

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Efavirenz Teva 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 cubierta película contiene 9,98 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película de color amarillo, con forma de cápsula, grabado con “Teva” por una cara y “7541” por la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Efavirenz está indicado en el tratamiento antiviral combinado del virus de la inmunodeficiencia humana-1 (HIV-1) en adultos infectados, adolescentes y niños de 3 años de edad y mayores.

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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

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

Adultos y adolescentes de peso superior a 40 kg

La dosis recomendada de efavirenz en combinación con Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIANs) con o sin un IP (ver sección 4.5) es de 600 mg por vía oral, una vez al día.

Los comprimidos recubiertos con película de efavirenz no son apropiados para niños que pesen menos de 40 kg. Para estos pacientes están disponibles las cápsulas duras de efavirenz.

Ajuste de dosis

Si efavirenz se coadministra con voriconazol, la dosis de mantenimiento de voriconazol debe incrementarse hasta 400 mg cada 12 horas y la dosis de efavirenz debe reducirse hasta un 50%, p.ej. hasta 300 mg una vez al día. Cuando se termine el tratamiento con voriconazol, la dosis inicial de efavirenz debe reestablecerse (ver sección 4.5).

Si efavirenz se coadministra con rifampicina a pacientes que pesen 50 kg o más, podría considerarse un aumento de la dosis de efavirenz hasta 800 mg/día (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Los pacientes con enfermedad hepática leve pueden tratarse con su dosis normalmente recomendada de efavirenz. Los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente por las reacciones adversas relacionadas con la dosis, especialmente los síntomas del sistema nervioso (ver secciones 4.3 y 4.4).

Forma de administración

Se recomienda la administración de efavirenz con el estómago vacío. Se ha observado un aumento de las concentraciones de efavirenz tras la administración de efavirenz con alimentos, lo que podría producir un aumento en la frecuencia de las reacciones adversas (ver secciones 4.4 y 5.2).

4.3 Contraindicaciones

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

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

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

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

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

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

Erupción cutánea

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

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

Síntomas psiquiátricos

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

Síntomas del sistema nervioso

En ensayos clínicos en los que los pacientes recibieron 600 mg de efavirenz al día, los síntomas descritos con mayor frecuencia, aunque no los únicos descritos, fueron mareo, insomnio, somnolencia, alteraciones de la concentración, sueños anormales (ver sección 4.8). Los síntomas del sistema nervioso, normalmente se manifiestan durante el primer o segundo día de tratamiento y generalmente se resuelven después de las primeras 2-4 semanas. Se debe informar a los pacientes de que si presentan los síntomas frecuentes, estos suelen mejorar con un tratamiento continuado y no son predictivos de la posterior aparición de cualquiera de los síntomas psiquiátricos menos frecuentes.

Convulsiones

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

Alteraciones hepáticas

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

Efecto de los alimentos

La administración de Efavirenz Teva con alimentos puede incrementar la exposición a efavirenz (ver sección 5.2) y conllevar un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas (ver sección 4.8). Por lo tanto, se recomienda la administración de Efavirenz Teva con el estómago vacío y preferiblemente antes de acostarse.

Síndrome de Reconstitución Inmune

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

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

Osteonecrosis

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

que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Poblaciones especiales

Enfermedad hepática

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

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

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

Insuficiencia renal

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

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

Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

La exposición a efavirenz puede aumentar si se administra con medicamentos (por ejemplo, ritonavir) o alimentos (por ejemplo, zumo de pomelo) que inhiben la actividad de CYP3A4 o CYP2B6. Las sustancias o preparaciones a base de hierbas (por ejemplo extractos de *Ginkgo biloba* y hierba de San Juan) que inducen estas enzimas pueden dar lugar a concentraciones plasmáticas disminuidas de efavirenz. El uso concomitante de la hierba de San Juan está contraindicado (ver sección 4.3). No se recomienda el uso concomitante de extractos de *Ginkgo biloba* (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Contraindicaciones del uso concomitante

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

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

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

Otras interacciones

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

Tabla 1: Interacciones entre efavirenz y otros medicamentos en adultos

Medicamentos por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del Medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C _{max} , C _{min} con intervalos de confianza si están disponibles ^a (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
---	---	---

Medicamentos por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del Medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C_{max}, C_{min} con intervalos de confianza si están disponibles^a (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
ANTIINFECCIOSOS		
Antivirales para el VIH		
Inhibidores de la Proteasa (IP)		
<p>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)</p> <p>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)</p>	<p>Atazanavir(pm): AUC: ↔* (↓9 a ↑10) C_{max}: ↑17%* (↑8 a ↑27) C_{min}: ↓42%* (↓31 a ↓51)</p> <p>Atazanavir(pm): AUC: ↔*/** (↓10 a ↑26) C_{max}: ↔*/** (↓5 a ↑26) C_{min}: ↑12%/** (↓16 a ↑49) (inducción CYP3A4) *Cuando se comparó 300 mg atazanavir/100 mg ritonavir una vez al día por la noche sin efavirenz. Esta disminución en la C_{min} de atazanavir podría impactar negativamente en la eficacia de atazanavir. ** basado en comparación histórica</p>	<p>No se recomienda la coadministración de efavirenz con atazanavir/ritonavir. Si se requiere la coadministración de atazanavir con un ITINN, podría considerarse un incremento en la dosis tanto de atazanavir como de ritonavir a 400 mg y 200 mg respectivamente en combinación con efavirenz con una monitorización clínica cuidadosa.</p>
<p>Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg dos veces al día*/100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día) * más baja que las dosis recomendadas; se esperan resultados similares con las dosis recomendadas.</p>	<p>Darunavir: AUC: ↓ 13% C_{min}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 15% (inducción CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑21% C_{min}: ↑17% C_{max}: ↑15% (inhibición 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, el régimen de tratamiento que se debe usar es darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Esta combinación debe utilizarse con precaución. Ver también el apartado de ritonavir abajo.</p>
<p>Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (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 realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos. Ver también el apartado de ritonavir más abajo.</p>
<p>Fosamprenavir/Nelfinavir/Efavirenz</p> <p>Fosamprenavir/Saquinavir/Efavirenz</p>	<p>Interacción no estudiada</p> <p>Interacción no estudiada</p>	<p>No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.</p> <p>No se recomienda esta combinación ya que se espera que se reduzca significativamente la exposición a ambos IPs.</p>
<p>Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg una vez al día)</p>	<p>Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 a ↓ 47) C_{min}: ↓ 40% Se observó una reducción similar en la exposición a indinavir cuando se administraron 1000 mg de indinavir q8h con 600 mg de efavirenz diariamente. (inducción CYP3A4)</p> <p>Efavirenz:</p>	<p>Mientras no se establezca la importancia clínica de la reducción de las concentraciones de indinavir, la magnitud de la interacción farmacocinética observada debe tomarse en consideración cuando se seleccione un tratamiento que contenga tanto efavirenz como indinavir.</p>

Medicamentos por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del Medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C_{max}, C_{min} con intervalos de confianza si están disponibles^a (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
Indinavir/ritonavir/Efavirenz (800 mg dos veces al día/100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)	<p>Interacción farmacocinética clínicamente no significativa.</p> <p>Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 a ↓ 32)^b C_{max}: ↓ 17% (↓ 6 a ↓ 26)^b C_{min}: ↓ 50% (↓ 40 a ↓ 59)^b</p> <p>Efavirenz: Interacción farmacocinética clínicamente no significativa. La media geométrica de la C_{min} para indinavir (0,33 mg/l) cuando se administra con ritonavir y efavirenz fue mayor que la media histórica de la C_{min} (0,15 mg/l) cuando indinavir se administró solo a 800 mg q8h. En pacientes infectados con VIH-1 (n = 6), las farmacocinéticas de indinavir y efavirenz fueron generalmente comparables a estos mismos datos en voluntarios no infectados.</p>	<p>No es necesario realizar un ajuste de dosis de efavirenz cuando se administra con indinavir o indinavir/ritonavir.</p> <p>Ver también el apartado de ritonavir más abajo.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir cápsulas blandas o solución oral/Efavirenz</p> <p>Lopinavir/ritonavir comprimidos/Efavirenz (400/100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día) (500/125 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)</p>	<p>Reducción significativa en la exposición a lopinavir.</p> <p>Concentraciones de lopinavir: ↓ 30-40%</p> <p>Concentraciones de lopinavir: similares 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 dosis, podría ser insuficiente en algunos pacientes. La dosis de lopinavir/ritonavir comprimidos debe incrementarse a 500/125 mg dos veces al día cuando se coadministra con 600 mg de efavirenz una vez al día. Ver también el apartado de ritonavir más abajo.</p>
Nelfinavir/Efavirenz (750 mg q8h/600 mg una vez al día)	<p>Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 a ↑ 34) C_{max}: ↑ 21% (↑ 10 a ↑ 33)</p> <p>Esta combinación fue generalmente bien tolerada</p>	<p>No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.</p>
Ritonavir/Efavirenz (500 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)	<p>Ritonavir: Mañana AUC: ↑ 18% (↑ 6 a ↑ 33) Noche AUC: ↔ Mañana C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 a ↑ 38) Noche C_{max}: ↔ Mañana C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 a ↑ 86)^b Noche C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 a ↑ 50)^b</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 a ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 a ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 a ↑ 46)^b (inhibición del metabolismo oxidativo mediado por CYP)</p>	<p>Cuando se administre efavirenz con una dosis baja de ritonavir, debe considerarse la posibilidad de un aumento en la incidencia de reacciones adversas asociadas a efavirenz debido a una posible interacción farmacodinámica.</p>

Medicamentos por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del Medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C_{max}, C_{min} con intervalos de confianza si están disponibles^a (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
	Cuando se administró efavirenz con 500 mg ó 600 mg de ritonavir dos veces al día, la combinación no se toleró bien (se produjeron, por ejemplo: mareos, náuseas, parestesia y elevación de las enzimas hepáticas). No están disponibles datos suficientes de tolerabilidad de efavirenz con una dosis baja de ritonavir (100 mg, una o dos veces al día).	
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	No se ha estudiado esta interacción.	No hay datos disponibles para hacer una recomendación de dosis. Ver también el apartado de ritonavir arriba. No se recomienda la utilización de efavirenz con saquinavir como único inhibidor de la proteasa.
Antagonista CCR5		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)	Maraviroc: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 a ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 a ↓ 62) No se han medido las concentraciones de efavirenz, no se espera ningún efecto.	Consultar el Resumen de las Características del Producto de los medicamentos que contienen maraviroc.
Inhibidor de la integrasa		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg dosis única/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (inducción UGT1A1)	No es necesario realizar un ajuste de dosis para raltegravir.
ITIANs e ITINNs		
ITIANs/Efavirenz	No se han realizado estudios de interacción específica con efavirenz e ITIANs distintos de lamivudina, zidovudina, y tenofovir disoproxil fumarato. No se esperan interacciones clínicamente significativas puesto que los ITIANs se metabolizan a través de una vía distinta de efavirenz y es poco probable que compitan por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
ITINNs/Efavirenz	No se ha estudiado esta interacción.	No se recomienda la coadministración de efavirenz y otros ITINNs, puesto que la utilización de dos ITINNs, no ha demostrado ser beneficiosa en términos de eficacia y seguridad.
Antivirales para la hepatitis C		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg 3 veces al día/600 mg una vez al día)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20%	Las concentraciones mínimas plasmáticas de boceprevir disminuyeron cuando se administró con efavirenz. No se ha evaluado directamente la consecuencia clínica de esta

Medicamentos por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del Medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C_{max}, C_{min} con intervalos de confianza si están disponibles^a (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
	C _{max} : ↔ 11% (efecto de inducción de CYP3A sobre boceprevir) *0-8 horas Sin efecto (↔) equivale a una disminución en el ratio medio estimada en ≤20% o un aumento en el ratio medio estimado en ≤25%	reducción de las concentraciones mínimas de boceprevir.
Telaprevir/Efavirenz (1.125 mg cada 8 horas/600 mg una vez al día)	Telaprevir (en relación a 750 mg cada 8 horas): AUC: ↓ 18% (↓ 8 a ↓ 27) C _{max} : ↓ 14% (↓ 3 a ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 a ↓ 34) Efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 a ↓ 26) C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 a ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 a ↓ 19) (inducción del CYP3A por efavirenz)	Si se coadministran efavirenz y telaprevir, se debe utilizar 1.125 mg de telaprevir cada 8 horas.
Simeprevir/Efavirenz (150 mg una vez al día /600 una vez al día)	Simeprevir: AUC: ↓71% (↓67 a ↓74) C _{max} : ↓51% (↓46 a ↓56) C _{min} : ↓91% (↓88 a ↓92) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sin efecto (↔) equivale a una disminución en el ratio medio estimada en ≤20% o un aumento en el ratio medio estimado en ≤25% (inducción enzimática de CYP3A4)	La administración concomitante de simeprevir con efavirenz resultó en un descenso significativo de las concentraciones plasmáticas de simeprevir debido a la inducción de CYP3A por efavirenz, lo que podría resultar en una pérdida del efecto terapéutico de simeprevir. No se recomienda la administración conjunta de simeprevir con efavirenz.
Antibióticos		
Azitromicina/Efavirenz (600 mg dosis única/400 mg una vez al día)	Interacción farmacocinética clínicamente no significativa	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
Claritromicina/Efavirenz (500 mg q12h/400 mg una vez al día)	Claritromicina: AUC: ↓ 39% (↓ 30 a ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 35) Claritromicina 14-hydroximetabolito: AUC: ↑ 34% (↑ 18 a ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 a ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 a ↑ 19) (inducción CYP3A4) En un 46% de voluntarios no infectados que recibieron la combinación efavirenz y claritromicina se produjo erupción.	Se desconoce la importancia clínica de estos cambios en los niveles plasmáticos de claritromicina. Se deben considerar alternativas a claritromicina (p. ej. azitromicina). No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.
Otros antibióticos macrólidos (p.ej. eritromicina)/Efavirenz	No se ha estudiado esta interacción.	No hay datos disponibles para hacer una recomendación de

Medicamentos por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del Medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C_{max}, C_{min} con intervalos de confianza si están disponibles^a (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
		dosis.
Antimicrobianos		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg una vez al día/ 600 mg una vez al día)	<p>Rifabutin:</p> <p>AUC: ↓ 38% (↓ 28 a ↓ 47) C_{max}: ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46) C_{min}: ↓ 45% (↓ 31 a ↓ 56)</p> <p>Efavirenz:</p> <p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12% (↓ 24 a ↑ 1) (inducción CYP3A4)</p>	La dosis diaria de rifabutin debería aumentarse un 50% cuando se administra con efavirenz. Se debe considerar duplicar la dosis de rifabutin en regímenes donde la rifabutin se administre 2 ó 3 veces por semana en combinación con efavirenz. El efecto clínico de este ajuste de dosis no ha sido evaluado adecuadamente. Debe considerarse la tolerabilidad individual y la respuesta virológica cuando se realicen ajustes de dosis (ver sección 5.2).
Rifampicina/Efavirenz (600 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	<p>Efavirenz:</p> <p>AUC: ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 36) C_{max}: ↓ 20% (↓ 11 a ↓ 28) C_{min}: ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46) (inducción CYP3A4 y CYP2B6)</p>	Cuando se esté administrando con rifampicina en pacientes que pesen 50 kg o más, un aumento en la dosis diaria de efavirenz hasta 800 mg puede aportar una exposición similar a una dosis diaria de 600 mg cuando se administra sin rifampicina. El efecto clínico de este ajuste de dosis no ha sido evaluado adecuadamente. Debe considerarse la tolerabilidad individual y la respuesta virológica cuando se realicen ajustes de dosis (ver sección 5.2). No es necesario realizar un ajuste de dosis para la rifampicina.
Antifúngicos		
Itraconazol/Efavirenz (200 mg q12h/600 mg una vez al día)	<p>Itraconazol:</p> <p>AUC: ↓ 39% (↓ 21 a ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 a ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 a ↓ 58) (reducción en las concentraciones de itraconazol: inducción CYP3A4)</p> <p>Hidroxitraconazol:</p> <p>AUC: ↓ 37% (↓ 14 a ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 a ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 a ↓ 60)</p> <p>Efavirenz:</p> <p>Cambio farmacocinético clínicamente no significativo.</p>	Teniendo en cuenta que no puede hacerse una recomendación de dosis para itraconazol, debe considerarse un tratamiento antifúngico alternativo.
Posaconazol/Efavirenz (--/400 mg una vez al día)	<p>Posaconazol:</p> <p>AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 45% (inducción UDP-G)</p>	El uso concomitante de posaconazol y efavirenz debería evitarse a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo.
Voriconazol/Efavirenz (200 mg dos veces al	<p>Voriconazol:</p> <p>AUC: ↓ 77%</p>	Cuando se coadministra efavirenz con voriconazol, la dosis de

Medicamentos por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del Medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C_{max}, C_{min} con intervalos de confianza si están disponibles^a (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
<p>día/400 mg una vez al día)</p> <p>Voriconazol/Efavirenz (400 mg dos veces al día/300 mg una vez al día)</p>	<p>C_{max}: ↓ 61%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38%</p> <p>Voriconazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 a ↑ 13)* C_{max}: ↑ 23% (↓ 1 a ↑ 53)*</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 a ↑ 29)** C_{max}: ↔**</p> <p>*comparado con 200 mg dos veces al día solo. ** comparado con 600 mg una vez al día solo. (inhibición competitiva del metabolismo oxidativo)</p>	<p>mantenimiento de voriconazol debe aumentarse a 400 mg dos veces a día y la dosis de efavirenz debe reducirse en un 50%, p. ej. hasta 300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol finalice, la dosis inicial de efavirenz debe restaurarse.</p>
<p>Fluconazol/Efavirenz (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 de 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>
Antimaláricos		
<p>Arteméter/lumefantrina/ Efavirenz (20/120 mg comprimido, 6 dosis de 4 comprimidos durante 3 días/600 mg una vez al día)</p>	<p>Arteméter: AUC: ↓ 51% C_{max}: ↓ 21%</p> <p>Dihidroartemisinina: AUC: ↓ 46% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>Lumefantrina: AUC: ↓ 21% C_{max}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↓ 17% C_{max}: ↔</p> <p>(inducción CYP3A4)</p>	<p>Puesto que las concentraciones disminuidas de arteméter, dihidroartemisinina, o lumefantrina pueden resultar en una disminución de la eficacia antimalárica, se recomienda tener precaución cuando se coadministra efavirenz y comprimidos de arteméter/lumefantrina.</p>
<p>Atovacuona e hidrocloreuro de proguanil/Efavirenz (250/100 mg dosis única/600 mg una vez al día)</p>	<p>Atovacuona: AUC: ↓ 75% (↓ 62 a ↓ 84) C_{max}: ↓ 44% (↓ 20 a ↓ 61)</p> <p>Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 a ↓ 65) C_{max}: ↔</p>	<p>Siempre que sea posible, debe evitarse la administración concomitante de atovacuona/proguanil con efavirenz.</p>
AGENTES ÁCIDO REDUCTORES		
<p>Hidróxido de aluminio-hidróxido de magnesio-simeticona/Efavirenz (30 ml dosis única/400 mg dosis única) Famotidina /Efavirenz (40 mg dosis única/400 mg</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>

Medicamentos por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del Medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C_{max}, C_{min} con intervalos de confianza si están disponibles^a (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
dosis única)		
ANTIANSIOLÍTICOS		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg dosis única/600 mg una vez al día)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 a ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 a ↑ 32) Estos cambios no se consideran clínicamente significativos.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
ANTICOAGULANTES		
Warfarina/Efavirenz Acenocumarol/Efavirenz	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas y los efectos de la warfarina o del acenocumarol están potencialmente aumentadas o disminuidas por efavirenz.	Puede requerirse realizar un ajuste de dosis de warfarina o acenocumarol.
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina/Efavirenz (400 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Carbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20 a ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 a ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 a ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 a ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 a ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 a ↓ 53) (reducción en las concentraciones de carbamazepina: inducción CYP3A4; reducción en las concentraciones de efavirenz: inducción de CYP3A4 y CYP2B6) El AUC, C _{max} y C _{min} del metabolito epóxido de carbamazepina activa en el estado estacionario permaneció sin cambios. No se ha estudiado la coadministración de dosis más elevadas de efavirenz o carbamazepina.	No puede hacerse una recomendación de dosis. Se debe considerar el tratamiento con otro anticonvulsivante alternativo. Los niveles plasmáticos de carbamazepina deben monitorizarse periódicamente.
Fenitoina, Fenobarbital y otros anticonvulsivantes que son sustratos de isoenzimas CYP450	Esta interacción no se ha estudiado. Es posible que se produzca un aumento o reducción de las concentraciones plasmáticas de fenitoina, fenobarbital y otros anticonvulsivantes que son sustratos de isoenzimas CYP450 cuando se coadministran con efavirenz.	Deben monitorizarse de forma periódica los niveles de anticonvulsivantes cuando se coadministra efavirenz con anticonvulsivantes que son sustratos de isoenzimas CYP450.
Ácido valproico/Efavirenz (250 mg dos veces al día/600 mg una vez al día)	El efecto sobre la farmacocinética de efavirenz no es clínicamente significativo. Los datos limitados sugieren que no hay efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética del ácido valproico.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz. Los pacientes deben monitorizarse para el control de las convulsiones.
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentina/Efavirenz	Esta interacción no se ha estudiado. No se esperan interacciones clínicamente significativas ya que vigabatrina y gabapentina se eliminan exclusivamente de forma inalterada por la orina y es improbable que	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.

Medicamentos por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del Medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C_{max}, C_{min} con intervalos de confianza si están disponibles^a (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
	compitan por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación usadas por efavirenz.	
ANTIDEPRESIVOS		
Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRSs)		
Sertralina/Efavirenz (50 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Sertralina: AUC: ↓ 39% (↓ 27 a ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 a ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 a ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 a ↑ 16) C _{min} : ↔ (inducción de CYP3A4)	Los aumentos de la dosis de sertralina deberán realizarse en función de la respuesta clínica. No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.
Paroxetina/Efavirenz (20 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Interacción farmacocinética clínicamente no significativa.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
Fluoxetina/Efavirenz	Esta interacción no se ha estudiado. Puesto que la fluoxetina presenta un perfil metabólico similar a paroxetina, p. ej. un efecto inhibitorio de CYP2D6 potente, se espera que la fluoxetina tampoco presente interacciones.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
Inhibidores de la Recaptación de norepinefrina y dopamina		
Bupropión/Efavirenz [150 mg dosis única (liberación prolongada)/600 mg una vez al día]	Bupropión: AUC: ↓ 55% (↓ 48 a ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 47) Hidroxi bupropión: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 a ↑ 80) (inducción de CYP2B6)	Los aumentos en la dosis de bupropión deberán realizarse en función de la respuesta clínica, pero no debe excederse la dosis máxima recomendada de bupropión. No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.
ANTI-HISTAMINICOS		
Cetirizina/Efavirenz (10 mg dosis única/600 mg una vez al día)	Cetirizina: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 a ↓ 30) Estos cambios no se consideran clínicamente significativos. Efavirenz: Interacción farmacocinética clínicamente no significativa.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
AGENTES CARDIOVASCULARES		
Bloqueantes de los canales de calcio		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 a ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 a ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 a ↓ 75) Desacetil diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 a ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 a ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 a ↓ 75)	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.

Medicamentos por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del Medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C_{max}, C_{min} con intervalos de confianza si están disponibles^a (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
	<p>N-monodesmetil diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 a ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 a ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 a ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 a ↑ 26) (inducción CYP3A4) El aumento en los parámetros farmacocinéticos de efavirenz no se considera clínicamente significativo.</p>	
Verapamilo, Felodipino, Nifedipino y Nicardipino	Interacción no estudiada. Cuando se coadministra efavirenz con un bloqueante de los canales de calcio que sea sustrato de la enzima CYP3A4, hay una posible reducción de las concentraciones plasmáticas de los bloqueantes de los canales de calcio.	Los ajustes de dosis para los bloqueantes de los canales de calcio deberán realizarse en función de la respuesta clínica (consultar el Resumen de las Características del Producto para los bloqueantes de los canales de calcio).
MEDICAMENTOS HIPOLIPEMIANTES		
Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa		
Atorvastatina/Efavirenz (10 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	<p>Atorvastatina: AUC: ↓ 43% (↓ 34 a ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 a ↓ 26)</p> <p>2-hidroxi atorvastatina: AUC: ↓ 35% (↓ 13 a ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 a ↓ 23)</p> <p>4-hidroxi atorvastatina: AUC: ↓ 4% (↓ 0 a ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 a ↓ 51)</p> <p>Total inhibidores HMG- CoA reductasa activa: AUC: ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 a ↓ 26)</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 Características del Producto de atorvastatina). No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.
Pravastatina/Efavirenz (40 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Pravastatina: AUC: ↓ 40% (↓ 26 a ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 a ↑ 12)	Los niveles de colesterol deben monitorizarse periódicamente. Puede que sea necesario realizar un ajuste de la dosis de pravastatina (consultar el Resumen de las Características del Producto de pravastatina). No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.
Simvastatina/Efavirenz (40 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	<p>Simvastatina: AUC: ↓ 69% (↓ 62 a ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 a ↓ 79)</p> <p>Simvastatina ácida: AUC: ↓ 58% (↓ 39 a ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 a ↓ 58)</p>	Los niveles de colesterol deben monitorizarse periódicamente. Puede que sea necesario realizar un ajuste de la dosis de simvastatina (consultar el Resumen de las Características del Producto de simvastatina). No es necesario realizar un ajuste de

Medicamentos por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del Medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C_{max}, C_{min} con intervalos de confianza si están disponibles^a (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
	Total inhibidores de la HMG –CoA reductasa activa: AUC: ↓ 60% (↓ 52 a ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 a ↓ 78) (inducción CYP3A4) La coadministración de efavirenz con atorvastatina, pravastatina, o simvastatina no afectó a los valores de AUC o C _{max} de efavirenz.	dosis para efavirenz
Rosuvastatina/Efavirenz	Interacción no estudiada. Rosuvastatina se excreta en gran cantidad inalterada por vía fecal, por lo tanto no se espera interacción con efavirenz.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		
Vía oral: Etinilestradiol+ Norgestimato/Efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓8%(↑ 14 a ↓25) Norelgestromin (metabolito activo): AUC: ↓ 64% (↓62 a ↓67) C _{max} : ↓ 46% (↓39 a ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓79 a ↓ 85) Levonorgestrel (metabolito activo): AUC: ↓ 83% (↓79 a ↓87) C _{max} : ↓ 80% (↓77 a ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓80 a ↓ 90) (inducción de metabolismo) Efavirenz: interacción clínicamente no significativa. Se desconoce la importancia clínica de estos efectos.	Debe utilizarse un método de barrera fiable, además de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.6).
Inyectables: Acetato de depomedroxiprogesterona acetato (DMPA)/Efavirenz (150 mg IM dosis única de DMPA)	En un estudio de interacción farmacológica de 3 meses, no se encontraron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de MPA, entre los pacientes que recibieron un tratamiento antirretroviral que contenía efavirenz y los pacientes que no recibieron tratamiento antirretroviral. Otros investigadores han obtenido resultados similares, aunque los niveles plasmáticos de MPA fueron más variables en el segundo estudio. En ambos estudios, los niveles plasmáticos de progesterona para aquellos pacientes que recibieron efavirenz y DMPA se mantuvieron bajos, resultado compatible con la supresión de la ovulación.	Debido a que la información disponible es limitada, debe utilizarse un método de barrera fiable, además de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.6).
Implante: Etonogestrel/Efavirenz	Interacción no estudiada. Podría esperarse un descenso en la exposición de etonogestrel (inducción del CYP3A4). Ocasionalmente se han	Debe utilizarse un método de barrera fiable, además de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.6).

Medicamentos por áreas terapéuticas (dosis)	Efectos sobre los niveles del Medicamento Porcentaje medio del cambio en AUC, C_{max}, C_{min} con intervalos de confianza si están disponibles^a (mecanismo)	Recomendación sobre la coadministración con efavirenz
	notificado comunicaciones posteriores a la comercialización de fracaso de la anticoncepción con etonogestrel en pacientes expuestos a efavirenz.	
INMUNOSUPRESORES		
Inmunosupresores metabolizados por CYP3A4 (ej. ciclosporina, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interacción no estudiada. Podría esperarse un descenso en la exposición del inmunosupresor (inducción CYP3A4). No se espera que estos inmunosupresores afecten a la exposición de efavirenz.	Podría requerirse un ajuste de dosis para los inmunosupresores. Se recomienda monitorizar las concentraciones de 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 _{max} : ↓ 45% (↓ 25 a ↓ 59) (inducción CYP3A4) En un estudio en pacientes infectados por VIH consumidores de drogas por vía intravenosa, la coadministración de efavirenz con metadona produjo un descenso en los niveles plasmáticos de metadona y síndrome de abstinencia a opiáceos. La dosis de metadona se aumentó una media del 22% para aliviar los síntomas del síndrome de abstinencia.	Los pacientes deben ser monitorizados respecto a los signos del síndrome de abstinencia y deberá aumentarse sus dosis de metadona, para aliviar los síntomas del síndrome de abstinencia.
Buprenorfina/naloxona/ Efavirenz	Buprenorfina: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfina: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Interacción farmacocinética clínicamente no significativa.	A pesar del descenso en la exposición a buprenorfina, ningún paciente presentó síndrome de abstinencia. No es necesario ajuste de dosis de buprenorfina ni de efavirenz cuando se coadministran.

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

^b intervalos de confianza del 95%.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Ver más abajo y la sección 5.3. No debe utilizarse efavirenz durante el embarazo a no ser que la situación clínica del paciente requiera dicho tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben someterse a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con efavirenz.

Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

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

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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). También se enumeran en cursiva las reacciones adversas observadas en la postcomercialización en asociación a tratamientos antirretrovirales conteniendo efavirenz. La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando el siguiente convenio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); 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 ($< 1/10.000$).

<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
poco frecuentes	hipersensibilidad
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
frecuentes	hipertrigliceridemia*
poco frecuentes	hipercolesterolemia*
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
frecuentes	sueños anormales, ansiedad, depresión, insomnio*
poco frecuentes	inestabilidad emocional, agresividad, estado de confusión, euforia, alucinaciones, manía, paranoia, <i>psicosis</i> [†] , intento de suicidio, idea suicidas*
raras	<i>delirios</i> [‡] , <i>neurosis</i> [‡] , <i>suicidio consumado</i> ^{‡,*}
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
frecuentes	<i>alteraciones de la coordinación cerebelosa y del equilibrio</i> [†] , trastornos de la concentración (3,6%), mareos (8,5%), dolor de cabeza (5,7%), somnolencia (2,0%)*
poco frecuentes	agitación, amnesia, ataxia, coordinación anormal, convulsiones, pensamientos anormales*, <i>temblor</i> [†]
<i>Trastornos oculares</i>	
poco frecuentes	visión borrosa

<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	
poco frecuentes	<i>tinnitus</i> [†] , vertigo
<i>Trastornos vasculares</i>	
frecuentes	<i>rubor</i> [‡]
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
frecuentes	dolor abdominal, diarrea, náuseas, vomitos
poco frecuentes	pancreatitis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
frecuentes	aspartato aminotransferasa (AST) elevada*, alanina aminotransferasa (ALT) elevada*, gamma-glutamyl transferasa (GGT) elevada*
poco frecuentes	hepatitis aguda
raras	<i>fallo hepático</i> ^{‡,*}
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
muy frecuentes	erupción cutánea (11,6%)*
frecuentes	prurito
poco frecuentes	eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson*
raras	<i>dermatitis fotoalérgica</i> [‡]
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	
poco frecuentes	ginecomastia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
frecuentes	fatiga

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Información relativa a la vigilancia postcomercialización

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

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

Erupción cutánea

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

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

La experiencia con efavirenz en pacientes en los que se haya suspendido el tratamiento con otros agentes antirretrovirales de la clase ITINN es limitada. Las tasas notificadas de erupciones cutáneas

recurrentes tras un cambio desde un tratamiento con nevirapina a un tratamiento con efavirenz, basado principalmente en datos de una cohorte retrospectiva de la literatura publicada, varía en un rango del 13 al 18%, comparable a la tasa observada en pacientes tratados con efavirenz en estudios clínicos (ver sección 4.4).

Síntomas psiquiátricos

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

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

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

Trastornos del sistema nervioso

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

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

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

Fallo hepático

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

Síndrome de Reconstitución Inmune

En los pacientes infectados por VIH que presenten una deficiencia inmune grave, en el momento en el que se inicie 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 generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Alteraciones en pruebas de laboratorio

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

Amilasa: en 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 de la normalidad, en el 10% de los pacientes tratados con efavirenz y el 6% de los pacientes tratados con los regímenes de control. Se desconoce la relevancia clínica del aumento asintomático de la amilasa sérica.

Parámetros metabólicos

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

Población pediátrica

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

Otras poblaciones especiales

Enzimas hepáticas en hepatitis B o C en pacientes co-infectados

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Código ATC: J05AG03

Mecanismo de acción

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

Actividad antiviral

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

Resistencias

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

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

Resistencia cruzada

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

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

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

Eficacia clínica

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

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

El ensayo 006, fue un estudio abierto, randomizado en el que se comparaban las combinaciones efavirenz + zidovudina + lamivudina vs efavirenz + indinavir con indinavir + zidovudina + lamivudina en 1.266 pacientes. Uno de los criterios de inclusión de dichos pacientes fue no haber sido tratados previamente con efavirenz, lamivudina, ITINN o IP. La media basal del recuento de células CD4 fue de 341 células /mm³ y la media basal del nivel VIH-ARN fue 60,250 copias/ml. Los resultados de eficacia del ensayo 006 en un subgrupo de 614 pacientes que habían sido incluidos durante al menos 48 semanas se encuentran en la Tabla 2. En el análisis del porcentaje de respuesta, a los pacientes que interrumpieron el estudio de forma temprana por cualquier causa o para los que no se disponía de medidas de VIH-ARN, que iban precedidas o seguidas de determinaciones por encima del límite de cuantificación de la prueba, se les asignó un valor de VIH-ARN superior a 50 o por encima de 400 copias/ml en los puntos de tiempo no medidos (NC = F).

Tabla 2: Resultados de eficacia del ensayo 006

Régimen Tratamiento ^d	n	Porcentaje de respuestas (NC = F ^a) Plasma VIH-ARN		Cambio medio del recuento basal de células CD4 células/mm ³ (E.E.M. ^c) 48 semanas
		< 400 copias/ml (95% I.C. ^b)	<50 copias/ml (95% I.C. ^b)	
		48 semanas	48 semanas	
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12,3)

^a NC= F, no completó = fracaso.

^b I.C. intervalo de confianza.

^c E.E.M., error estándar de la media.

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

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

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

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

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

^a NC= F, no completó = fracaso.

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

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

^d E.E.M., error estándar de la media.

---, no realizado

Población pediátrica

El estudio AI266922 fue un estudio abierto para evaluar la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y actividad antiviral de efavirenz en combinación con didanosina y emtricitabina en pacientes pediátricos naive o previamente tratados con antirretrovirales. Se trataron con efavirenz 37 pacientes de 3 meses a 6 años de edad (mediana 0,7 años). En el punto basal, la mediana del ARN del VIH-1 plasmático fue de 5,88 log₁₀ copias/ml, la mediana del recuento de células CD4+ fue de 1144 células/mm³ y la mediana del porcentaje de CD4+ fue del 25%. La mediana del tiempo en tratamiento con la terapia de estudio fue de 132 semanas; el 27% de los pacientes pararon el tratamiento antes de la semana 48. Utilizando un análisis por Intención de Tratar (en sus siglas inglesas ITT), las proporciones globales de los pacientes con ARN del VIH-1 < 400 copias/ml y < 50 copias/ml en la semana 48 fueron del 57% (21/37) y del 46% (17/37), respectivamente. La mediana del incremento desde el valor basal en el recuento de CD4+ a las 48 semanas de tratamiento fue de 215 células/mm³ y la mediana del incremento en el porcentaje CD4+ fue del 6%.

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

El estudio PACTG 382 fue un estudio abierto para evaluar la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y actividad antiviral de efavirenz en combinación con nelfinavir y un ITIAN en pacientes pediátricos naive o previamente tratados con ITIAN. Ciento dos pacientes de entre 3 meses y 16 años de edad (mediana 5,7 años) fueron tratados con efavirenz. El 87% de los pacientes habían recibido terapia antirretroviral previa. En el punto basal, la mediana del ARN del VIH-1 plasmático fue de 4,57 log₁₀ copias/ml, la mediana del recuento de células CD4+ fue de 755 células/mm³ y la mediana del porcentaje de CD4+ fue del 30%. La mediana del tiempo en tratamiento con la terapia de estudio fue de 118 semanas; el 25% de los pacientes pararon el tratamiento antes de la semana 48. Utilizando un análisis por ITT, la proporción global de pacientes con ARN del VIH-1 < 400 copias/ml y < 50 copias/ml en la semana 48 fue del 57% (58/102) y 43% (44/102), respectivamente. La mediana del incremento desde el valor basal en el recuento de CD4+ a las 48 semanas de tratamiento fue de 128 células/mm³ y el aumento mediano en el porcentaje de CD4+ fue del 5%.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Los valores medios de la C_{máx}, la C_{mín} y el AUC en estado estacionario de pacientes infectados por VIH fueron lineales con dosis diarias de 200 mg, 400 mg y 600 mg. En 35 pacientes que recibieron 600 mg de efavirenz una vez al día, la C_{máx} plasmática media en el estado estacionario fue de 12,9 ±

3,7 microM (29%) [media \pm D.S. (%C.V.)], la C_{\min} en estado estacionario fue de $5,6 \pm 3,2$ microM (57%), y el AUC fue de 184 ± 73 microM·h (40%).

Efecto de los alimentos

En voluntarios no infectados, el AUC y C_{\max} de una dosis única de 600 mg de efavirenz comprimidos recubiertos con película, se aumentó en un 28% (IC del 90%: 22-33%) y en un 79% (IC del 90% : 58-102%), respectivamente, cuando se les administraba junto con una comida de alto contenido en grasas, en relación a la administración en ayuno (ver sección 4.4).

Distribución

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

Biotransformación

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

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

Se ha visto que efavirenz induce al CYP3A4 y CYP2B6, dando lugar a la inducción de su propio metabolismo, que puede ser clínicamente relevante en algunos pacientes. En voluntarios no infectados, la administración de dosis múltiples de 200 - 400 mg al día durante 10 días produjo una acumulación del medicamento inferior a la prevista (22 - 42% inferior) y una vida media más corta comparada con la administración a dosis única (ver debajo). También se ha visto que efavirenz induce a la UGT1A1. Las exposiciones de raltegravir (un sustrato de la UGT1A1) se reducen en presencia de efavirenz (ver sección 4.5, tabla 1). Aunque los datos *in vitro* sugieren que efavirenz inhibe el CYP2C9 y CYP2C19, ha habido informes contradictorios tanto de exposiciones aumentadas como disminuidas a sustratos de estas enzimas cuando se co-administran con efavirenz *in vivo*. El efecto neto de la coadministración no está claro.

Eliminación

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

Insuficiencia hepática

En un ensayo a dosis única, la vida media se duplicaba en el único paciente con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C), indicando un riesgo mucho mayor de acumulación. Un ensayo a dosis

múltiple no mostró un efecto significativo sobre la farmacocinética de efavirenz en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh Clase A) comparado con controles. Hubo datos insuficientes para determinar si la insuficiencia hepática o renal (Child Pugh Clase B o C) afecta a la farmacocinética de efavirenz.

Sexo, raza, personas de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo

Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa
Laurilsulfato de sodio
Almidón glicolato sódico (Tipo A)
Poloxamer 407
Estearato magnésico

Cubierta pelicular

Hipromelosa 6cP (HPMC 2910)
Lactosa monohidrato
Dióxido de titanio
Macrogol/PEG 3350
Triacetina 3
Óxido de hierro amarillo

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters PVC blanco opaco/PVdC-aluminio o aluminio-aluminio en un envase de cartón conteniendo 30 o 90 comprimidos recubiertos con película.

30x1 comprimidos recubiertos con película en blisters unidos perforados de PVC blanco opaco/PVdC-aluminio o aluminio-aluminio.

90x1 comprimidos recubiertos con película en blisters unidos perforados de PVC blanco opaco/PVdC-aluminio.

Multienvase (paquete) conteniendo 90 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 30x1 comprimidos recubiertos con película) en blisters unidos perforados de PVC blanco opaco/PVdC-aluminio o aluminio-aluminio.

Multienvase (envase de cartón) conteniendo 90 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 30x1 comprimidos recubiertos con película) en blisters unidos perforados de PVC blanco opaco/PVdC-aluminio o aluminio-aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/742/001-011

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

Fecha de la primera autorización: 9 de enero de 2012

Fecha de la última renovación: 9 de septiembre de 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.)
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb,
Croacia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**ENVASE DE CARTON PARA ENVASE DE BLISTER QUE CONTIENE <30><30x1><90>
EFAVIRENZ TEVA 600mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Efavirenz Teva 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Efavirenz

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 600 mg de efavirenz.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene además lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película
30x1 comprimidos recubiertos con película
90x1 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/742/001 (30 x 1 – blister PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/002 (30 – blister PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/003 (90 – blister PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/006 (30 x 1 – blister alu/alu)

EU/1/11/742/007 (30 – blister alu/alu)

EU/1/11/742/008 (90 – blister alu/alu)

EU/1/11/742/011 (90 x 1 – blister PVC/PVDC/alu)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Efavirenz Teva 600 mg comprimidos recubiertos con película

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETADO DEL PAQUETE EXTERIOR PARA MULTIENVASES DE 90 (3 ENVASES DE 30x1 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA) – CON BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Efavirenz Teva 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Efavirenz

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 600 mg de efavirenz.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

El comprimido contiene además lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Multienvase: 90 (3 envases de 30x1) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/742/004 (multienvase – blister PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/009 (multienvase – blister alu/alu)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Efavirenz Teva 600 mg comprimidos recubiertos con película

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR PARA MULTIENVASES DE 90 (3 ENVASES DE 30x1 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA) – CON BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Efavirenz Teva 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Efavirenz

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 600 mg de efavirenz.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

El comprimido contiene además lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Multienvase: 90 (3 envases de 30x1) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/742/005 (envase multi-pack – blister PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/010 (envase multi-pack – blister alu/alu)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Efavirenz Teva 600 mg comprimidos recubiertos con película

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

COMPONENTE DEL MULTIENVASE DE 90 (3 ENVASES DE 30x1 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA) – SIN BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Efavirenz Teva 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Efavirenz

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 600 mg de efavirenz.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

El comprimido contiene además lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30x1 comprimidos recubiertos con película. Los componentes de un multienvase no se pueden vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/742/001 (30 x 1 – blister PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/006 (30 x 1 – blister alu/alu)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Efavirenz Teva 600 mg comprimidos recubiertos con película

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

**EFAVIRENZ TEVA 600 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA:
ETIQUETADO DEL BLISTER**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Efavirenz Teva 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Efavirenz

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Efavirenz Teva 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG Efavirenz

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Efavirenz Teva y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Efavirenz Teva
3. Cómo tomar Efavirenz Teva
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Efavirenz Teva
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Efavirenz Teva y para qué se utiliza

Efavirenz Teva, que contiene el principio activo efavirenz, forma parte de una clase de medicamentos antirretrovirales denominados inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINNs). Se trata de **un medicamento antirretroviral que actúa contra la infección producida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1)** reduciendo la cantidad del virus en la sangre. Se utiliza en adultos, adolescentes y niños de 3 años o más.

Su médico le ha recetado Efavirenz Teva porque usted padece una infección por VIH. Efavirenz Teva, tomado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales reduce la cantidad del virus en la sangre.

Esto puede fortalecer su sistema inmunitario y reducir el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas a la infección por VIH.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar efavirenz teva

No tome Efavirenz Teva

- **si es alérgico** a efavirenz o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Contacte con su médico o farmacéutico para cualquier consulta que necesite al respecto.
- **si padece enfermedad hepática grave.**
- **si está tomando actualmente** alguno de los siguientes medicamentos:
 - **astemizol o terfenadina** (utilizados para tratar síntomas alérgicos)
 - **bepiridil** (utilizado para tratar la enfermedad cardíaca)
 - **cisaprida** (utilizado para tratar el ardor de estómago)
 - **alcaloides ergóticos** (por ejemplo ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina) (utilizados para tratar la migraña y las cefaleas en racimo)
 - **midazolam o triazolam** (utilizados para ayudar a dormir)
 - **pimozida** (utilizado para tratar ciertas enfermedades mentales)
 - **Hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*) (planta medicinal utilizada para la depresión y la ansiedad)

Si está tomando alguno de estos medicamentos, informe inmediatamente a su médico. Tomar estos medicamentos con Efavirenz Teva podría producir reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales o impedir que Efavirenz Teva actúe adecuadamente.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Efavirenz Teva.

- **Efavirenz Teva debe tomarse con otros medicamentos que actúen contra el virus VIH.** Si se le receta Efavirenz Teva porque el tratamiento actual no ha evitado la multiplicación del virus, deberá recibir al mismo tiempo otro medicamento que no haya tomado hasta ahora.
- Mientras esté tomando este medicamento **aún puede transmitir el VIH a los demás**, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas. Este medicamento no es una cura para la infección por VIH y usted puede continuar desarrollando infecciones u otras enfermedades asociadas con la enfermedad por VIH.
- Usted debe permanecer bajo la vigilancia de su médico mientras esté tomando Efavirenz Teva.
- **Informe a su médico:**
 - **si tiene historial de enfermedad mental**, incluyendo depresión, o abuso de alcohol o drogas. Informe inmediatamente a su médico si se siente deprimido, tiene pensamientos suicidas o pensamientos extraños (ver sección 4, *Posibles efectos adversos*).
 - **si tiene historial de convulsiones (ataques o convulsiones)** o si está siendo tratado con anticonvulsivantes como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína. Si usted está tomando alguno de estos medicamentos, su médico puede necesitar comprobar el nivel de anticonvulsivante en su sangre para asegurar que no esté afectado mientras toma Efavirenz Teva. Su médico puede darle un anticonvulsivante distinto.
 - **si tiene historial de enfermedad hepática, incluyendo hepatitis crónica activa.** Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con una combinación de medicamentos antirretrovirales tienen un mayor riesgo de presentar efectos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales. Su médico puede realizar análisis de sangre para controlar el funcionamiento de su hígado o puede cambiarle a otro medicamento. **Si usted tiene enfermedad hepática grave, no tome Efavirenz Teva** (ver sección 2, No tome Efavirenz Teva).
- **Una vez que haya empezado a tomar Efavirenz Teva tenga cuidado con:**
 - **signos de mareos, dificultad para dormir, somnolencia, dificultad para concentrarse, o sueños anormales.** Estos efectos adversos pueden comenzar en el primer o segundo día de tratamiento y generalmente desaparecen en las primeras 2 a 4 semanas.
 - **cualquier signo de erupción cutánea.** Si usted tiene cualquier signo de erupción grave, con ampollas o fiebre, deje de tomar Efavirenz Teva e informe a su médico inmediatamente. Si tuvo erupción mientras tomaba cualquier otro ITINN, usted puede tener un riesgo alto de desarrollar erupción con Efavirenz Teva.
 - **cualquier signo de inflamación o infección.** En algunos pacientes con infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas se deben a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, que le permite combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si usted observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente. Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.
 - **problemas óseos.** Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido

óseo provocada por la pérdida de suministro de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son rigidez en las articulaciones, dolor y molestias especialmente en cadera, rodilla y hombro, y dificultad de movimiento. Si usted nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico.

Niños y adolescentes

Efavirenz Teva comprimidos recubiertos con película no se recomienda para niños menores de 3 años o que pesen menos de 40 kg.

Toma de Efavirenz Teva con otros medicamentos

Usted no debe tomar Efavirenz Teva con ciertos medicamentos. Estos se enumeran bajo el título “No tome Efavirenz Teva” al comienzo de la Sección 2. Incluye algunos medicamentos comunes y una planta medicinal (Hierba de San Juan) que pueden producir interacciones graves.

Informe a su médico o farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Efavirenz Teva puede interactuar con otros medicamentos, incluidas las preparaciones a base de hierbas tales como extractos de *Ginkgo biloba*. Como consecuencia, la cantidad de Efavirenz Teva o de otros medicamentos en su sangre puede estar afectada. Esto puede impedir que los medicamentos actúen adecuadamente, o hacer que alguno de sus efectos adversos empeore. En algunos casos, su médico puede necesitar ajustar su dosis o comprobar sus niveles en sangre. **Es importante informar a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes:**

- **Otros medicamentos utilizados para la infección por VIH:**
 - inhibidores de la proteasa: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir potenciado con ritonavir, saquinavir o fosamprenavir/saquinavir. Su médico puede considerar darle un medicamento alternativo o cambiar la dosis de los inhibidores de la proteasa.
 - maraviroc
 - el comprimido que contiene efavirenz, emtricitabina y tenofovir, no debe tomarse con Efavirenz Teva a no ser que se lo recomiende su médico puesto que contiene efavirenz, el principio activo de Efavirenz Teva.
- **Medicamentos utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C:** boceprevir, telaprevir, simeprevir.
- **Medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas,** incluyendo la tuberculosis y la infección por el complejo mycobacterium avium relacionada con SIDA: claritromicina, rifabutina, rifampicina. Su médico puede considerar un cambio de dosis o darle un antibiótico alternativo. Además su médico puede recetarle una dosis más alta de Efavirenz Teva.
- **Medicamentos utilizados para tratar infecciones por hongos (antifúngicos):**
 - voriconazol. Efavirenz Teva puede disminuir la cantidad de voriconazol en su sangre y voriconazol puede aumentar la cantidad de efavirenz en su sangre. Si usted toma estos dos medicamentos juntos, la dosis de voriconazol debe aumentarse y la dosis de efavirenz debe reducirse. Debe comprobarlo con su médico primero.
 - itraconazol. Efavirenz Teva puede disminuir la cantidad de itraconazol en su sangre.
 - posaconazol. Efavirenz Teva puede disminuir la cantidad de posaconazol en su sangre.
- **Medicamentos utilizados para tratar la malaria:**
 - arteméter/lumefantrina: Efavirenz Teva puede reducir la cantidad de arteméter/lumefantrina en su sangre.
 - atovacuona/proguanil: Efavirenz Teva puede reducir la cantidad de atovacuona/proguanil en su sangre.

- **Medicamentos utilizados para tratar convulsiones (anticonvulsivantes):** carbamazepina, fenitoína, fenobarbital. Efavirenz Teva puede disminuir o aumentar la cantidad de anticonvulsivante en su sangre. Carbamazepina puede hacer que sea menos probable que Efavirenz Teva actúe. Su médico puede considerar darle otro anticonvulsivante.
- **Medicamentos utilizados para disminuir la grasa en sangre (también llamados estatinas):** atorvastatina, pravastatina, simvastatina. Efavirenz Teva puede reducir la cantidad de estatinas en su sangre. Su médico comprobará sus niveles de colesterol y considerará cambiar la dosis de su estatina si fuese necesario.
- **Metadona** (un medicamento utilizado para tratar la adicción a los opiáceos): puede que su médico necesite cambiar su dosis de metadona.
- **Sertralina** (un medicamento utilizado para tratar la depresión): puede que su médico necesite cambiar su dosis de sertralina.
- **Bupropión** (un medicamento utilizado para tratar la depresión o para ayudar a dejar de fumar): puede que su médico necesite cambiar su dosis de bupropión.
- **Diltiazem o medicamentos similares (llamados bloqueantes de los canales de calcio que son medicamentos que se utilizan normalmente para la presión arterial alta o problemas de corazón):** cuando comience el tratamiento con Efavirenz Teva su médico puede necesitar ajustar su dosis de bloqueante de los canales de calcio.
- **Inmunosupresores como ciclosporina, sirolimus o tacrolimus** (medicamentos utilizados para prevenir el rechazo en los trasplantes de órganos): cuando empiece o deje de tomar Efavirenz Teva su médico monitorizará cuidadosamente sus niveles plasmáticos de inmunosupresores y puede necesitar ajustar su dosis.
- **Anticonceptivos hormonales, como píldoras anticonceptivas, anticonceptivos inyectables (por ejemplo, Depo-Provera) o implantes anticonceptivos (por ejemplo, Implanon):** usted también debe utilizar un método anticonceptivo de barrera fiable (ver Embarazo, lactancia y fertilidad). Efavirenz Teva puede hacer que los anticonceptivos hormonales no actúen adecuadamente. Se han producido embarazos en mujeres que toman Efavirenz Teva mientras utilizan un implante anticonceptivo, aunque no se ha establecido que el tratamiento con Efavirenz Teva causase el fallo anticonceptivo.
- **Warfarina o acenocumarol** (un medicamento utilizado para reducir los coágulos de la sangre): puede que su médico necesite cambiar su dosis de warfarina o acenocumarol.
- Extractos de *Ginkgo biloba* (una preparación a base de hierbas)

Efavirenz Teva con los alimentos y bebidas

Tomar Efavirenz Teva con el estómago vacío puede reducir los efectos adversos. Se debe evitar el zumo de pomelo cuando esté tomando Efavirenz Teva.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Las mujeres no deberán quedarse embarazadas durante el tratamiento con Efavirenz Teva ni en las **12 semanas posteriores al tratamiento**. Su médico podría pedir la realización de un test de embarazo, para asegurar que no está embarazada antes de comenzar el tratamiento con Efavirenz Teva.

Si usted pudiera quedar embarazada mientras está en tratamiento con Efavirenz Teva necesitaría utilizar siempre un anticonceptivo de barrera fiable (por ejemplo, un preservativo) junto con otros métodos anticonceptivos, incluidos los orales (la píldora) u otros anticonceptivos hormonales (por ejemplo, implantes, inyecciones). Efavirenz puede permanecer en su sangre durante un tiempo después de terminar el tratamiento. Por lo tanto, debe continuar utilizando métodos anticonceptivos alrededor de 12 semanas después de terminar el tratamiento con Efavirenz Teva.

Informe inmediatamente a su médico si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Si lo está, solo deberá tomar Efavirenz Teva en el caso de que tanto usted como su médico decidan que es claramente necesario. Pida consejo a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Se han observado malformaciones graves en fetos de animales y en recién nacidos cuyas madres fueron tratadas con efavirenz o con un medicamento que contiene una combinación de efavirenz, emtricitabina y tenofovir durante su embarazo. Si ha tomado Efavirenz Teva o el comprimido que contiene la combinación de efavirenz, emtricitabina y tenofovir durante su embarazo, su médico podrá pedir análisis de sangre periódicamente y otras pruebas diagnósticas para monitorizar el desarrollo de su bebé.

No debe dar el pecho a su hijo si está tomando Efavirenz Teva.

Conducción y uso de máquinas

Efavirenz Teva contiene efavirenz y puede producir mareos, trastornos de la concentración y somnolencia. Si nota estos síntomas, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

Efavirenz Teva contiene

9,98 mg de lactosa (como monohidrato) por cada dosis diaria de 600 mg.

Si su médico le ha dicho que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Efavirenz Teva

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Su médico le dará instrucciones para tomar la dosis adecuada.

- La dosis para adultos es de 600 mg una vez al día.
- Puede que sea necesario aumentar o disminuir la dosis de Efavirenz Teva si usted está tomando también ciertos medicamentos (ver Toma de Efavirenz Teva con otros medicamentos).
- Efavirenz Teva se administra por vía oral. Se recomienda tomarlo con el estómago vacío y preferiblemente antes de acostarse. Esto puede hacer que algunos efectos adversos (por ejemplo, mareos, somnolencia) causen menos problemas. Se define normalmente estómago vacío como 1 hora antes o 2 horas después de una comida.
- Se recomienda que el comprimido se ingiera entero con agua.
- Efavirenz Teva debe tomarse todos los días.
- Efavirenz Teva no debe utilizarse nunca como único medicamento para el tratamiento del VIH. Debe tomarse siempre en combinación con otros medicamentos anti-VIH.

Uso en niños y adolescentes

Efavirenz Teva comprimidos recubiertos con película no es apropiado para niños que pesen menos de 40 kg.

- La dosis para niños que pesen 40 kg o más es de 600 mg una vez al día.

Si toma más Efavirenz Teva del que debe

Si toma demasiado Efavirenz Teva, contacte con su médico o acuda al hospital más cercano. Mantenga el envase del medicamento junto a usted, así podrá describir fácilmente lo que ha tomado.

Si olvidó tomar Efavirenz Teva

Procure no saltarse ninguna dosis. **Si lo hace**, tome la siguiente dosis lo antes posible, pero no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si necesita ayuda para programar mejor las horas a las que tomar el medicamento, consulte con su médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Efavirenz Teva

Cuando empiece a acabarse su envase de Efavirenz Teva, solicite más a su médico o farmacéutico. Esto es sumamente importante, porque la cantidad de virus puede empezar a aumentar si deja de tomar el medicamento, aunque solo sea por un breve espacio de tiempo. Si esto ocurre, puede que el virus sea más difícil de tratar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Cuando se está tratando la infección por VIH, no siempre es posible decir cuales de los efectos secundarios no deseados han sido producidos por Efavirenz Teva o por otros medicamentos que está tomando al mismo tiempo o por la enfermedad del VIH en si misma.

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Los efectos no deseados más relevantes comunicados de la utilización de efavirenz junto con otros medicamentos anti-VIH son erupción cutánea y síntomas del sistema nervioso.

Si se le presenta una erupción debe consultar a su médico, ya que algunas erupciones pueden ser graves; no obstante, la mayoría de los casos de erupción desaparecen sin necesidad de cambiar el tratamiento con Efavirenz Teva. Los casos de erupción fueron más frecuentes entre niños que entre adultos tratados con efavirenz.

Los síntomas del sistema nervioso suelen producirse al inicio del tratamiento, pero generalmente disminuyen durante las primeras semanas. En un estudio, los síntomas del sistema nervioso se produjeron frecuentemente durante las primeras 1-3 horas después de tomar una dosis. Si estos síntomas le afectan, puede que su médico le sugiera que tome Efavirenz Teva a la hora de acostarse y con el estómago vacío. Algunos pacientes presentan síntomas más graves que pueden afectar al humor o la capacidad de pensamiento. De hecho, algunos pacientes se han suicidado. Estos problemas, suelen ocurrir más a menudo en pacientes que tienen antecedentes de enfermedad mental. Informe inmediatamente a su médico, si presenta estos síntomas o cualquier efecto secundario mientras esté tomando Efavirenz Teva.

Informe a su médico si nota alguno de estos efectos adversos:

Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)

- erupción cutánea

Frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

- sueños anormales, trastornos de la concentración, mareos, dolores de cabeza, dificultad para dormir, somnolencia, problemas de coordinación o equilibrio
- dolor de estómago, diarrea, náuseas, vómitos
- picor
- fatiga
- sensación de ansiedad, sensación de depresión

Los análisis pueden mostrar:

- aumento de las enzimas hepáticas en la sangre
- aumento de los triglicéridos (ácidos grasos) en la sangre

Poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

- nerviosismo, amnesia, confusión, convulsiones, pensamientos anormales
- visión borrosa
- sensación de movimiento o inclinación (vértigo)
- dolor abdominal (de estómago) causado por inflamación del páncreas
- reacción alérgica (hipersensibilidad) que puede producir reacciones cutáneas graves (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson)
- piel y ojos amarillentos, picor, o dolor abdominal (de estómago) causado por inflamación del hígado
- aumento de las mamas en los hombres
- comportamiento colérico, estado de ánimo afectado, ver y oír cosas que realmente no son (alucinaciones), manía (condición mental caracterizada por sobre actividad, euforia o irritabilidad), paranoia, pensamientos de suicidio
- sibilancias (sonido agudo y silbante al respirar), zumbidos u otro ruido continuo en los oídos
- temblor (sacudidas)
- rubor

Los análisis pueden mostrar:

- aumento del colesterol en la sangre

Raros (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

- erupción con picor causada por una reacción a la luz solar
- fallo hepático, que en algunos casos puede provocar la muerte o el trasplante hepático. En la mayoría de los casos se produjo en pacientes que ya habían tenido enfermedad hepática, pero hay algunas comunicaciones en pacientes sin enfermedad hepática existente.
- sensaciones de angustia inexplicables no asociadas con alucinaciones, pero puede ser difícil pensar de forma clara y sensata
- suicidio

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Efavirenz Teva

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Efavirenz Teva

- Cada comprimido recubierto con película de Efavirenz Teva contiene 600 mg del principio activo efavirenz.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, laurilsulfato de sodio, almidón glicolato sódico (Tipo A), poloxamer 407 y estearato magnésico en el núcleo. El componente de la cubierta pelicular contiene hipromelosa, lactosa monohidrato, dióxido de titanio, macrogol/PEG 3350, triacetina y óxido de hierro amarillo.

Aspecto del producto y contenido del envase

- Comprimido recubierto con película: comprimido recubierto con película de color amarillo, con forma de cápsula, grabado con “Teva” por una cara y “7541” por la otra.
- Efavirenz Teva está disponible en tamaños de envase de 30, 90 comprimidos recubiertos con película o 30x1/90x1 comprimidos recubiertos con película (en blisters unidos perforados) o un paquete multienvase o envase de cartón conteniendo 90 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 30x1 comprimidos recubiertos con película). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Países Bajos

Responsable de la fabricación

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.), Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Croacia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique/België/Belgien Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tel/Tél: +32 3 820 73 73	Lietuva UAB “Sicor Biotech” Telephone: +370 5 266 02 03
България Тева Фармасютикълс България ЕООД Телефон: +359 2 489 95 82	Luxembourg/Luxemburg Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G. Belgique/Belgien Tel/Tél: +32 3 820 73 73
Česká republika Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o Telephone: +(420) 251 007 111	Magyarország Teva Gyógyszergyár Zrt. Tel: +(36) 1 288 6400
Danmark Teva Denmark A/S Telephone:+ (45) 4498 5511	Malta Teva Pharmaceuticals Ireland L-Irlanda Tel: +353 51 321740
Deutschland ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02	Nederland Teva Nederland B.V. Tel: +31 (0) 800 0228 400
Eesti Teva Eesti esindus Telephone: +372 661 0801	Norge Teva Norway AS Telephone:+ (47) 66 77 55 90
Ελλάδα Teva Ελλάς Α.Ε. Τηλ: +30 210 72 79 099	Österreich ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Telephone: +43 1 97 007
España Teva Pharma, S.L.U. Telephone: +(34) 91 387 32 80	Polska Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o Telephone: +(48) 22 345 93 00
France Teva Santé	Portugal Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda

Telephone:+ (33) 1 55 91 7800	Telephone: +351 214 767 550
Hrvatska Pliva Hrvatska d.o.o. Tel:+ 385 1 37 20 000	România Teva Pharmaceuticals S.R.L Telephone: +4021 230 65 24
Ireland Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 (0)51 321 740	Slovenija Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 1 58 90 390
Ísland ratiopharm Oy Finnland Puh/Tel: +358 20 180 5900	Slovenská republika Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Telephone: +(421) 2 5726 7911
Italia Teva Italia S.r.l. Telephone:+ (39) 028917981	Suomi/Finland ratiopharm Oy Puh/Tel: +358 20 180 5900
Κύπρος Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα Τηλ: +30 210 72 79 099	Sverige Teva Sweden AB Telephone: +(46) 42 12 11 00
Latvija UAB “Sicor Biotech” filiāle Latvijā Telephone: +371 67 323 666	United Kingdom Teva UK Limited Telephone: +44 (0) 1977 628 500

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.