

SULFINAV® 600

EFAVIRENZ 600 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

Efavirenz en combinación con otros agentes antirretrovirales está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1). Esta indicación se basa en los análisis de niveles plasmáticos de HIV-RNA y el recuento de células CD4 en estudios controlados de hasta 24 semanas de duración. Hasta el momento, no existen resultados de protocolos controlados que evalúen una supresión a largo plazo de HIV-RNA con Efavirenz.

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene:
Efavirenz600,00 mg
Excipientes: Lactosa, Almidón Glicolato de Sodio, Dióxido de Silicio Coloidal, Celulosa Microcristalina, Polivinilpirrolidona, Estearato de Magnesio, Opadry, Talco, Dióxido de Titanio.

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa, específico para el tratamiento del HIV-1

INDICACIONES

Este medicamento en combinación con otros agentes antirretrovirales está indicado para el tratamiento de la infección por HIV-1. Efavirenz está indicado para el uso en adultos, adolescentes e infantes mayores de 3 años.

ACCION FARMACOLOGICA

MECANISMO DE ACCION: Efavirenz es un inhibidor de la transcriptasa reversa (TR), no nucleósido del virus de la inmunodeficiencia humana tipo (HIV-1). La actividad de Efavirenz es mediada predominantemente por una inhibición no competitiva de HIV-1TR, HIV-2TR y las polimerasas DNA celular humano, alfa, beta, gama y delta no son inhibidas por Efavirenz.

El Efavirenz es un inhibidor selectivo no nucleósido de la transcriptasa reversa del virus de la inmunodeficiencia humana del tipo 1 (HIV-1).

FARMACOCINETICA

Absorción: En voluntarios no infectados se obtuvieron concentraciones plasmáticas máximas de Efavirenz de 1.6 a 9.1 µM cinco horas después de dosis orales únicas de 100 mg a 1,600 mg. Se observaron aumentos de la C_{max} y del ABC relacionado con la dosis de hasta 1,600 mg; esos aumentos fueron menos proporcionales, lo cual sugiere una disminución de la absorción al aumentar la dosis. Al administrar dosis múltiples, el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima en el plasma (tres a cinco horas) no cambió, y se llegó a las concentraciones en estado de equilibrio en seis a siete días.

En pacientes infectados con el HIV los promedios de C_{max}, C_{min} y ABC en el estado de equilibrio fueron lineales con las dosis diarias de 200, 400 y 600 mg. En 35 pacientes que recibieron 600 mg de Efavirenz una vez al día, en el estado de equilibrio la C_{max} fue de 12.9 µM, la C_{min} fue de 5.6 µM, y el ABC fue de 184 µM/h.

Efecto de los alimentos sobre la absorción por vía oral: La biodisponibilidad de una sola dosis de 600 mg de Efavirenz en voluntarios no infectados fue aumentada 22% y 17%, respectivamente, tras una comida de alto o normal contenido graso, con relación a la biodisponibilidad de una dosis de 600 mg administrada bajo las mismas condiciones de ayuno.

Efavirenz puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución: El Efavirenz se une en gran proporción (99.5 - 99.75%) a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente a la Albúmina. En nueve pacientes infectados con el HIV que recibieron 200 a 600 mg de Efavirenz una vez al día durante un mes por lo menos, las concentraciones de Efavirenz en el líquido cefalorraquídeo variaron entre 0.26 y 1.19% (promedio 0.69%) de las respectivas concentraciones en el plasma.

Esas proporciones son aproximadamente tres veces mayores que la fracción de Efavirenz libre en el plasma que no se une a las proteínas.

Metabolismo: Los estudios en seres humanos y los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos han demostrado que el Efavirenz es metabolizado principalmente por el sistema del citocromo P450; éste lo descompone en metabolitos hidroxilados, que después son transformados en glucuronidos.

Estos metabolitos son esencialmente inactivos contra el HIV-1. Los estudios *in vitro* sugieren que la CYP3A4 y la CYP2B6 son las principales isoenzimas que metabolizan el Efavirenz.

Esos estudios han mostrado que el Efavirenz inhibe las isoenzimas P450 2C9, 2C19 y 3A4 con valores K_i (8.5 a 17 µM) que están dentro del rango de las concentraciones observadas de Efavirenz en el plasma. En los estudios *in vitro* el Efavirenz no inhibió la CYP2E1, e inhibió la CYP2D6 y la CYP1A2 (K_i de 82 a 160 µM) sólo a concentraciones mucho mayores que las que se alcanzan en la práctica clínica.

Se ha mostrado que el Efavirenz induce las enzimas P450, por lo que induce su propio metabolismo. Las dosis múltiples de 200-400 mg diarios durante diez días ocasionaron una acumulación 22-42% menor que la prevista y una vida media terminal de 40 - 55 horas, más corta que la de 52-76 horas observada con una dosis única. Se prevé que el grado de inducción de la CYP3A4 será similar con las dosis de Efavirenz de 400 mg y de 600 mg, basándose en los estudios de interacción farmacocinética en los que las dosis diarias de 400 mg y 600 mg de Efavirenz combinada con Indinavir no disminuyeron el ABC de Indinavir más que la dosis de 200 mg.

Eliminación: El Efavirenz tiene una vida media terminal relativamente larga de 52 a 76 horas después de dosis únicas y de 40 a 55 horas después de dosis múltiples. Se recuperó en la orina 14 a 34% de una dosis de Efavirenz marcado con un radioisótopo, y menos de 1% de la dosis fue excretada con la orina como Efavirenz intacto.

Características de los pacientes

Deterioro hepático: No se ha estudiado suficientemente la farmacocinética del Efavirenz en pacientes con deterioro hepático (véase precauciones generales).

Deterioro renal: No se ha estudiado la farmacocinética del Efavirenz en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo,

menos de 1% del Efavirenz es excretado sin cambio en la orina, por lo cual podría considerarse que la influencia del deterioro renal en la eliminación del Efavirenz debe ser mínima.

Sexo y raza: La farmacocinética del Efavirenz ha resultado similar en hombres y en mujeres y en las distintas razas estudiadas.

Pacientes de edad avanzada: Los estudios clínicos con Efavirenz no han incluido suficientes sujetos de 65 años o más para determinar si éstos responden de manera diferente que los sujetos de menor edad.

Empleo en niños: Efavirenz no ha sido estudiado en niños menores de tres años o que pesen menos de 13 kg. En un ensayo clínico en 57 niños, el tipo y la incidencia de las reacciones adversas fueron generalmente similares a los observados en pacientes adultos, con la excepción de una mayor incidencia de las erupciones cutáneas en los niños (46%) (véase reacciones secundarias y adversas). La farmacocinética del Efavirenz en los pacientes pediátricos fue similar a la observada en los adultos. El equivalente de una dosis de 600 mg de Efavirenz fue administrado como cápsula de gelatina dura (ajustada al tamaño corporal calculado basándose en el peso de cada niño) a 49 pacientes pediátricos. La C_{max} fue 14.2 nM, la C_{min} en el estado de equilibrio fue 5.6 nM, y el ABC fue 218 ml/hora (véase estudios clínicos en información complementaria).

FARMACODINAMIA:

Susceptibilidad HIV *in vitro*: No se ha determinado la importancia clínica de la sensibilidad *in vitro* del HIV-1 al Efavirenz. La actividad antiviral *in vitro* del Efavirenz fue evaluada en células linfoblastoides, en células monocucleares de la sangre periférica y en cultivos de macrófagos/monocitos enriquecidos a partir de dichas células monocucleares. Las concentraciones de Efavirenz que inhibieron 90-95% (C₁₀₀₋₉₅) las cepas naturales adaptadas al laboratorio y las aisladas de casos clínicos variaron entre 1.7 y ≤ 25 nM. La potencia del Efavirenz contra variantes con mutaciones S48T, V108I, V179D, Y181C y P236L o contra variantes con sustituciones de aminoácidos en el gen de la proteasa fue similar a la observada contra las cepas naturales. Se observó una ligera resistencia (menos de nueve veces mayor) en las variantes que tenían las mutaciones A98G, K101E, V106A, Y188C o G190A. Las mutaciones puntuales (en un solo par de bases) que ocasionaron la mayor resistencia apreciable a la inhibición por el Efavirenz *in vitro* fueron la L100I (resistencia 17 a 22 veces mayor) y la K103N (resistencia 18 a 33 veces mayor). Las siguientes variantes con mutaciones en múltiples pares de bases que codifican transcriptasas reversas con una o más sustituciones de aminoácidos mostraron los aumentos de resistencia al Efavirenz *in vitro* que se indican en comparación con el virus natural: S48T + G190S (resistencia 97 veces mayor), Y181C + K103N (133 veces mayor), G190A + K103N (130 veces mayor), Y188L (140 a 500 veces mayor), K101E + K103N (500 veces mayor) y L100I + K103N (>1,000 veces mayor). El Efavirenz mostró actividad sinérgica en cultivos celulares en combinación con los inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos Zidovudina (ZDV) o Didanosina (ddI), o con el inhibidor de proteasa Indinavir.

Resistencia a los medicamentos: La potencia del Efavirenz en cultivos celulares contra variantes del HIV con mutaciones S48T, V108I, V179D, Y181C y P236L o contra variantes con sustituciones de aminoácidos en el gen de la proteasa fue similar a la observada contra las cepas naturales del virus. Las sustituciones únicas que ocasionaron la mayor resistencia al Efavirenz en cultivos celulares fueron un cambio de leucina por isoleucina en la posición 100 (L100I, resistencia 17 a 22 veces mayor) y un cambio de leucina por asparagina en la posición 103 (K103N, resistencia 18 a 33 veces mayor). Se observó una disminución de la sensibilidad a menos de la centésima parte en las variantes del HIV que expresaron la sustitución K103N, además de otras sustituciones de aminoácidos en la transcriptasa reversa. La K103N fue la sustitución en la transcriptasa reversa que se observó con más frecuencia en los virus aislados de pacientes que experimentaron un rebote significativo de la carga viral durante los estudios clínicos con Efavirenz combinado con Indinavir o Zidovudina + Lamivudina. También se observaron sustituciones en las posiciones de la transcriptasa reversa 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ó 225, pero fueron menos frecuentes y en muchos casos sólo en combinación con la K103N. El patrón de sustituciones de aminoácidos en la transcriptasa reversa asociadas con la resistencia al Efavirenz fue independiente de los otros medicamentos antivirales usados en combinación con el Efavirenz.

Resistencia cruzada: Los perfiles de resistencia cruzada a Efavirenz, Nevirapina y Delavirdina en cultivos de células demostraron que la sustitución K103N provoca pérdida de la sensibilidad a los tres inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa. Dos de los tres virus resistentes a la Delavirdina examinados que habían sido aislados de pacientes tenían resistencia cruzada al Efavirenz y contenían la sustitución K103N. El tercero de esos virus, que contenía una sustitución en la posición 236 de la transcriptasa reversa, no tenía resistencia cruzada al Efavirenz. Se evaluó la sensibilidad a los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa de las cepas virales aisladas de las células monocucleares de la sangre periférica de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos del Efavirenz que presentaron signos de fracaso terapéutico (rebote de la carga viral). Trece virus que habían sido resistentes al Efavirenz también fueron resistentes a la Nevirapina y a la Delavirdina. Se halló que cinco de esos virus resistentes a los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa tenían la sustitución K103N o una sustitución de valina por isoleucina en la posición 108 (V108I) en transcriptasa reversa.

Tres de las cepas que se ensayaron en las que fracasó el tratamiento con Efavirenz siguieron siendo sensibles al Efavirenz en los cultivos de células y también fueron sensibles a la Nevirapina y a

la Delavirdina.

La posibilidad de resistencia cruzada entre el Efavirenz y los inhibidores de proteasa es baja, debido a que actúan sobre enzimas diferentes. La posibilidad de resistencia cruzada entre el Efavirenz y los inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa también es baja, debido a que son diferentes tanto los puntos de unión en los que actúan como sus mecanismos de acción.

CONTRAINDICACIONES

Efavirenz está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa a cualquiera de sus componentes. Efavirenz no se debe emplear al mismo tiempo que Terfenadina, Astemizol, Cisaprida, Midazolam, Triazolam o derivados del Cornezuelo del Centeno, porque la competencia del Efavirenz por el sistema enzimático CYP3A4 podría inhibir el metabolismo de esos medicamentos y causar reacciones adversas intensas y/o que pondrían en peligro la vida (p. ej.: arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria).

PRECAUCIONES

No se debe usar Efavirenz como único medicamento para tratar la infección por el HIV ni añadirlo como único agente a un tratamiento que haya resultado ineficaz. Al prescribir medicamentos concomitantes con Efavirenz, los médicos deben consultar la información para prescribir correspondiente de cada fabricante. Si se suspende la administración de cualquier medicamento antirretroviral de un tratamiento combinado por posible intolerancia, se debe considerar seriamente el suspender al mismo tiempo todos los medicamentos antirretrovirales, cuya administración se debe reanudar al mismo tiempo cuando hayan cesado los síntomas de intolerancia. No son recomendables la monoterapia intermitente ni la reanudación sucesiva de los agentes antirretrovirales, debido a una mayor posibilidad de selección de virus mutantes resistentes a ellos.

Se han observado malformaciones en fetos de animales tratados con Efavirenz (véase embarazo en restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia y desarrollo fetal en precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad), por lo tanto, se debe evitar el embarazo en las mujeres que reciben Efavirenz. Siempre se deben usar métodos anticonceptivos de barrera en combinación con otros métodos (p. ej., anticonceptivos orales u otros anticonceptivos hormonales) (véase interacciones medicamentosas y de otro género).

Erupción cutánea: En los ensayos clínicos con Efavirenz se han reportado erupciones cutáneas leves a moderadas, que usualmente han cesado al continuar el tratamiento. La administración de antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados puede mejorar la tolerabilidad y acelerar la desaparición de la erupción. En menos del 1% de los pacientes tratados con Efavirenz se ha reportado una erupción intensa asociada con ampollas, descamación húmeda o ulceración.

La incidencia de eritema multiforme o de síndrome de Stevens-Johnson fue de 0.14%. Se debe suspender la administración de Efavirenz en los pacientes que presenten erupción intensa asociada con ampollas, descamación, afeción de las mucosas o fiebre. Si se suspende la administración de Efavirenz, también se debe considerar la suspensión de los otros agentes antirretrovirales, para evitar el desarrollo de virus resistentes a ellos (véase reacciones secundarias y adversas).

Se reportó erupción cutánea en 26 (46%) de 57 niños tratados con Efavirenz y fue intensa en tres de ellos (5%). Se puede considerar la administración profiláctica de antihistamínicos apropiados a los niños antes de iniciar el tratamiento con Efavirenz.

Síntomas neurológicos: En los estudios clínicos con Efavirenz se han reportado síntomas neurológicos (véase Reacciones secundarias y adversas). Además, han habido reportes (aproximadamente uno o dos por cada 1,000 pacientes tratados con Efavirenz) de reacciones de tipo psicóticas, como ideas delirantes y conducta inapropiada (incluyendo reacciones agresivas), principalmente en pacientes con antecedentes de enfermedad mental o de abuso de drogas. También se ha reportado, con poca frecuencia, depresión aguda intensa (incluyendo ideas o intentos de suicidio) tanto en pacientes tratados con Efavirenz como en pacientes de los grupos testigos, particularmente en pacientes con antecedentes de depresión. Se debe advertir a los pacientes que si experimentan esos síntomas deben avisar de inmediato a sus médicos, porque puede ser necesario que dejen de tomar el Efavirenz.

Grupos especiales de pacientes: Debido al extenso metabolismo del Efavirenz mediado por el citocromo P-450 y a la limitada experiencia clínica en pacientes con enfermedad hepática, se debe tener precaución al administrar Efavirenz a estos pacientes.

No se ha estudiado la farmacocinética del Efavirenz en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, como menos de 1% de una dosis de Efavirenz es excretado sin cambio con la orina, el efecto del deterioro renal en la eliminación del Efavirenz debe ser mínimo.

El número de pacientes de edad avanzada que se ha evaluado en los estudios clínicos es insuficiente para determinar si esos pacientes responden al Efavirenz de modo diferente que pacientes más jóvenes.

Efavirenz no ha sido evaluado en niños menores de tres años o que pesen menos de 13 kg. Existe evidencia que señala que el Efavirenz puede presentar una farmacocinética alterada en niños muy pequeños. Debido a esto, la solución oral de Efavirenz no deberá administrarse a niños menores de 3 años de edad.

Enzimas hepáticas: Se recomienda vigilar las enzimas hepáticas en los pacientes con antecedentes o sospecha de haber padecido infección por los virus de la hepatitis B o C y en los tratados con otros medicamentos asociados con toxicidad hepática. En los pacientes que presenten aumentos persistentes de las transaminasas séricas hasta más del quintuple del límite superior del rango normal es necesario comparar el beneficio de continuar el tratamiento con Efavirenz con el riesgo aún desconocido de que éste tenga una toxicidad hepática significativa (véase Reacciones adversas).

Colesterol: En los pacientes tratados con Efavirenz se deben vigilar las concentraciones de colesterol (véase Reacciones secundarias y adversas).

Empleo en niños: Efavirenz no ha sido estudiado en niños menores de tres años o que pesen menos de 13 kg.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas: Efavirenz puede causar mareo, dificultad para la concentración y/o somnolencia.

Se debe advertir a los pacientes que si experimentan estos síntomas deben evitar realizar tareas o riesgos como conducir u operar maquinaria.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo: No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Sólo se debe usar Efavirenz durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto. No se debe administrar Efavirenz durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto y no haya ninguna otra opción terapéutica apropiada. Las mujeres que estén tomando Efavirenz deben evitar embarazarse. Siempre se debe emplear un método anticonceptivo de barrera combinado con otros métodos anticonceptivos (por ejemplo, orales u otros hormonales).

Madres lactantes: Los estudios en ratas han demostrado que el Efavirenz es excretado con la leche. No se sabe si también es excretado con la leche humana. Como los datos en animales sugieren que puede pasar a la leche materna, se recomienda que las madres que estén tomando Efavirenz no amamenten. También se recomienda que las mujeres infectadas con el HIV no amamenten en ninguna circunstancia, para evitar la transmisión del HIV a los lactantes.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

El Efavirenz fue generalmente bien tolerado en los ensayos clínicos. Ha sido estudiado en más de 9,000 pacientes. En un subgrupo de 1,008 pacientes que recibieron 600 mg diarios de Efavirenz en combinación con inhibidores de la proteasa y/o inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos, los efectos indeseables de intensidad moderada o mayor relacionados con el tratamiento que se reportaron con más frecuencia (en 5% o más de los pacientes) fueron erupción cutánea (11.6%), mareo (8.5%), náusea (8.0%), cefalea (5.7%) y fatiga (5.5%). La náusea fue reportada con mayor frecuencia en los grupos testigos. Los efectos indeseables más notables asociados con el Efavirenz son erupción cutánea y síntomas neurológicos (véase precauciones generales). Otros efectos indeseables de importancia clínica menos frecuentes relacionados con el tratamiento reportados en todos los ensayos clínicos fueron: reacción alérgica, coordinación normal, ataxia, confusión, estupor, vértigo, vómito, diarrea, hepatitis, disminución de la concentración, insomnio, ansiedad, sueños anormales, somnolencia, depresión, trastornos del pensamiento, agitación, amnesia, delirio, labilidad emocional, euforia, alucinaciones y psicosis.

Otros efectos indeseables reportados después de la salida del producto al mercado han sido neurosis, reacción paranoide, convulsiones y visión borrosa. En los niños, el tipo y la incidencia de los efectos indeseables fueron generalmente similares a los observados en los pacientes adultos, con la excepción de que en los niños la erupción cutánea fue reportada con mayor frecuencia y a menudo fue de mayor intensidad que en los adultos.

Síntomas neurológicos: En los ensayos clínicos se han reportado con frecuencia efectos colaterales como mareo, insomnio, somnolencia, disminución de la capacidad de concentración, sueños anormales y otros en los pacientes que han recibido 600 mg diarios de Efavirenz. En los ensayos clínicos controlados en los que se administraron 600 mg diarios de Efavirenz con otros agentes antirretrovirales, 19.4% de los pacientes presentaron síntomas neurológicos de intensidad moderada a intensa, en comparación con 9% de los que recibieron otros tratamientos. Esos síntomas fueron intensos en 2.0% de los pacientes tratados con Efavirenz y en 1.3% de los que recibieron los tratamientos de comparación y obligaron a suspender el tratamiento en 2.1% de los pacientes que recibieron 600 mg diarios de Efavirenz.

Los síntomas neurológicos suelen aparecer durante el primero o el segundo día de tratamiento y generalmente cesan después de las primeras dos a cuatro semanas. En un estudio clínico, la incidencia mensual de síntomas neurológicos de intensidad moderada o mayor entre las semanas 4 y 48 fue de 5% - 9% en los pacientes tratados con regímenes que incluían Efavirenz y de 3% - 5% en los que recibieron el tratamiento testigo. En un estudio en voluntarios no infectados, un síntoma neurológico representativo tuvo un tiempo medio de aparición de una hora después de la administración de la dosis y una duración media de tres horas. La administración de la dosis a la hora de acostarse mejora la tolerabilidad de esos síntomas y se recomienda durante las primeras semanas del tratamiento y en los casos en que se sigan presentando los síntomas (véase dosis y vía de administración). No se ha comprobado que la disminución o el fraccionamiento de la dosis diaria proporcione algún beneficio, por lo que no se recomiendan.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El Efavirenz es un inductor de la enzima CYP3A4. Las concentraciones de otros compuestos que son sustratos de la CYP3A4 pueden disminuir cuando se coadministran con Efavirenz. **Indinavir:** Cuando se administró Indinavir (800 mg cada ocho horas) al mismo tiempo que Efavirenz, el área bajo la curva (ABC) y la concentración máxima (C_{máx}) de Indinavir disminuyeron aproximadamente 31% y 16%, respectivamente, como resultado de la inducción enzimática. Por consiguiente, la dosificación del Indinavir se debe aumentar de 800 mg a 1,000 mg cada ocho horas cuando se coadministran con Efavirenz. No es necesario ajustar la dosificación de Efavirenz cuando se administra con Indinavir.

Ritonavir: Cuando se estudió la administración concomitante de 600 mg de Efavirenz (una vez al día, al acostarse) y 500 mg de Ritonavir (cada 12 horas) en voluntarios sanos, la combinación no fue bien tolerada y fueron más frecuentes las reacciones clínicas adversas (como mareo, náusea, parestesia) y las anomalías de laboratorio (aumento de las enzimas hepáticas). Se recomienda vigilar las enzimas hepáticas cuando se use Efavirenz en combinación con Ritonavir.

Saquinavir: Cuando se administró Saquinavir (1,200 mg tres veces al día, en una formulación en comprimidos o cápsulas de gelatina blanda) al mismo tiempo que Efavirenz, el ABC y la C_{máx} de Saquinavir disminuyeron 62% y 45-50%, respectivamente. No se recomienda usar Efavirenz en combinación con Saquinavir como único inhibidor de la proteasa.

Rifampina: La rifampina redujo el ABC del Efavirenz en un 26% y su C_{máx} en un 20% en 12 voluntarios no infectados. La dosis de Efavirenz debe elevarse a 800 mg/día cuando se administra con Rifampina. No se recomienda ajustar la dosis de Rifampina cuando se administra con Efavirenz. No se ha estudiado la Rifabutina

en combinación con Efavirenz.

Clarithromicina: Al coadministrar 400 mg de Efavirenz una vez al día y 500 mg de Clarithromicina cada 12 horas durante siete días, el Efavirenz tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de la Clarithromicina: el ABC y la C_{máx} de la Clarithromicina disminuyeron 39% y 26%, respectivamente, mientras que el ABC y la C_{máx} de su hidroximetabolito aumentaron 34% y 49%, respectivamente. No se sabe la importancia clínica de esos cambios en las concentraciones plasmáticas de la Clarithromicina. Durante la administración de Efavirenz y Clarithromicina, 46% de los voluntarios no infectados presentaron erupción cutánea. No se recomienda ningún ajuste de la dosificación de Efavirenz cuando se coadministra con Clarithromicina, pero se debe considerar el uso de otros medicamentos en lugar de la Clarithromicina.

Anticonceptivos orales: Sólo se ha estudiado el componente Etililestradiol de los anticonceptivos orales. Tras la administración de una dosis única de Etililestradiol, el Efavirenz aumentó 37% el ABC de éste. No se observaron cambios significativos en la C_{máx} del Etililestradiol. No se sabe la importancia clínica de ese efecto. No se observó ningún efecto de una dosis única de Etililestradiol sobre la C_{máx} o el ABC del Efavirenz. Debido a que no se ha determinado totalmente la interacción potencial entre el Efavirenz y los anticonceptivos orales, se debe emplear un método anticonceptivo de barrera confiable además de los anticonceptivos orales.

Metadona: En un estudio de usuarios de drogas intravenosas infectados con HIV, la administración de Efavirenz al mismo tiempo con Metadona produjo la reducción de niveles de Metadona en plasma y signos de privación por opiáceos. La dosis de Metadona fue elevada en un promedio de 22% para aliviar los síntomas de privación. Se debe vigilar a los pacientes y, en caso de presentar signos de privación, la dosis de Metadona deberá aumentarse conforme sea necesario para aliviar los síntomas de privación.

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*): Los pacientes que estén recibiendo Efavirenz no deben consumir concomitantemente productos que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) debido a que puede esperarse que produzca la reducción de las concentraciones de Efavirenz. Este efecto se debe a una inducción del CYP3A4 y puede producir la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia.

Interacción con la prueba de cannabinoides: El Efavirenz no se une a los receptores de cannabinoides. Se han reportado resultados falsos-positivos de la prueba de cannabinoides en la orina en voluntarios no infectados. Esos resultados falsos-positivos se han observado únicamente con el ensayo de nivel múltiple del tetrahidrocanabinol en la orina (Cedia Dau Multi-Level THC Assay), que se emplea como prueba de detección y no con otros ensayos de cannabinoides, incluyendo los utilizados para confirmar los resultados positivos.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Enzimas hepáticas: Se observaron aumentos de la AST y de la ALT a más de cinco veces el límite superior del rango normal en 3% de 1,008 pacientes tratados con 600 mg de Efavirenz. En los pacientes tratados con los regímenes testigos se observaron aumentos similares.

De 156 pacientes tratados con 600 mg de Efavirenz que eran seropositivos respecto a las hepatitis B y/o C, 7% presentaron aumentos de las ASAT y 8% aumentos de la ALAT a más de cinco veces el límite superior del rango normal, mientras que de 91 pacientes seropositivos respecto a las hepatitis B y/o C tratados con los regímenes testigos, en 5% aumentó la ASAT y en 4% aumentó la ALAT hasta esos niveles. La gamma-glutamyltransferasa (GGT) aumentó a más del quintuplo del límite superior del rango normal en 4% de todos los pacientes tratados con 600 mg de Efavirenz y en 10% de los pacientes seropositivos respecto a las hepatitis B o C. En los pacientes que recibieron los regímenes testigos la incidencia de los aumentos de la GGT hasta esos niveles fue de 1.5-2%, independientemente de su estado serológico respecto a las hepatitis B o C. Los aumentos aislados de la GGT entre los pacientes que recibieron Efavirenz puede reflejar una inducción enzimática no asociada con toxicidad hepática (véase enzimas hepáticas en precauciones generales).

Lípidos: Se han observado aumentos de 10-20% del colesterol total en algunos voluntarios no infectados a los que se les administró Efavirenz. También se observaron aumentos de aproximadamente 20% en el colesterol total y 25% en el colesterol HDL en pacientes que no estaban en ayunas tratados con Efavirenz + ZDV + 3TC y de aproximadamente 40% y 35%, respectivamente, en pacientes tratados con Efavirenz + IDV. No se definieron bien los efectos del Efavirenz sobre los triglicéridos y las LDL. Se desconoce la importancia clínica de esos resultados (véase precauciones generales).

PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Toxicología animal

Carcinogénesis: Se están haciendo estudios a largo plazo sobre la carcinogenicidad con el Efavirenz en ratas y ratones.

Mutagénesis: El Efavirenz no fue mutagénico ni genotóxico en las pruebas de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* que incluyeron ensayos de mutación bacteriana en *S. typhimurium* y *E. coli*, de mutación en mamíferos en células de ovario de hámster chino de aberración cromosómica en linfocitos de sangre periférica humana o en células de ovario de hámster chino y un ensayo de micronúcleos *in vivo* en médula ósea de ratón.

Reproducción: El Efavirenz no afectó el apareamiento ni la fertilidad de las ratas machos y hembras ni el esperma o las crías de las ratas machos ni la conducta reproductora de las crías de las ratas hembras que lo recibieron. Como consecuencia de la rápida depuración del Efavirenz en las ratas, las exposiciones sistémicas al medicamento a las dosis empleadas en estos estudios fueron equivalentes o menores que las producidas en los seres humanos por las dosis terapéuticas de Efavirenz.

Desarrollo fetal: En un estudio actual de la toxicidad sobre el desarrollo fetal, se han observado malformaciones en tres de 20 fetos o recién nacidos de monas *Cynomolgus* tratadas con Efavirenz. Las monas embarazadas recibieron 60 mg/kg/día de Efavirenz, una dosificación que produjo concentraciones del medicamento en el plasma similares a las producidas en seres humanos con 600 mg diarios. Un feto presentó anencefalia y anoftalmia unilateral con agrandamiento secundario de la lengua, otro microftalmia, y el ter-

cero paladar hendido (véase precauciones generales).

No se observaron malformaciones en los fetos gestados por las ratas tratadas con Efavirenz, aunque en las que recibieron 200 mg/kg/día aumentaron las reabsorciones fetales. Con esa dosificación de Efavirenz, las concentraciones plasmáticas máximas y las ABCs en las ratas embarazadas fueron equivalentes a las obtenidas en seres humanos con 600 mg de Efavirenz una vez al día. El Efavirenz no fue teratogénico ni embriotóxico cuando se administró a conejas embarazadas a razón de 75 mg/kg/día, una dosis que produjo concentraciones plasmáticas máximas similares y ABCs de aproximadamente la mitad de las obtenidas en seres humanos con 600 mg una vez al día.

Se ha comprobado que el Efavirenz atraviesa la barrera placentaria en las ratas, las conejas y las monas *Cynomolgus*. En estos animales, las concentraciones de Efavirenz en la sangre fueron similares en los fetos y en las madres.

DOSIS Y ADMINISTRACION

Adultos: La dosificación recomendada de Efavirenz en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos es de 600 mg por vía oral, una vez al día. Efavirenz se puede tomar con o sin alimentos, como prefiera el paciente. Para mejorar la tolerabilidad de los efectos colaterales sobre el sistema nervioso, se recomienda tomar la dosis al acostarse durante las primeras dos a cuatro semanas del tratamiento y en los casos en que se sigan presentando dichos efectos (véase Reacciones secundarias y adversas).

Tratamiento antirretroviral concomitante: Efavirenz se debe administrar combinado con otros medicamentos antirretrovirales (véase Interacciones medicamentosas).

Adolescentes (hasta 17 años) y niños: La dosificación recomendada de Efavirenz en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos para los pacientes de hasta 17 años se describe en la tabla 1. Efavirenz sólo se debe administrar a niños que sean capaces de deglutir bien los comprimidos. Los comprimidos de Efavirenz se puede tomar con o sin alimentos, como prefiera el paciente. Efavirenz no ha sido estudiado adecuadamente en niños menores de tres años o que pesen menos de 13 kg.

Tabla 1. Dosis pediátrica, una vez al día

PESO CORPORAL (Kg)	EFAVIRENZ, DOSIS DIARIA (mg)
13 a < 15	200
15 a < 20	250
20 a < 25	300
25 a < 32,5	350
32,5 a < 40	400
>= 40	600

SOBREDOSIS

Algunos pacientes que tomaron accidentalmente 600 mg dos veces al día reportaron aumento de los síntomas neurológicos. Un paciente presentó contracciones musculares involuntarias. El tratamiento de la sobredosificación de Efavirenz debe consistir en medidas generales de sostén, incluyendo la vigilancia de los signos vitales y del estado clínico del paciente. Se puede administrar carbón activado para ayudar a eliminar el medicamento que aún no se ha absorbido. No hay ningún antídoto específico contra la sobredosificación. Como el Efavirenz se une en gran proporción a las proteínas plasmáticas, es improbable que la diálisis lo extraiga en cantidad significativa de la sangre.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIS CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA: HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666 / 2247. HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

CONSERVACION

Mantener en su envase original, a temperaturas entre 15 y 30°C

PRESENTACION

SULFINAV COMP. REC. 600 MG se presenta en envases por 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150, 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los cuatro últimos para uso hospitalario.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

*** Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta.***

CODIGO ATC: J05A G03.

Fecha de última revisión: Julio de 2006.

MEDICAMENTO: Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Cert. N° 49.756.



Absolutamente Confiable

Laboratorio LKM S.A.
Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina.
www.lkmsa.com
Elaborado en HLB

Av. Int. Tomkinson 2054 - B1642EMU - San Isidro
Director Técnico: Eduardo P. Bruzzone,
Farmacéutico.