir a continuación.</p>
<p>Fosamprenavir/Nelfinavir/ Efavirenz</p>	<p>Interacción no estudiada</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de ninguno de estos fármacos.</p>
<p>Fosamprenavir/Saquinavir/ Efavirenz</p>	<p>Interacción no estudiada</p>	<p>No se recomienda porque se espera que la exposición a ambos IP se reduzca significativamente.</p>
<p>Indinavir/Efavirenz</p> <p>(800 mg c8h/200 mg una vez al día)</p>	<p>Indinavir:</p> <p>AUC: ↓ 31% (↓ 8 a ↓ 47)</p> <p>C_{\min}: ↓ 40%</p> <p>Se ha observado una reducción similar en la exposición a indinavir al administrar indinavir 1.000 mg c8h con efavirenz 600 mg una vez al día.</p> <p>(inducción del CYP3A4)</p> <p>Efavirenz:</p> <p>Interacción farmacocinética clínicamente no significativa.</p>	<p>Aunque la significación clínica de la reducción de la concentración de indinavir no se ha establecido, la magnitud de la interacción farmacocinética observada se debe tener en cuenta cuando se seleccione un tratamiento que contenga efavirenz e indinavir.</p>

<p>Indinavir/ritonavir/Efavirenz</p> <p>(800 mg dos veces al día/100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Indinavir:</p> <p>AUC: ↓ 25% (↓ 16 a ↓ 32)_b</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 17% (↓ 6 a ↓ 26)_b</p> <p>$C_{m\acute{i}n}$: ↓ 50% (↓ 40 a ↓ 59)_b</p> <p>Efavirenz:</p> <p>Interacción farmacocinética clínicamente no significativa.</p> <p>La media geométrica de la $C_{m\acute{i}n}$ de indinavir (0,33 mg/l) cuando se administra con ritonavir y efavirenz es superior a la media histórica de la $C_{m\acute{i}n}$ (0,15 mg/l) cuando indinavir 800 mg c8h se administra en monoterapia. En pacientes infectados por el VIH-1 (n = 6) la farmacocinética de indinavir y efavirenz fueron por lo general comparables a estos datos de voluntarios no infectados.</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de efavirenz cuando se administra junto con indinavir o indinavir/ritonavir.</p> <p>Ver también el apartado de ritonavir a continuación.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir cápsulas blandas o solución oral/Efavirenz</p> <p>Lopinavir/ritonavir comprimidos/Efavirenz</p> <p>(400/100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)</p> <p>(500/125 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Reducción significativa de la exposición a lopinavir.</p> <p>Concentraciones de lopinavir: ↓ 30 - 40%</p> <p>Concentración de lopinavir: similar a lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día sin efavirenz</p>	<p>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 la dosis podría ser insuficiente en algunos pacientes. La dosis de lopinavir/ritonavir comprimidos se debe incrementar a 500/125 mg dos veces al día cuando se administra junto con efavirenz 600 mg una vez al día. Ver también el apartado de ritonavir más abajo.</p>
<p>Nelfinavir/Efavirenz</p> <p>(750 mg c8h/600 mg una vez al día)</p>	<p>Nelfinavir:</p> <p>AUC: ↑ 20% (↑ 8 a ↑ 34)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↑ 21% (↑ 10 a ↑ 33)</p> <p>Esta combinación fue por lo general bien tolerada.</p>	<p>No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.</p>
<p>Ritonavir/Efavirenz</p> <p>(500 mg dos veces al día/600 mg)</p>	<p>Ritonavir:</p>	<p>Cuando se administre efavirenz con una dosis baja de ritonavir, debe considerarse la posibilidad de un</p>

<p>una vez al día)</p>	<p>Mañana AUC: ↑ 18% (↑ 6 a ↑ 33)</p> <p>Noche AUC: ↔</p> <p>Mañana $C_{m\acute{a}x}$: ↑ 24% (↑ 12 a ↑ 38)</p> <p>Noche $C_{m\acute{a}x}$: ↔</p> <p>Mañana $C_{m\acute{i}n}$: ↑ 42% (↑ 9 a ↑ 86) _b</p> <p>Noche $C_{m\acute{i}n}$: ↑ 24% (↑ 3 a ↑ 50) _b</p> <p>Efavirenz:</p> <p>AUC: ↑ 21% (↑ 10 a ↑ 34)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↑ 14% (↑ 4 a ↑ 26)</p> <p>$C_{m\acute{i}n}$: ↑ 25% (↑ 7 a ↑ 46) _b</p> <p>(inhibición del metabolismo oxidativo mediado por CYP)</p> <p>Cuando efavirenz se administró con 500 mg o 600 mg de ritonavir dos veces al día, la combinación no se toleró bien (se produjeron, por ejemplo: Mareos, náuseas, parestesia y elevación de las enzimas hepáticas). No están disponibles datos suficientes de tolerabilidad de efavirenz con una dosis baja de ritonavir (100 mg, una o dos veces al día).</p>	<p>aumento en la incidencia de reacciones adversas asociadas a efavirenz debido a una posible interacción farmacodinámica.</p>
<p>Saquinavir/ritonavir/Efavirenz</p>	<p>No se ha estudiado esta interacción.</p>	<p>No hay datos disponibles para hacer una recomendación de dosis. Ver también el apartado de ritonavir arriba. No se recomienda la utilización de efavirenz con saquinavir como único inhibidor de la proteasa.</p>
<p>Antagonista CCR5</p>		
<p>Maraviroc/Efavirenz</p> <p>(100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Maraviroc:</p> <p>AUC₁₂: ↓ 45% (↓ 38 a ↓ 51)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 51% (↓ 37 a ↓ 62)</p> <p>No se han medido las concentraciones de efavirenz, no se espera ningún efecto.</p>	<p>Consultar el Resumen de las Características del Producto de los medicamentos que contienen maraviroc.</p>

Inhibidor de la integrasa		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg dosis única/ -)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{máx} : ↓ 36% (inducción UGT1A1)	No es necesario realizar un ajuste de dosis para raltegravir.
INTI y INNTI		
INTI/Efavirenz	No se han realizado estudios de interacción específicos con efavirenz e INTI distintos de lamivudina, zidovudina y tenofovir disoproxilo. No se esperan interacciones clínicamente significativas puesto que los INTI se metabolizan a través de una vía distinta a la de efavirenz y es poco probable que compitan por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
INNTI/Efavirenz	No se ha estudiado esta interacción.	No se recomienda la coadministración de efavirenz y otros INNTI, puesto que la utilización de dos INNTI 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	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.

	disminución en el ratio medio estimado en $\leq 20\%$ o un aumento en el ratio medio estimado en $\leq 25\%$	
<p>Telaprevir/Efavirenz</p> <p>(1.125 mg cada 8 horas/600 mg una vez al día)</p>	<p>Telaprevir (en relación a 750 mg cada 8 horas):</p> <p>AUC: $\downarrow 18\%$ ($\downarrow 8$ a $\downarrow 27$)</p> <p>C_{max}: $\downarrow 14\%$ ($\downarrow 3$ a $\downarrow 24$)</p> <p>C_{min}: $\downarrow 25\%$ ($\downarrow 14$ a $\downarrow 34$)</p> <p>Efavirenz:</p> <p>AUC: $\downarrow 18\%$ ($\downarrow 10$ a $\downarrow 26$)</p> <p>C_{max}: $\downarrow 24\%$ ($\downarrow 15$ a $\downarrow 32$)</p> <p>C_{min}: $\downarrow 10\%$ ($\uparrow 1$ a $\downarrow 19$)</p> <p>(inducción del CYP3A por efavirenz)</p>	<p>Si se coadministran efavirenz y telaprevir, se debe utilizar 1.125 mg de telaprevir cada 8 horas</p>
<p>Simeprevir/Efavirenz</p> <p>(150 mg una vez al día /600 mg una vez al día)</p>	<p>Simeprevir:</p> <p>AUC: $\downarrow 71\%$ ($\downarrow 67$ a $\downarrow 74$)</p> <p>C_{max}: $\downarrow 51\%$ ($\downarrow 46$ a $\downarrow 56$)</p> <p>C_{min}: $\downarrow 91\%$ ($\downarrow 88$ a $\downarrow 92$)</p> <p>Efavirenz:</p> <p>AUC: \leftrightarrow</p> <p>C_{max}: \leftrightarrow</p> <p>C_{min}: \leftrightarrow</p> <p>Sin efecto (\leftrightarrow) equivale a una disminución en el ratio medio estimada en $\leq 20\%$ o un aumento en el ratio medio estimado en $\leq 25\%$</p> <p>(inducción del CYP3A)</p>	<p>La administración concomitante de simeprevir con efavirenz disminuyó significativamente las concentraciones plasmáticas de simeprevir debido a la inducción del CYP3A por efavirenz, lo que significa una pérdida terapéutica de simeprevir. No se recomienda la coadministración de simeprevir con efavirenz</p>

Sofosbuvir/velpatasvir	↔ sofosbuvir ↓ velpatasvir ↔ efavirenz	La administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir con efavirenz dio lugar a una reducción (de aproximadamente un 50 %) en la exposición sistémica del velpatasvir. El mecanismo de este efecto sobre el velpatasvir consiste en la inducción del CYP3A y del CYP2B6 por parte del efavirenz. No se recomienda la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir con efavirenz. Consulte la ficha técnica de sofosbuvir/velpatasvir para obtener más información.
Velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir	↓ velpatasvir ↓ voxilaprevir	No se recomienda la administración concomitante de velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir con efavirenz, ya que pueden disminuir las concentraciones de velpatasvir y voxilaprevir. Consulte la ficha técnica de velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir para obtener más información.
Inhibidor de la proteasa: Elbasvir/grazoprevir	↓ elbasvir ↓ grazoprevir ↔ efavirenz	Está contraindicada la administración concomitante de efavirenz con elbasvir/grazoprevir, dado que puede causar una pérdida de respuesta virológica ante la combinación elbasvir/grazoprevir. Esta pérdida se debe a reducciones importantes de las concentraciones plasmáticas de elbasvir/grazoprevir provocadas por la inducción de CYP3A4. Consultar la ficha técnica de elbasvir/grazoprevir para obtener más información.
Glecaprevir/pibrentasvir	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La administración concomitante de glecaprevir/pibrentasvir con efavirenz puede reducir considerablemente las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir, lo que da lugar a un menor efecto terapéutico. No se recomienda la administración concomitante de glecaprevir/pibrentasvir con efavirenz. Consulte la ficha técnica de glecaprevir/pibrentasvir para obtener más información.
Antibióticos		
Azitromicina/Efavirenz (600 mg dosis única/400 mg una vez	Interacción farmacocinética clínicamente no significativa	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos

al día)		medicamentos.
<p>Claritromicina/Efavirenz</p> <p>(500 mg c12h/400 mg una vez al día)</p>	<p>Claritromicina:</p> <p>AUC: ↓ 39% (↓ 30 a ↓ 46)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$ ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 35)</p> <p>Claritromicina 14-hidroximetabolito:</p> <p>AUC: ↑ 34% (↑ 18 a ↑ 53)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↑ 49% (↑ 32 a ↑ 69)</p> <p>Efavirenz:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↑ 11% (↑ 3 a ↑ 19)</p> <p>(inducción CYP3A4)</p> <p>En un 49% de voluntarios no infectados que recibieron la combinación efavirenz y claritromicina se produjo erupción.</p>	<p>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.</p>
Otros antibióticos macrólidos (p.ej., eritromicina)/Efavirenz	No se ha estudiado esta interacción.	No hay datos disponibles para una recomendación de dosis.
Antimicobacterianos		
<p>Rifabutina/Efavirenz</p> <p>(300 mg una vez al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Rifabutina:</p> <p>AUC: ↓ 38% (↓ 28 a ↓ 47)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46)</p> <p>$C_{m\acute{i}n}$: ↓ 45% (↓ 31 a ↓ 56)</p> <p>Efavirenz:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↔</p> <p>$C_{m\acute{i}n}$: ↓ 12% (↓ 24 a ↑ 1)</p> <p>(inducción CYP3A4)</p>	<p>La dosis diaria de rifabutina debería aumentarse un 50% cuando se administra con efavirenz. Debe considerarse duplicar la dosis de rifabutina en regímenes donde la rifabutina se administre 2 o 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).</p>
<p>Rifampicina/Efavirenz</p> <p>(600 mg una vez al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Efavirenz:</p> <p>AUC: ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 36)</p>	<p>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</p>

	<p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 20% (↓ 11 a ↓ 28)</p> <p>$C_{m\acute{i}n}$: ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46)</p> <p>(inducción CYP3A4 y CYP2B6)</p>	<p>puede aportar una exposición similar a una dosis diaria de 600 mg cuando se administra sin rifampicina. El efecto clínico de este ajuste de dosis no se ha evaluado adecuadamente. 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 rifampicina, incluyendo 600 mg.</p>
Antifúngicos		
<p>Itraconazol/Efavirenz</p> <p>(200 mg c12h/600 mg una vez al día)</p>	<p>Itraconazol:</p> <p>AUC: ↓ 39% (↓ 21 a ↓ 53)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 37% (↓ 20 a ↓ 51)</p> <p>$C_{m\acute{i}n}$: ↓ 44% (↓ 27 a ↓ 58)</p> <p>(reducción en las concentraciones de itraconazol: Inducción CYP3A4)</p> <p>Hidroxiitraconazol:</p> <p>AUC: ↓ 37% (↓ 14 a ↓ 55)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 35% (↓ 12 a ↓ 52)</p> <p>$C_{m\acute{i}n}$: ↓ 43% (↓ 18 a ↓ 60)</p> <p>Efavirenz:</p> <p>Cambio farmacocinético clínicamente no significativo.</p>	<p>Puesto que no puede hacerse una recomendación para itraconazol, debe considerarse un tratamiento antifúngico alternativo.</p>
<p>Posaconazol/Efavirenz</p> <p>--/400 mg una vez al día</p>	<p>Posaconazol:</p> <p>AUC: ↓ 50%</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 45%</p> <p>(inducción UDP-G)</p>	<p>Se debe evitar el uso concomitante de posaconazol y efavirenz, a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo.</p>
<p>Voriconazol/Efavirenz</p> <p>(200 mg dos veces al día/400 mg una vez al día)</p>	<p>Voriconazol:</p> <p>AUC: ↓ 77%</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 61%</p>	<p>Cuando se coadministra efavirenz con voriconazol, la dosis de mantenimiento de voriconazol debe aumentarse a 400 mg dos veces al día y la dosis de efavirenz debe reducirse en un 50%, p. ej. hasta</p>

<p>Voriconazol/Efavirenz</p> <p>(400 mg dos veces al día/300 mg una vez al día)</p>	<p>Efavirenz:</p> <p>AUC: ↑ 44%</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↑ 38%</p> <p>Voriconazol:</p> <p>AUC: ↓ 7% (↓ 23 a ↑ 13) *</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↑ 23% (↓ 1 a ↑ 53) *</p> <p>Efavirenz:</p> <p>AUC: ↑ 17% (↑ 6 a ↑ 29)**</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↔**</p> <p>*comparado con 200 mg dos veces al día solo</p> <p>**comparado con 600 mg una vez al día solo</p> <p>(inhibición competitiva del metabolismo oxidativo)</p>	<p>300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol finalice, debe reinstaurarse la dosis inicial de efavirenz.</p>
<p>Fluconazol/Efavirenz</p> <p>(200 mg una vez al día/400 mg una vez al día)</p>	<p>Interacción farmacocinética clínicamente no significativa.</p>	<p>No es necesario realizar un ajuste dosis para ninguno de estos medicamentos.</p>
<p>Ketoconazol y otros imidazoles antifúngicos</p>	<p>No se ha estudiado esta interacción.</p>	<p>No hay datos disponibles para hacer una recomendación de dosis.</p>
<p>ANTIMALÁRICOS</p>		
<p>Artemether / lumefantrina / Efavirenz</p> <p>(20/120 mg comprimidos, 6 dosis de 4 pastillas cada uno más de 3 días / 600 mg una vez al día)</p>	<p>Artemether:</p> <p>AUC: ↓ 51%</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 21%</p> <p>Dihidroartemisinina:</p> <p>AUC: ↓ 46%</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 38%</p> <p>Lumefantrina:</p> <p>AUC: ↓ 21%</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↔</p>	<p>Dado que disminuye las concentraciones de arteméter, dihidroartemisinina o lumefantrina puede dar lugar a una disminución de la eficacia contra la malaria, se recomienda precaución si se administra concomitantemente con efavirenz y artemeter / lumefantrina.</p>

	<p>Efavirenz:</p> <p>AUC: ↓ 17%</p> <p>C_{max}: ↔</p> <p>(Inhibidor de CYP3A4)</p>	
<p>Atovacuona e hidrocloreuro de proguanilo /Efavirenz (250/100 mg dosis única/600 mg una vez al día)</p>	<p>Atovacuona:</p> <p>AUC: ↓ 75% (↓ 62 a ↓ 84)</p> <p>C_{max}: ↓ 44% (↓ 20 a ↓ 61)</p> <p>Proguanilo:</p> <p>AUC: ↓ 43% (↓ 7 a ↓ 65)</p> <p>C_{max}: ↔</p>	<p>Siempre que sea posible se debe evitar la administración concomitante de atovacuona/proguanilo con efavirenz.</p>
AGENTES ÁCIDO REDUCTORES		
<p>Antiácidos hidróxido de aluminio-hidróxido de magnesio-simeticona/Efavirenz</p> <p>(30 ml dosis única/400 mg dosis única)</p> <p>Famotidina/Efavirenz</p> <p>(40 mg dosis única/400 mg dosis única)</p>	<p>Ni los antiácidos hidróxido de aluminio/magnesio ni la famotidina alteraron la absorción de efavirenz.</p>	<p>No es de esperar que la coadministración de efavirenz con medicamentos que alteran el pH gástrico afecte a la absorción de efavirenz.</p>
ANSIOLÍTICOS		
<p>Lorazepam/Efavirenz</p> <p>(2 mg dosis única/600 mg una vez al día)</p>	<p>Lorazepam:</p> <p>AUC: ↑ 7% (↑ 1 a ↑ 14)</p> <p>$C_{máx}$: ↑ 16% (↑ 2 a ↑ 32)</p> <p>Estos cambios no se consideran clínicamente significativos.</p>	<p>No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.</p>
ANTICOAGULANTES		
<p>Warfarina/Efavirenz</p> <p>Acenocumarol/Efavirenz</p>	<p>Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas y los efectos de la warfarina o del acenocumarol están potencialmente aumentados o disminuidos por efavirenz.</p>	<p>Puede requerirse realizar un ajuste de dosis de warfarina o del acenocumarol.</p>
ANTICONVULSIVANTES		
<p>Carbamazepina/Efavirenz</p> <p>(400 mg una vez al día/600 mg una</p>	<p>Carbamazepina:</p> <p>AUC: ↓ 27% (↓ 20 a ↓ 33)</p>	<p>No puede hacerse una recomendación de dosis. Se debe considerar el tratamiento con otro anticonvulsivante alternativo. Los niveles plasmáticos de</p>

<p>vez al día)</p>	<p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 20% (↓ 15 a ↓ 24)</p> <p>$C_{m\acute{i}n}$: ↓ 35% (↓ 24 a ↓ 44)</p> <p>Efavirenz:</p> <p>AUC: ↓ 36% (↓ 32 a ↓ 40)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 21% (↓ 15 a ↓ 26)</p> <p>$C_{m\acute{i}n}$: ↓ 47% (↓ 41 a ↓ 53)</p> <p>(reducción en las concentraciones de carbamazepina: Inducción CYP3A4; reducción en las concentraciones de efavirenz: Inducción de CYP3A4 y CYP2B6)</p> <p>El AUC, la $C_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{i}n}$ del metabolito activo, epóxido de carbamazepina en el estado estacionario permaneció sin cambios. No se ha estudiado la coadministración de dosis más elevadas de efavirenz o carbamazepina.</p>	<p>carbamazepina deben monitorizarse periódicamente.</p>
<p>Fenitoína, fenobarbital y otros anticonvulsivantes que son sustratos de isoenzimas CYP450</p>	<p>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.</p>	<p>Deben monitorizarse de forma periódica los niveles de anticonvulsivantes cuando se coadministra efavirenz con anticonvulsivantes que son sustratos de isoenzimas CYP450.</p>
<p>Ácido valproico/Efavirenz (250 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>El efecto sobre la farmacocinética de efavirenz no es clínicamente significativo. Los datos limitados sugieren que no existe un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética del ácido valproico.</p>	<p>No es necesario realizar un ajuste de la dosis para efavirenz. Los pacientes deben monitorizarse para el control de las convulsiones.</p>
<p>Vigabatrina/Efavirenz Gabapentina/Efavirenz</p>	<p>Esta interacción no se ha estudiado. No se esperan interacciones clínicamente significativas, puesto que vigabatrina y gabapentina se eliminan exclusivamente de forma inalterada por la orina y es improbable que compitan por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación usadas por efavirenz.</p>	<p>No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.</p>
<p>ANTIDEPRESIVOS</p>		
<p>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)</p>		
<p>Sertralina/Efavirenz</p>	<p>Sertralina:</p>	<p>Los aumentos de la dosis de sertralina deberán realizarse en</p>

(50 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	<p>AUC: ↓ 39% (↓ 27 a ↓ 50)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 29% (↓ 15 a ↓ 40)</p> <p>$C_{m\acute{i}n}$: ↓ 46% (↓ 31 a ↓ 58)</p> <p>Efavirenz:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↑ 11% (↑ 6 a ↑ 16)</p> <p>$C_{m\acute{i}n}$: ↔</p> <p>(inducción de CYP3A4)</p>	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 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, cabe esperar con que la fluoxetina tampoco presente interacciones.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
INHIBIDOR DE LA RECAPTACIÓN DE DOPAMINA Y NORADRENALINA		
Bupropion/Efavirenz [150 mg dosis única (liberación prolongada)/600 mg una vez al día]	<p>Bupropion:</p> <p>AUC: ↓ 55% (↓ 48 a ↓ 62)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 47)</p> <p>Hidroxi-bupropion:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↑ 50% (↑ 20 a ↑ 80)</p> <p>(inducción CYP2B6)</p>	Los aumentos de la dosis de bupropion deben realizarse en función de la respuesta clínica, pero no debe excederse la dosis máxima recomendada de bupropion. No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.
ANTI-HISTAMÍNICOS		
Cetirizina/Efavirenz (10 mg dosis única/600 mg una vez al día)	<p>Cetirizina:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 24% (↓ 18 a ↓ 30)</p> <p>Estos cambios no se consideran clínicamente significativos.</p> <p>Efavirenz:</p> <p>Interacción farmacocinética clínicamente no significativa.</p>	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
AGENTES CARDIOVASCULARES		

Bloqueantes de los canales de calcio		
<p>Diltiazem/Efavirenz</p> <p>(240 mg una vez al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Diltiazem:</p> <p>AUC: ↓ 69% (↓ 55 a ↓ 79)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 60% (↓ 50 a ↓ 68)</p> <p>$C_{m\acute{i}n}$: ↓ 63% (↓ 44 a ↓ 75)</p> <p>Desacetil diltiazem:</p> <p>AUC: ↓ 75% (↓ 59 a ↓ 84)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 64% (↓ 57 a ↓ 69)</p> <p>$C_{m\acute{i}n}$: ↓ 62% (↓ 44 a ↓ 75)</p> <p>N-monodesmetil diltiazem:</p> <p>AUC: ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 28% (↓ 7 a ↓ 44)</p> <p>$C_{m\acute{i}n}$: ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52)</p> <p>Efavirenz:</p> <p>AUC: ↑ 11% (↑ 5 a ↑ 18)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↑ 16% (↑ 6 a ↑ 26)</p> <p>$C_{m\acute{i}n}$: ↑ 13% (↑ 1 a ↑ 26)</p> <p>(inducción CYP3A4)</p> <p>El aumento de los parámetros farmacocinéticos de efavirenz no se considera clínicamente significativo.</p>	<p>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.</p>
<p>Verapamilo, felodipino, nifedipino y nicardipino</p>	<p>Interacción no estudiada. Cuando se coadministra efavirenz con un bloqueante de los canales de calcio que sea un sustrato de la enzima CYP3A4, hay una posible reducción de las concentraciones plasmáticas de los bloqueantes de los canales de calcio.</p>	<p>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).</p>
MEDICAMENTOS HIPOLIPEMIANTES		
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa		
<p>Atorvastatina/Efavirenz</p> <p>(10 mg una vez al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Atorvastatina:</p> <p>AUC: ↓ 43% (↓ 34 a ↓ 50)</p>	<p>Los niveles de colesterol deben monitorizarse periódicamente. Puede que sea necesario realizar un ajuste de la dosis de atorvastatina (consultar el Resumen de las</p>

	<p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 12% (↓ 1 a ↓ 26)</p> <p>2-hidroxiatorvastatina:</p> <p>AUC: ↓ 35% (↓ 13 a ↓ 40)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 13% (↓ 0 a ↓ 23)</p> <p>4-hidroxiatorvastatina:</p> <p>AUC: ↓ 4% (↓ 0 a ↓ 31)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 47% (↓ 9 a ↓ 51)</p> <p>Total inhibidores HMG-CoA reductasa activa:</p> <p>AUC: ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 41)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 20% (↓ 2 a ↓ 26)</p>	<p>Características del Producto de atorvastatina). No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.</p>
<p>Pravastatina/Efavirenz</p> <p>(40 mg una vez al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Pravastatina:</p> <p>AUC: ↓ 40% (↓ 26 a ↓ 57)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 18% (↓ 59 a ↑ 12)</p>	<p>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 un ajuste de dosis para efavirenz.</p>
<p>Simvastatina/Efavirenz</p> <p>(40 mg una vez al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Simvastatina:</p> <p>AUC: ↓ 69% (↓ 62 a ↓ 73)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 76% (↓ 63 a ↓ 79)</p> <p>Simvastatina ácida:</p> <p>AUC: ↓ 58% (↓ 39 a ↓ 68)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 51% (↓ 32 a ↓ 58)</p> <p>Total inhibidores de la HMG-CoA reductasa activa:</p> <p>AUC: ↓ 60% (↓ 52 a ↓ 68)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 62% (↓ 55 a ↓ 78)</p> <p>(inducción CYP3A4)</p> <p>La coadministración de atorvastatina, pravastatina, o simvastatina no afectó a los valores</p>	<p>Los niveles de colesterol deben monitorizarse periódicamente. Puede que sea necesario realizar un ajuste la dosis de simvastatina (consultar el Resumen de las Características del Producto de simvastatina). No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.</p>

	de AUC o $C_{m\acute{a}x}$ de efavirenz.	
Rosuvastatina/Efavirenz	Interacción no estudiada. Rosuvastatina se excreta en gran medida 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)	<p>Etinilestradiol:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↔</p> <p>$C_{m\acute{i}n}$: ↓ 8% (↑ 14 a ↓ 25)</p> <p>Norelgestromina (metabolito activo):</p> <p>AUC: ↓ 64% (↓ 62 a ↓ 67)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 46% (↓ 39 a ↓ 52)</p> <p>$C_{m\acute{i}n}$: ↓ 82% (↓ 79 a ↓ 85)</p> <p>Levonorgestrel (metabolito activo):</p> <p>AUC: ↓ 83% (↓ 79 a ↓ 87)</p> <p>$C_{m\acute{a}x}$: ↓ 80% (↓ 77 a ↓ 83)</p> <p>$C_{m\acute{i}n}$: ↓ 86% (↓ 80 a ↓ 90)</p> <p>(inducción del metabolismo)</p> <p>Efavirenz: Interacción clínicamente no significativa.</p> <p>Se desconoce la importancia clínica de estos efectos.</p>	Se debe utilizar un método de barrera fiable, además de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.6).
Inyectable: Acetato de depomedroxiprogesterona (DMPA)/Efavirenz (150 mg IM dosis única de DMPA)	En un estudio de interacción farmacológica de 3 meses, no se observaron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de MPA entre los pacientes que recibieron un tratamiento antirretroviral que contenía efavirenz y los pacientes que no recibieron tratamiento antirretroviral. Otros investigadores obtuvieron resultados similares, aunque los niveles plasmáticos de MPA fueron más variables en el segundo estudio. En ambos estudios,	Debido a la información disponible limitada, se debe utilizar un método de barrera fiable, además de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.6).

	los niveles plasmáticos de progesterona para aquellos pacientes que recibieron efavirenz y DMPA se mantuvieron bajos, resultado compatible con la supresión de la ovulación.	
Implante: Etonogestrel/Efavirenz	Podría esperarse un descenso en la exposición de etonogestrel (inducción del CYP3A4). Ocasionalmente se han notificado comunicaciones posteriores a la comercialización de fracaso de la anticoncepción con etonogestrel en pacientes expuestos a efavirenz.	Se debe utilizar un método de barrera fiable, además de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.6).
INMUNOSUPRESORES		
Inmunosupresores metabolizados por el CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, tacrolimus o sirolimus)/Efavirenz	Interacción no estudiada. Se podría esperar un descenso en la exposición del inmunosupresor (inducción del CYP3A4). No es de esperar que estos inmunosupresores afecten la exposición de efavirenz.	Podría requerirse un ajuste de dosis para los inmunosupresores. Se recomienda monitorizar las concentraciones de inmunosupresores como mínimo hasta 2 semanas (hasta que se alcance una concentración estable) cuando se empieza o termina un tratamiento con efavirenz.
OPIÁCEOS		
Metadona/Efavirenz (mantenimiento estable, 35-100 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Metadona: AUC: ↓ 52% (↓ 33 a ↓ 66) $C_{m\acute{a}x}$: ↓ 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 incrementó una media del 22% para aliviar los síntomas del síndrome de abstinencia.	Se debe evitar la administración concomitante con efavirenz debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc (ver sección 4.3).
Buprenorfina/naloxona/Efavirenz	Buprenorfina: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfina: AUC: ↓ 71%	A pesar del descenso en la exposición a buprenorfina, ningún paciente presentó síndrome de abstinencia. Puede que no sea necesario realizar un ajuste de dosis de buprenorfina ni de efavirenz cuando se coadministran

	Efavirenz: Interacción farmacocinética clínicamente no significativa.	simultáneamente.
--	--	------------------

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

b - intervalos de confianza del 95%.

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

Población pediátrica

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil: Ver más abajo y la sección 5.3. Efavirenz no debe utilizarse durante el embarazo, a menos 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 utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante 12 semanas después de finalizar el tratamiento con efavirenz.

Embarazo

Ha habido siete notificaciones retrospectivas de hallazgos relacionados con defectos del tubo neural, incluyendo 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 tubo neural ocurren en las primeras 4 semanas del desarrollo fetal (momento del cierre de los tubos neurales), este riesgo potencial afectaría a mujeres expuestas a efavirenz durante el primer trimestre del embarazo.

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

1.000 recién nacidos vivos.

Se han observado malformaciones en fetos de monos tratados con efavirenz (ver sección 5.3).

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Listado tabulado de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas graves o moderadas consideradas como al menos

posiblemente relacionadas con el tratamiento (según la asignación de los investigadores) que se notificaron en los ensayos clínicos en los que se administró efavirenz a las dosis recomendadas como parte de una terapia combinada (n = 1.008). Asimismo, se enumeran en cursiva las reacciones adversas observadas en la post-comercialización en asociación a tratamientos antirretrovirales conteniendo efavirenz. La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando el siguiente convenio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipertrigliceridemia ¹
Poco frecuentes	Hipercolesterolemia ¹
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Sueños anormales, ansiedad, depresión e insomnio ¹
Poco frecuentes	Inestabilidad emocional, agresividad, estado de confusión, euforia, alucinaciones, manía, paranoia, psicosis ² , intentos de suicidio e ideas suicidas, catatonía ¹
Raras	<i>Delirios³, neurosis³, suicidio^{1,3}</i>
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	<i>Alteraciones de la coordinación cerebelar y del equilibrio², trastornos de la concentración (3,6%), mareos (8,5%), cefalea (5,7%), somnolencia (2,0%)¹</i>
Poco frecuentes	Agitación, amnesia, ataxia, coordinación anormal, convulsiones, pensamientos anormales ¹ , <i>temblor²</i>
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	<i>Tinnitus², vértigo</i>
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	<i>Rubor²</i>
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos
Poco frecuentes	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Aumento de aspartatoaminotransferasa (AST) ¹ , aumento de alaninaaminotransferasa (ALT) ¹ , aumento de gamma-glutamilttransferasa (GGT) ¹
Poco frecuentes	Hepatitis aguda
Raras	<i>Fallo hepático^{1,3}</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	

Muy frecuentes	Erupción cutánea (11,6%) ¹
Frecuentes	Prurito
Poco frecuentes	Eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson ¹
Raras	<i>Dermatitis fotoalérgica</i> ²
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga

¹ Ver sección a continuación. Descripción de reacciones adversas seleccionadas para más información.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Información relativa a la vigilancia post-comercialización

². Estas reacciones adversas se identificaron a través de los estudios de vigilancia post-comercialización; sin embargo, las frecuencias se determinaron utilizando datos de 16 ensayos clínicos (n = 3.969).

³ Estas reacciones adversas se identificaron mediante la vigilancia postcomercialización pero no se notificaron como efectos relacionados con efavirenz en pacientes tratados con efavirenz en 16 ensayos clínicos. La categoría de frecuencia "rara" se definió de acuerdo a la Guideline SmPC (rev. 2, Sept 2009) en base a un límite superior estimado del 95% del intervalo de confianza para 0 eventos dado el número de pacientes tratados con efavirenz en estos ensayos clínicos (n = 3.969).

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

Normalmente las erupciones consisten en erupciones cutáneas maculopapulares de leves a moderadas que ocurren durante las dos primeras semanas siguientes al inicio del tratamiento con efavirenz. En la mayoría de los pacientes la erupción se resolvió durante el tratamiento continuado con efavirenz en el transcurso de un mes. El tratamiento con efavirenz puede reiniciarse en aquellos pacientes en los que se suspendió el tratamiento a causa de la erupción. Se recomienda el uso de los antihistamínicos y/o corticosteroides 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 recidivantes tras un cambio desde un tratamiento con nevirapina a un tratamiento con efavirenz, principalmente basado en datos de una cohorte retrospectiva de la literatura publicada, varían en un rango del 13% al 18%, comparable a la tasa observada en pacientes tratados con efavirenz en estudios clínicos (ver sección 4.4).

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

	Tratamiento con efavirenz (n = 1.008)	Tratamiento control (n = 635)
- Depresión grave	1,6%	0,6%

- Ideas suicidas	0,6%	0,3%
- Intentos de suicidio fallidos	0,4%	0 %
- Comportamiento agresivo	0,4%	0,3%
- Reacciones paranoides	0,4%	0,3%
- Reacciones maníacas	0,1%	0%

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

Trastornos del sistema nervioso: En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas notificadas frecuentemente fueron, entre otras, 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 estos síntomas.

Los síntomas del sistema nervioso normalmente se manifiestan durante el primer o segundo día de tratamiento y, por lo general, se resuelven tras las primeras 2-4 semanas. En un ensayo con voluntarios no infectados, un síntoma del sistema nervioso representativo tuvo una mediana de tiempo hasta el inicio de 1 hora tras la administración y una mediana de duración de 3 horas. Los síntomas del sistema nervioso pueden aparecer con mayor frecuencia cuando efavirenz se administra junto con 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 mejorar la tolerancia a estos síntomas y es recomendable durante las primeras semanas de tratamiento y en aquellos pacientes que sigan experimentando estos síntomas (ver sección 4.2): No se ha demostrado que una reducción de la dosis o una división de la dosis diaria proporcione algún beneficio.

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

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

Síndrome de Reconstitución Inmune: En los pacientes infectados por VIH que presenten una deficiencia inmune grave en el momento del inicio de la terapia antirretroviral combinada (TARC) puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y 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 reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Alteraciones en pruebas de laboratorio:

Enzimas hepáticas: Se han observado aumentos de la aspartato-aminotransferasa (AST) y la alanina-aminotransferasa (ALT) de más de cinco veces el límite superior del rango normal (LSN) en el 3% de los

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

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

Parámetros metabólicos: El peso y los niveles de lípidos y glucosa en sangre pueden incrementar durante la terapia antirretroviral (ver sección 4.4).

Población pediátrica

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

Otras poblaciones especiales

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

4.9. Sobredosis

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

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

proteínas, es improbable que la diálisis elimine cantidades significativas del medicamento de la sangre.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para 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 (RT) del VIH-1 y no inhibe significativamente la RT del VIH-2 ni las polimerasas de ADN celular (α , β , γ o δ).

Electrofisiología cardíaca

Se ha evaluado el efecto 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 600 mg 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 intervalo QTc y el límite superior del intervalo de confianza al 90% son 8,7 ms y 11,3 ms en los sujetos con el genotipo *6/*6 del CYP2B6 tras la administración de 600 mg al día de efavirenz durante 14 días (ver sección 4.5).

Actividad antiviral

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

Resistencia

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

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

Resistencia cruzada

En cultivos celulares, los perfiles de resistencia cruzada para efavirenz, nevirapina y delavirdina mostraron que la sustitución de K103N confiere pérdida de sensibilidad frente a los tres INNTI. Dos de los tres aislados clínicos resistentes a delavirdina examinados presentaban resistencia cruzada a efavirenz y contenían la sustitución K103N. Un tercer aislado que contenía una sustitución en la posición 236 de la TR

no presentó resistencia cruzada a efavirenz

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

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

Eficacia clínica

Efavirenz no se ha estudiado en ensayos controlados en pacientes con VIH avanzado, esto es, en pacientes con recuentos de CD4 < 50 células/mm³ o en pacientes tratados previamente con IP o INNTI. La experiencia 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 NRTI y/o IP han mostrado una reducción de la carga viral por debajo del límite de cuantificación del ensayo y un aumento de los linfocitos CD4 en pacientes infectados por VIH, tanto naive para el tratamiento antirretroviral, como tratados previamente con INTI. En el ensayo 020 se observó una actividad similar en pacientes tratados previamente con INTI durante 24 semanas. En estos estudios, la dosis administrada de efavirenz fue de 600 mg una vez al día; y la de indinavir de 1.000 mg cada 8 horas cuando se empleaba con efavirenz y de 800 mg cada 8 horas cuando se empleaba en monoterapia. La dosis administrada de nelfinavir fue de 750 mg tres veces al día. En cada uno de estos ensayos se emplearon las dosis normales de INTI administradas cada 12 horas.

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

Tabla 2: Resultados de eficacia del estudio 006

	Tasas de pacientes con respuesta (NC = F ^a) VIH-ARN en plasma			Cambio medio del recuento basal de linfocitos CD4
		< 400 copias/ml (95% IC ^b)	< 50 copias/ml (95% IC ^b)	células/mm ³ (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 IC, intervalo de confianza.
- c E.E.M., error estándar de la media
- d EFV, efavirenz; ZDV, zidovudina; 3TC, lamivudina; IDV, indinavir

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

Los resultados de la eficacia de los ensayos ACTG 364 y 020 se presentan en la Tabla 3. En el estudio ACTG 364 se incluyeron 196 pacientes que habían sido tratados previamente con INTI pero no con IP ni INNTI. En el estudio 020 se incluyeron 327 pacientes que habían sido tratados con INTI pero no con IP ni INNTI. Los investigadores pudieron cambiar el tratamiento con INTI de los pacientes, una vez incluidos en el estudio. Las tasas de respuesta fueron superiores en los pacientes a los que se les cambió el tratamiento INTI.

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

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

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

Población pediátrica

El estudio AI266922 fue un estudio abierto para evaluar la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y actividad antiviral de efavirenz en combinación con didanosina y emtricitabina en pacientes pediátricos inocentes y -experimentados. Treinta y siete pacientes de 3 meses a 6 años de edad (mediana de 0,7 años) fueron tratados con efavirenz. Al inicio del estudio, la mediana del plasma del VIH-1 RNA fue 5,88 log₁₀ copias / ml, la mediana de células CD4 + conteo fue 1144 células / mm³, y la mediana del CD4 fue del 25%. El tiempo medio de tratamiento del estudio fue 132 semanas; 27% de los pacientes interrumpió antes de la semana 48. El uso de un análisis ITT, las proporciones generales de pacientes con VIH RNA <400 copias / ml y <50 copias / ml en la semana 48 fueron 57% (21/37) y 46% (17 / 37), respectivamente. El aumento medio del valor inicial en el recuento de CD4 + a las 48 semanas fue de 215 células / mm³ y el aumento medio en las células CD4 + porcentaje fue del 6%

Un 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 que seguían una terapia naive. Cuarenta y tres pacientes de 3 meses a 21 años de edad (mediana de 9,6 años) fueron dosificados con efavirenz. Al inicio del estudio, la mediana del plasma VIH-1 RNA fue 4,8 log₁₀ copias / ml, la mediana de células CD4 + fue 367 células / mm³, y la mediana CD4 + fue del 18%. El tiempo medio de tratamiento del estudio fue 181 semanas; 16% de los pacientes interrumpió antes de la semana 48. El uso de un análisis ITT, las proporciones generales de pacientes con VIH RNA <400 copias / ml y <50 copias / ml en la semana 48 fueron 77% (33/43) y 70% (30 / 43), respectivamente. El aumento medio del valor inicial en el recuento de CD4 + a las 48 semanas de tratamiento fue 238 células / mm³ y el incremento medio en las células CD4 + porcentaje fue del 13%.

Un estudio PACTG 382 fue un estudio abierto para evaluar la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y actividad antiviral de efavirenz en combinación con nelfinavir y un NRTI en pacientes pediátricos sin tratamiento antirretroviral previo y INTI-experimentados. Ciento dos pacientes de 3 meses a 16 años (5,7 años mediana) fueron tratados con efavirenz. Ochenta y siete por ciento de los pacientes había recibido tratamiento antirretroviral previo. Al inicio del estudio, la mediana del plasma del VIH-1 RNA fue 4,57 log₁₀ copias / ml, la mediana de células CD4 + conteo fue 755 células / mm³, y la mediana del CD4 + fue del 30%. El tiempo medio de tratamiento del estudio fue de 118 semanas, 25% de los pacientes interrumpió antes de la semana 48. El uso de un análisis ITT, la proporción global de pacientes con del VIH ARN <400 copias / ml y <50 copias / ml en la semana 48 fueron 57% (58/102) y 43% (44 / 102), respectivamente. El aumento medio del valor inicial en el recuento de CD4 + a las 48 semanas de tratamiento fue de 128 células / mm³ y el incremento medio en las células CD4 + porcentaje fue del 5%.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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

Efecto de los alimentos

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

Distribución

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

Biotransformación

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

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

Se ha observado que efavirenz induce CYP3A4 y CYP2B6 y de este modo induce 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 terminal más corta en comparación con la administración de una 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 coadministran con efavirenz *in vivo*, El efecto neto de la coadministración no está claro.

Eliminación

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

Insuficiencia hepática

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

Sexo, raza y edad avanzada

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

Población pediátrica

En pacientes pediátricos los parámetros farmacocinéticos de efavirenz en estado de estacionario s fueron pronosticadas por un modelo farmacocinético de la población y se resumen en la Tabla 4 por rangos de

peso que corresponden a las dosis recomendadas

Tabla 4: Predicción de la farmacocinética en estado estacionario de efavirenz (cápsulas / asperja cápsulas) en pacientes pediátricos infectados por el VIH

Peso	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 similares a las observadas en humanos. Se detectaron anencefalia y anoftalmia unilateral con macroglosia secundaria en un feto, microoftalmia en otro, y fisura palatina en un tercero. No se observaron malformaciones en fetos de ratas y conejos tratados con efavirenz.

Se observó hiperplasia biliar en monos *cynomolgus* tratados con efavirenz durante ≥ 1 año a una dosis que produjo valores medios del AUC aproximadamente 2 veces superiores a los valores obtenidos en humanos con la dosis recomendada. La hiperplasia biliar revirtió al suspender la administración. Se ha observado fibrosis biliar en ratas. Se detectaron convulsiones no mantenidas en algunos monos tratados con efavirenz durante ≥ 1 año a dosis que producían unos valores plasmáticos del AUC de 4 a 13 veces superiores a los obtenidos en humanos a las dosis recomendadas (ver secciones 4.4 y 4.8).

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Efavirenz Mylan 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene:

Núcleo

Celulosa microcristalina (E460)

Croscarmelosa de sodio (E466)

Hidroxipropilcelulosa (E463)

Lactosa monohidrato

Sílice coloidal anhidra (E551)

Estearato de magnesio (E572)

Recubrimiento de la película

Hipromelosa (E464)

Macrogol 400
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

El periodo de validez del medicamento almacenado en frascos de HDPE, una vez abierto el envase, es de 100 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC / PVDC-aluminio de 30, 60, 90 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Blísteres perforados unidos de PVC / PVDC- aluminio de 30 comprimidos recubiertos con película.

Fascos de HDPE con tapón de rosca de polipropileno que contienen 30 y 500 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta.
08038 -Barcelona.
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77176

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

Fecha de la primera autorización: 25/marzo/2013

Fecha de la renovación de la autorización: 21/marzo/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2019