

VIORREVER®

EFAVIRENZ 200 mg

Cápsulas

EFAVIRENZ 600 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula de 200 mg contiene:

Efavirenz.....	200 mg
Lactosa monohidrato.....	230 mg
Xplobat (Almidón Glicolato Sódico).....	30 mg
Lauril sulfato de sodio.....	20 mg
Polivinilpirrolidona K 30.....	10 mg
Carbato de magnesio.....	10 mg
Alcohol etílico 96%.....	50 mg

Cada comprimido recubierto de 600 mg contiene:

Efavirenz.....	600 mg
Lauril sulfato de sodio.....	36 mg
Kollidon CL.....	192 mg
Silicato de calcio.....	96 mg
Povidona.....	24 mg
Almidón Pregelatinizado.....	240 mg
Estearato de magnesio.....	12 mg
Hidroxipropil metil celulosa 2910/5.....	9,70 mg
Polietilenglicol 8000.....	2,65 mg
Talco.....	6,35 mg
Dióxido de titanio.....	6,35 mg
Lactosa monohidrato.....	4,95 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiviral de uso sistémico.

Código ATC: N03AX14

INDICACIONES

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES Acción Farmacológica
Mecanismo de acción
Efavirenz es un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1). La actividad de Efavirenz es predominantemente por inhibición no competitiva de la transcriptasa reversa de HIV-1. La transcriptasa reversa del HIV-2 y las ADN polimerasas α, β, y γ no son inhibidas por Efavirenz.

-Electrofisiología cardíaca

Se ha evaluado el efecto de efavirenz sobre el intervalo QTc en un estudio de 3 grupos QT cruzados abierto, controlado por principio activo y con placebo, de 3 períodos de secuencia única fija, en 58 voluntarios sanos con polimorfismos de la CYP2B6.

Tras la administración de una dosis diaria de 600 mg de efavirenz durante 14 días, la media de la C_{max} de efavirenz en los sujetos con el genotipo *6/*6 del CYP2B6 fue 2,25 veces la media de la C_{max} observado en los sujetos con el genotipo *1/*1 de la CYP2B6. Se observó una relación positiva entre la concentración de efavirenz y la prolongación del QTc. En base a la relación entre concentración e intervalo QTc, la media de la prolongación del intervalo QTc y el límite superior del intervalo de confianza al 90% son 8,7 ms y 11,3 ms en los sujetos con el genotipo *6/*6 del CYP2B6 tras la administración de 600 mg al día de efavirenz durante 14 días.

FARMACODINAMIA

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 nmM en líneas de células linfoblastoides, células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y cultivos de macrófagos/monocitos.

Resistencia

En cultivo celular, la potencia de efavirenz frente a variantes virales con sustituciones de aminoácidos en las posiciones 48, 108, 179, 181 o 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) y a resistencia de 17 a 22 veces y de 15 a 22 veces, respectivamente, en las posiciones 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 o 225 de TR, pero con frecuencias más bajas y, a menudo, solo en combinación con K103N. El patrón de las sustituciones de aminoácidos en la TR, que se relaciona con la resistencia e favirenz 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 INNTI. Dos de los tres aislados clínicos resistentes a delavirdina examinados en Europa 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 de tratamiento (debido de carga viral) para evaluar su susceptibilidad a los INNTI. Trece de los aislados anteriormente caracterizados como resistentes a efavirenz, resultaron también resistentes a nevirapina y delavirdina. Cinco de estos aislados resistentes a INNTI tenían mutaciones K103N o una sustitución valina o 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 IP es bajo debido a la implicación de diferentes enzimas. El potencial de resistencia cruzada entre efavirenz e INTI es bajo debido a los diferentes sitios de unión sobre el objetivo y al mecanismo de acción.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Se obtuvieron concentraciones plasmáticas pico de 1,6-9,1 µM de Efavirenz a las 5 horas de la administración de dosis orales de 100 a 1600 mg a pacientes no infectados. Se observaron aumentos en los valores de C_{max} y AUC asociados a la dosis en los casos de dosis de dosis de 100 mg. Los aumentos no alcanzaron valores proporcionales, indicando por ende menores niveles de absorción en el caso de 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.

En pacientes con infección por VIH-1 en estado estacionario, los valores de C_{max} promedio, C_{min} promedio y AUC promedio resultaron proporcionales a la dosis en los casos de dosis diarias de 200 mg, 400 mg y 600 mg. En el caso de 35 pacientes que recibían dosis de 600 mg de Efavirenz una vez al día, el valor de C_{min} en estado estacionario se ubicó en 12,9 ± 3,7 µM (promedio ± DS), mientras que el correspondiente a C_{max} en estado estacionario fue de 5,6 ± 3,2 µM, y el de AUC alcanzó los 184 ± 73 µMh.

Distribución

Efavirenz presenta un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas humanas (de aproximadamente 99,5-99,75%), especialmente a la albúmina. En pacientes con infección VIH-1 a los que se administraron dosis de 200 a 600 mg de Efavirenz una vez por día, durante un período mínimo de un mes, las concentraciones de líquido cefalorraquídeo oscilaron entre el 0,26 y el 1,19% (con un promedio de 0,69%) de la concentración plasmática correspondiente. Esta proporción es aproximadamente 3 veces mayor a la fracción de Efavirenz en plasma no unido a las proteínas (libre).

Biotransformación

Tanto los estudios realizados en seres humanos como los estudios *in vitro* realizados con microsomos hepáticos humanos, demostraron que Efavirenz se metaboliza principalmente mediante el sistema del citocromo P450, con énfasis en los metabolitos hidroxilados que posteriormente atraviesan un proceso de glucuronidación. Estos metabolitos resultan básicamente inactivos contra el VIH-1. Los estudios *in vitro* realizados en Europa sugieren que las isoenzimas con mayor intervención en el metabolismo de Efavirenz son las CYP3A4 y la CYP2B6, y que efavirenz inhibe las isoenzimas de P450, 2C9, 2C19 y 3A4. En los estudios *in vitro* efavirenz no inhibió CYP2E1 e inhibió CYP2D6 y CYP1A2 solo a concentraciones muy superiores a las alcanzadas en clínica.

En pacientes con la variante genética homocigótica G516T de la isoenzima CYP2B6, puede incrementarse la exposición plasmática a efavirenz. Se desconocen las implicaciones clínicas de una asociación de este tipo; sin embargo, no puede 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 - 4% inferior) y una vida media más corta comparada con la administración a dosis única. 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. Aunque los datos *in vitro* sugieren que efavirenz inhibe el CYP2C9 y CYP2C19, se han observado informes contradictorios tanto de exposiciones aumentadas como disminuidas a sustratos de estas enzimas, cuando se coadministran con efavirenz *in vivo*. El efecto neto de la coadministración no está claro.

Eliminación

Efavirenz posee una vida media 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.

Efecto de los alimentos

- **Cápsulas:** En voluntarios no infectados, la biodisponibilidad de una dosis única de 600 mg de efavirenz en forma de cápsulas duras, aumentó en un 22% cuando se les administraba junto con una comida de alto contenido en grasas y en un 17% cuando se les administraba una comida normal, si se compara con la biodisponibilidad de una dosis de 600 mg administrada en ayunas.
- **Comprimidos:** En voluntarios no infectados, el AUC y C_{max} de una dosis única de 600 mg de efavirenz en forma de comprimidos recubiertos con película, aumentó en un 28% (IC del 90%: 22-33%) y 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 administrada en ayuno.

Insuficiencia hepática

En un estudio realizado en Europa a dosis única, la vida media se duplicó en el único paciente con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C), lo que indicaba 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.

Género, etnia, ancianos

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

Población pediátrica

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_{max} en el estado estacionario fue de 14,1 µM, la C_{min} en el estado estacionario fue de 5,6 µM y el AUC fue 216 µM x h. La farmacocinética de efavirenz en pacientes pediátricos fue similar a la de los adultos.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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.

Posología

Efavirenz debe administrarse en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. Con el objeto de mejorar la tolerancia de las reacciones adversas del sistema nervioso, se recomienda tomar la dosis al acostarse.

Adultos

La dosis recomendada de efavirenz en combinación con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INTI) con o sin IP es de 600 mg por vía oral, una vez al día.
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%, por ejemplo hasta 300 mg una vez al día. Cuando se termine el tratamiento con voriconazol, la dosis inicial de efavirenz debe restablecerse.
Si efavirenz se coadministra con rifampicina a pacientes que pesen 50 kg o más, podría considerarse un aumento en la dosis de efavirenz hasta 800 mg/día.

La dosis recomendada de efavirenz en combinación con un IP y/o INTI para pacientes de 3 a 17 años de edad se describe en la Tabla 1. Las cápsulas duras de efavirenz deben administrarse solo a niños capaces de tragar cápsulas duras sin problemas.

Tabla N° 1-Dosis Pediátrica a administrarse una vez al día

Peso Corporal (kg)	Dosis de Efavirenz (mg)
Entre 10 y menos de 15	200
Entre 15 y menos de 20	260
Entre 20 y menos de 25	320
Entre 25 y menos de 32,5	350
Entre 32,5 y menos de 40	400
40 en adelante	600

Precauciones especiales

-**Insuficiencia hepática**
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 en la eliminación de efavirenz debería ser mínimo.
-**Insuficiencia hepática**
Los pacientes con enfermedad hepática leve pueden tratarse con su dosis normalmente recomendada de efavirenz. Los pacientes deben monitorearse cuidadosamente, por las reacciones adversas relacionadas con la dosis, especialmente los síntomas del sistema nervioso.

CONTRAINDICACIONES

Efavirenz está contraindicado en pacientes que presentan hipersensibilidad clínica significativa a cualquiera de sus componentes.

Efavirenz está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C). Efavirenz no debe ser administrado en forma concomitante con Terfenadina, Astemizol, Cisaprida, Midazolam, Triazolam, Pimozida, Bepridil o alcaloides ergóticos (por ejemplo, ergolamina, dihidroergolamina, ergonovina y metilergonovina) porque la competencia por la isoenzima CYP3A4 por parte de Efavirenz puede provocar la inhibición del metabolismo de dichos medicamentos y potencialmente generar reacciones adversas graves y/o peligro de muerte (por ejemplo arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria). 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.

Pacientes con:

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

-Antecedentes de arritmias cardíacas sintomáticas o con bradicardia clínicamente relevante o con insuficiencia cardíaca congestiva, acompañado por una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida.

-Alteraciones graves del balance electrolítico, como hipopotasemia o hipomagnesemia.

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

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

La administración de forma conjunta con elbasvir/grazoprevir, debido a que se esperan disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir. Este efecto se debe a una inducción de CYP3A4 o gp-P por efavirenz y se espera que dé lugar a la pérdida de respuesta virológica de elbasvir/grazoprevir.

ADVERTENCIAS

Resistencia

Efavirenz no debe utilizarse como agente único para el tratamiento de la infección por VIH-1 incorporar en calidad de agente único a un régimen que haya fracasado. Al administrarse Efavirenz en calidad de monoterapia, se genera inmediatamente un virus de características resistentes. La selección de los otros agentes antirretrovirales a utilizarse en combinación Efavirenz deberá considerar el potencial de resistencia viral cruzada.

Administración concomitante con productos relacionados

No se recomienda la administración concomitante de Efavirenz con otros medicamentos que contengan Efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato en su formulación, a no ser que sea necesario para realizar un ajuste de dosis. Cuando se prescriban medicamentos de forma conjunta con efavirenz, los médicos deberán consultar los prospectos correspondientes.

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

No se recomienda el uso concomitante de extractos de Ginkgo biloba.

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 por sospecha de intolerancia, se debe considerar 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 del potencial de selección de virus resistentes.

Síntomas psiquiátricos

Se han notificado reacciones adversas psiquiátricas en pacientes tratados con efavirenz. Los pacientes tratados con efavirenz deben ser monitoreados cuidadosamente tener mayor riesgo de presentar estas reacciones adversas psiquiátricas graves. En particular, la depresión grave fue más frecuente en aquellos pacientes con historial de depresión. También se han notificado casos de depresión grave, muerte por suicidio, delirios, comportamiento de tipo psicótico y catatonia durante el período de poscomercialización. 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.

Síntomas del sistema nervioso

En ensayos clínicos realizados en Europa en los que los pacientes recibieron 600 mg de efavirenz al día, los síntomas descriptos con mayor frecuencia, aunque no los únicos descriptos, fueron: mareo, insomnio, somnolencia, alteraciones de la concentración, sueños anormales. Los síntomas del sistema nervioso normalmente se manifestan 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 mencionados, estos suelen mejorar con un tratamiento continuado y no son predictivos de la posterior aparición de cualquiera de los síntomas psiquiátricos menos frecuentes. La neurotoxicidad de aparición tardía, que incluye ataxia y encefalopatía (alteración de la conciencia, confusión, ralentización psicomotora, psicosis, delirio), se puede producir meses o años después de iniciar el tratamiento con efavirenz. Se han producido algunos eventos de neurotoxicidad de aparición tardía en pacientes con polimorfismos genéticos CYP2B6, que se asocian con niveles elevados de efavirenz, a pesar de utilizar la dosis estándar.

Se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes que presenten signos y síntomas de experiencias adversas neurológicas graves, para valorar la posibilidad de que estos eventos puedan estar relacionados con el uso de efavirenz y si se justifica la interrupción del tratamiento con Virorever®.

Pacientes ancianos

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

Población pediátrica

Los pacientes no evaluado en niños menores de 3 años o de peso inferior a 13 kg. Por lo tanto, efavirenz no debe administrarse a niños menores de 3 años. Se ha notificado erupción cutánea en el 46% de niños tratados con efavirenz durante un período de 48 semanas y fue grave en tres pacientes. Podría considerarse la profilaxis con anti-histamínicos adecuados antes de iniciar el tratamiento con efavirenz en niños.
Lactosa
Virorever® contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Las personas con estas afecciones deben tomar efavirenz solución oral, que no contiene lactosa.

PRECAUCIONES

Identificación de las pruebas de laboratorio

Enzimas hepáticas
En un estudio realizado en Europa, se observaron elevaciones de AST y ALT de más de cinco veces el límite superior de normal (LSN) en el 0% de los pacientes tratados con 600 mg de efavirenz. Se observaron elevaciones similares en pacientes tratados con regímenes control (5% después del tratamiento a largo plazo). Se detectaron elevaciones de GGT de más de cinco veces el límite superior de la normalidad en un 4% de los pacientes tratados con 600 mg de efavirenz y en 1,5-2% de los pacientes tratados con regímenes control (7% de pacientes tratados con efavirenz y 3% de pacientes tratados con regímenes control después del tratamiento a largo plazo). Las elevaciones aisladas de GGT en pacientes que recibieron efavirenz pueden reflejar inducción farmacológica. En el estudio a largo plazo un 1% de los pacientes de cada grupo interrumpieron el tratamiento debido a alteraciones hepáticas o del sistema biliar.

Amilasa
En un subgrupo del ensayo clínico, se observaron elevaciones asintomáticas de los niveles séricos de amilasa de más de 1,5 veces el límite superior normal en el 10% de los pacientes

Prolongación del intervalo QTc

Se ha observado prolongación del intervalo QTc con el uso de efavirenz.

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

Convulsiones

Se han observado casos de convulsiones en pacientes tratados con Efavirenz, generalmente en aquellos con antecedentes médicos comprobados de convulsiones. Deberán tomarse las precauciones correspondientes en los casos de pacientes con antecedentes de convulsiones. Aquellos pacientes que estén recibiendo medicación anticonvulsiva con metabolismo primario a través del hígado, tales como fenitina, carbamazepina y fenobarbital, en forma concomitante, pueden requerir un monitoreo periódico de los niveles plasmáticos. En un estudio de interacción de medicamentos, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina disminuyeron cuando la carbamazepina se coadministraba con efavirenz. Se debe tener precaución en cualquier paciente con antecedentes de convulsiones.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso, en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados con 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.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada (TARC) en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas.

Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses desde el inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: *retinitis* por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía causada por *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente conocido como *Pneumocystis carinii*). Se debe evaluar cualquier sintoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) 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.

Alteraciones hepáticas

Algunas notificaciones poscomercialización de insuficiencia hepática ocurrieron en pacientes que no tenían enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables. Debe considerarse el monitoreo de las enzimas hepáticas para pacientes sin insuficiencia hepática preexistente u otros factores de riesgo.

Efecto de los alimentos

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

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 (incluido el 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 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 monitorearse 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.

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, incluida la hepatitis crónica activa, presentan una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deben monitorearse 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. Se debe informar a los pacientes de que, si presentan los síntomas mencionados, estos suelen mejorar con un tratamiento continuado y no son predictivos de la posterior aparición de cualquiera de los síntomas psiquiátricos menos frecuentes. La neurotoxicidad de aparición tardía, que incluye ataxia y encefalopatía (alteración de la conciencia, confusión, ralentización psicomotora, psicosis, delirio), se puede producir meses o años después de iniciar el tratamiento con efavirenz. Se han producido algunos eventos de neurotoxicidad de aparición tardía en pacientes con polimorfismos genéticos CYP2B6, que se asocian con niveles elevados de efavirenz, a pesar de utilizar la dosis estándar.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado la farmacocinética de efavirenz en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, en un estudio se excretó 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. No hay experiencia del tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave y se recomienda que los pacientes en esta población se monitoreen cuidadosamente.

Pacientes ancianos

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

Población pediátrica

	C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 a ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↓ 1 a ↓ 19%) (Inducción del CYP3A por efavirenz)	
Simeprevir/Efavirenz (150 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 a ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 a ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 a ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sin efecto (↔) equivalente a una disminución en el ratio medio estimado en ≤20% o un aumento en el ratio medio estimado en ≤26% (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.

Ebasvir/grazoprevir	Ebasvir: AUC: ↓ 54% C _{max} : ↓ 45% Grazoprevir: AUC: ↓ 83% C _{max} : ↓ 87%	La administración concomitante de efavirenz con ebasvir/grazoprevir está contraindicada, ya que puede conducir a la pérdida de respuesta virológica de ebasvir/grazoprevir. Esta pérdida se debe a disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de ebasvir y grazoprevir causadas por la inducción de CYP3A4 o gp-P (para obtener información adicional consulte el prospecto de ebasvir/grazoprevir). Se ha demostrado que la administración conjunta de efavirenz/ emtricitabina/tenofovir disoproxil con sofosbuvir/velpatasvir disminuye de manera significativa las concentraciones plasmáticas de velpatasvir, debido a la inducción de CYP3A por efavirenz, que puede dar lugar a la pérdida del efecto terapéutico de velpatasvir. Aunque no se estudió, se anticipa una disminución similar en la exposición a voxilaprevir. No se recomienda la administración conjunta de efavirenz con sofosbuvir/velpatasvir/sofosbuvir/velpatasvir/sofosbuvir/velpatasvir/sofosbuvir/velpatasvir.
Sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Sofosbuvir: C _{max} : ↓ 38%	
Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C _{max} : ↓ 47% C _{min} : ↓ 57%		
Previsto: ↓ Voxilaprevir		

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

Antibióticos		
Aztromicina/Efavirenz (600 mg dosis única/400 mg una vez al día)	Interacción farmacocinéticadiclinicamente no significativa	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
Clarithromicina/Efavirenz (500 mg q12h/400 mg una vez al día)	Clarithromicina: AUC: ↓ 39% (↓ 30 a ↓ 46) C _{min} : ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 35) Clarithromicina 14-hidroximetabolito: AUC: ↑ 34% (↑ 18 a ↑ 53) C _{min} : ↑ 49% (↑ 32 a ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 a ↑ 19) (inducción CYP3A4)	Se desconoce la importancia clínica de estos cambios en los niveles plasmáticos de claritromicina. Se deben considerar alternativas a claritromicina (p. ej. azitromicina). No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.
Otros antibióticos macrólidos (p.ej. eritromicina)/Efavirenz	No se ha estudiado esta interacción.	No hay datos disponibles para hacer una recomendación de dosis.

Antimicrobianos		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 a ↓ 47) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46) C _{max} : ↓ 45% (↓ 31 a ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 12% (↓ 24 a ↑ 1) (inducción CYP3A4)	La dosis diaria de rifabutin debería aumentarse un 50% cuando se administra con efavirenz. Debe considerarse duplicar la dosis de rifabutin en regímenes donde la rifabutin se administre 2 o 3 veces por semana en combinación con efavirenz. El efecto clínico de este ajuste de dosis no ha sido evaluado adecuadamente. Se debe considerar la tolerabilidad individual y la respuesta virológica cuando se realicen ajustes de dosis.
Rifampicina/Efavirenz (600 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 36) C _{min} : ↓ 20% (↓ 11 a ↓ 28) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46) (inducción CYP3A4 y CYP2B6)	Cuando se esté administrando con rifampicina en pacientes que pesen 50 kg o más, un aumento en la dosis diaria de efavirenz hasta 800 mg puede aportar una exposición similar a una dosis diaria de 600 mg, cuando se administra sin rifampicina. El efecto clínico de este ajuste de dosis no ha sido evaluado adecuadamente. Debe considerarse la tolerabilidad individual y la respuesta virológica cuando se realicen ajustes de dosis. No es necesario realizar un ajuste de dosis para la rifampicina.

Antifúngicos		
Itraconazol/Efavirenz (200 mg q12h/600 mg una vez al día)	AUC: ↓ 39% (↓ 21 a ↓ 53) C _{min} : ↓ 37% (↓ 20 a ↓ 51) C _{max} : ↓ 44% (↓ 27 a ↓ 58)	Teniendo en cuenta que no puede hacerse una recomendación de dosis para itraconazol, debe considerarse un tratamiento antifúngico alternativo.
Hidroxitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 a ↓ 55) C _{min} : ↓ 35% (↓ 12 a ↓ 52) C _{max} : ↓ 43% (↓ 18 a ↓ 60) Efavirenz: Cambio farmacocinético no significativo.		
Posaconazol/Efavirenz (400 mg una vez al día)	Posaconazol: AUC: ↓ 50% C _{min} : ↓ 45% (inducción UDP-G)	El uso concomitante de posaconazol y efavirenz debería evitarse a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

Voriconazol/Efavirenz (200 mg dos veces al día/400 mg una vez al día)	Voriconazol: AUC: ↓ 77% Efavirenz: C _{min} : ↓ 81% Efavirenz: AUC: ↓ 44% C _{min} : ↓ 38% Voriconazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 a ↑ 13) C _{min} : ↑ 23% (↓ 1 a ↑ 53) Efavirenz: AUC: ↓ 17% (↓ 6 a ↑ 29) C _{min} : ↔ *comparado con 200 mg dos veces al día solo. ** comparado con 600 mg una vez al día solo. (inhibición competitiva del metabolismo oxidativo)	Cuando se coadministra efavirenz con voriconazol, la dosis de mantenimiento de voriconazol debe aumentarse a 400 mg dos veces a día y la dosis de efavirenz debe reducirse en un 50%, por ejemplo hasta 300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol finalice, la dosis inicial de efavirenz debe restaurarse.
--------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fluconazol/Efavirenz (200 mg una vez al día/400 mg una vez al día)	Interacción farmacocinética clínicamente no significativa.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
Ketoconazol y otros imidazoles antifúngicos	No se ha estudiado esta interacción.	No hay datos disponibles para hacer una recomendación de dosis.
ANTIMALÁRICOS		
Arteméter/lumefantrina/ Efavirenz (comprimido de 20/120 mg, 6 dosis de 4 comprimidos cada una durante 3 días/600 mg una vez al día)	Arteméter: AUC: ↓ 51% C _{min} : ↓ 21% Dihidroartemisinina: AUC: ↓ 36% Lumefantrina: AUC: ↓ 21% C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{min} : ↔ (inducción CYP3A4)	Puesto que las concentraciones disminuidas de arteméter, dihidroartemisinina, o lumefantrina pueden resultar en una disminución de la eficacia de antimalárica, se recomienda tener precaución cuando se coadministra efavirenz y comprimidos de arteméter/lumefantrina.
Atovaquona e hidrocloruro de proguanil/Efavirenz (250/100 mg dosis única/600 mg una vez al día)	Alovaquona: AUC: ↓ 75% (↓ 62 a ↓ 84) C _{min} : ↓ 44% (↓ 20 a ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 a ↓ 65) C _{min} : ↔	Siempre que sea posible, debe evitarse la administración concomitante de atovaquona/proguanil con efavirenz.

AGENTES ÁCIDO REDUCTORES		
Hidróxido de aluminio-hidróxido de magnesio/simeticona/ Efavirenz (30 ml dosis única/400 mg dosis única)	Aluminio-hidróxido de magnesio ni la famotidina alteraron la absorción de efavirenz.	No es de esperar que la coadministración de efavirenz con medicamentos que alteran el pH gástrico afecte a la absorción de efavirenz.
ANTIANSIOLÍTICOS		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg dosis única/600 mg una vez al día)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 a ↑ 14) C _{min} : ↑ 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 Acenocoumarol/Efavirenz	Interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas y los efectos de la warfarina o del acenocoumarol están potencialmente aumentados o disminuidos por efavirenz.	Puede requerirse realizar un ajuste de dosis de warfarina o acenocoumarol.

ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina/Efavirenz (400 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Carbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20 a ↓ 33) C _{min} : ↓ 20% (↓ 15 a ↓ 24) C _{max} : ↓ 35% (↓ 24 a ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 a ↓ 40) C _{min} : ↓ 21% (↓ 15 a ↓ 26) C _{max} : ↓ 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 activo, 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.

Fenitoína, Fenobarbital y otros anticonvulsivantes que son sustratos de isoenzimas CYP450	Esta interacción no se ha estudiado. Es posible que se produzca un aumento o reducción de las concentraciones plasmáticas de fenitoína, fenobarbital y otros anticonvulsivantes que son sustratos de isoenzimas CYP450 cuando se coadministren 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.
Vigabatina/Efavirenz Gabapentina/Efavirenz	Esta interacción no se ha estudiado. No se esperan interacciones clínicamente significativas, ya que vigabatina y gabapentina se eliminan exclusivamente de forma inalterada por la orina y es improbable que compitan por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación usadas por efavirenz.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.

ANTIDEPRESIVOS		
Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)		
Sertralina/Efavirenz (50 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Sertralina: AUC: ↓ 39% (↓ 27 a ↓ 50) C _{min} : ↓ 29% (↓ 15 a ↓ 40) Efavirenz: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 11% (↑ 6 a ↑ 16) C _{max} : ↔ (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, por ejemplo un efecto inhibidor 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 _{min} : ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 47) Hidroxi bupropión: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 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.

ANTIHISTAMINICOS		
Cetirizina/Efavirenz (10 mg dosis única/600 mg una vez al día)	Cetirizina: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 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 _{min} : ↓ 60% (↓ 50 a ↓ 68) C _{max} : ↓ 63% (↓ 44 a ↓ 75) Desacetil diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 a ↓ 84) C _{min} : ↓ 64% (↓ 57 a ↓ 69) C _{max} : ↓ 62% (↓ 44 a ↓ 75) N-monodesmetil diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52) C _{min} : ↓ 28% (↓ 7 a ↓ 44) C _{max} : ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 a ↓ 18) C _{min} : ↑ 16% (↑ 6 a ↓ 26) C _{max} : ↑ 15% (↑ 1 a ↓ 26) (inducción CYP3A4) El aumento en los parámetros farmacocinéticos de efavirenz no se considera clínicamente significativo.	Los ajustes de dosis de diltiazem deberán realizarse en función de la respuesta clínica. No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.
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.

MEDICAMENTOS HIPOLIPEMIANTE		
Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa		
Atorvastatina/Efavirenz (10 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Atorvastatina: AUC: ↓ 43% (↓ 34 a ↓ 50) C _{min} : ↓ 12% (↓ 1 a ↓ 26) 2-hidroxi atorvastatina: AUC: ↓ 35% (↓ 13 a ↓ 40) C _{min} : ↓ 13% (↓ 0 a ↓ 23) 4-hidroxi atorvastatina: AUC: ↓ 4% (↓ 0 a ↓ 31) C _{min} : ↓ 17% (↓ 9 a ↓ 51) Total inhibidores HMG-CoA reductasa activa: AUC: ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 41) C _{min} : ↓ 20% (↓ 2 a ↓ 26)	Los niveles de colesterol deben monitorizarse periódicamente. Puede que sea necesario realizar un ajuste de la dosis 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 _{min} : ↓ 18% (↓ 59 a ↓ 12)	Los niveles de colesterol deben monitorizarse periódicamente. Puede que sea necesario realizar un ajuste de la dosis de pravastatina. No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.
Simvastatina/Efavirenz (40 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Simvastatina: AUC: ↓ 69% (↓ 62 a ↓ 73) C _{min} : ↓ 76% (↓ 63 a ↓ 79) Simvastatina ácida: AUC: ↓ 58% (↓ 39 a ↓ 68) C _{min} : ↓ 51% (↓ 32 a ↓ 58) Total inhibidores de la HMG-CoA reductasa activa: AUC: ↓ 60% (↓ 52 a ↓ 68) C _{min} : ↓ 62% (↓ 55 a ↓ 78) (inducción CYP3A4) La coadministración de efavirenz con atorvastatina, pravastatina o simvastatina no afectó a los valores de AUC o C _{min} de efavirenz.	Los niveles de colesterol deben monitorizarse periódicamente. Puede que sea necesario realizar un ajuste de la dosis de simvastatina. No es necesario realizar un ajuste de dosis para efavirenz.

Rosuvastatina/Efavirenz	Interacción no estudiada. Rosuvastatina se excreta en gran cantidad inalterada por vía fecal, por lo que no se espera interacción con efavirenz.	No es necesario realizar un ajuste de dosis para ninguno de estos medicamentos.
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		
Vía oral: Ethinestradol+ Norelgestromin/Efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Ethinestradol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 8% (↓ 14 a ↓ 25) Norelgestromina (metabolito activo): AUC: ↓ 64% (↓ 62 a ↓ 67) C _{min} : ↓ 46% (↓ 39 a ↓ 52) C _{max} : ↓ 82% (↓ 79 a ↓ 85) Levonorgestrel (metabolito activo): AUC: ↓ 33% (↓ 29 a ↓ 37) C _{min} : ↓ 30% (↓ 17 a ↓ 83) C _{max} : ↓ 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.

Inyectable: 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 antiretroviral que contenía efavirenz y los pacientes que no recibieron tratamiento antiretroviral. 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 + DMPA se mantuvieron bajos, resultado compatible con la supresión de la ovulación.	Interacción no estudiada. Podría esperarse un descenso en la exposición de etonogestrel (inducción del CYP3A4). Ocasionalmente se han notificado comunicaciones posteriores a la	Debido a que la información disponible es limitada, debe utilizarse un método de barrera fiable, además de los anticonceptivos hormonales.
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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.		
REACCIONES ADVERSAS		
Resumen del perfil de seguridad		
En un estudio realizado en Europa, un subgrupo de pacientes adultos que recibieron 600 mg diarios de efavirenz en combinación con IP y/o INTI en ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente, consideradas como mínimo de gravedad moderada, fueron: mareos (5%), náuseas (5%), fatiga (5%), erupción cutánea (11,6%), mareos (8,5%), náuseas (8,0%), cefaleas (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 comienzan inmediatamente después del inicio del tratamiento y generalmente se resuelven después de las pri-		

	comercialización de fcaso de la anticoncepción con etonogestrel en pacientes expuestos a efavirenz.	
INMUNOSUPRESORES		
Immunosupresores 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 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.
OPÍACEOS		
Metadona/Efavirenz (mantenimiento estable, 35-100mg una vez al día/600 mg una vez al día)	Metadona: AUC: ↓ 52% (↓ 33 a ↓ 66) C _{min} : ↓ 45% (↓ 25 a ↓ 59) (inducción CYP3A4) En un estudio en pacientes infectados por VIH consumidores de drogas por vía intravenosa, la administración de efavirenz con metadona provocó un descenso en los niveles plasmáticos de metadona y síndrome de abstinencia a opíaceos. 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/haloxona/ Efavirenz	Buprenorfina: AUC: ↓ 16% (↓ 11 a ↓ 21) 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 el ajuste de dosis de buprenorfina ni de efavirenz cuando se coadministren.

a intervalos de confianza del 90% a menos que indique lo contrario.
b intervalos de confianza del 95%.

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 masa.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad
Efavirenz no fue mutagénico o clastogénico en ensayos de genotoxicidad convencionales. Efavirenz indujo reacciones fetales en ratas. Se observaron malformaciones en 3 de 20 fetos/crias 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 macroglia secundaria en un feto, microftalmia en otro y feto muerto 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 plasmáticos de AUC de 4 a 13 veces mayores que los obtenidos en humanos a las dosis recomendadas. 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Anticoncepción en hombres y mujeres
Se deberán utilizar siempre anticonceptivos de barrera en combinación con otros métodos anticonceptivos. 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
No debe utilizarse efavirenz durante el embarazo o 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. Se han realizado notificaciones retrospectivas en Europa de hallazgos relacionados con defectos del tubo neural, incluyendo meningomielocelo, todos en madres expuestas a regímenes conteniendo efavirenz (excluyendo cualquier comprimido que contiene la combinación a dosis fija de efavirenz) en el primer trimestre. También se han notificado casos adicionales 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, se registraron 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.

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/una dosis dos veces al día), y no afectó al esperma, ni a las crías de las ratas macho tratadas (dosis hasta 200 mg /tomar una dosis dos veces al día). El rendimiento reproductivo de las crías nacidas de ratas hembra tratadas con efavirenz no se vio afectado.

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.

meras 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 incluida depresión grave, muerte por suicidio y comportamiento tipo psicótico, y convulsiones. La administración de efavirenz con alimentos puede incrementar la exposición a efavirenz y conducir a un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas. En un ensayo clínico controlado, se evaluó el perfil de seguridad a largo plazo de tratamientos que contenían efavirenz, en los que los pacientes recibieron efavirenz + zidovudina + lamivudina (duración media 180 semanas), efavirenz + indinavir (duración media 102 semanas) o indinavir + zidovudina + lamivudina (duración media 76 semanas). En este estudio, no se relacionó la administración de efavirenz a largo plazo con la aparición de ningún problema nuevo de seguridad.

Tabla de reacciones adversas
A continuación se enumeran las reacciones adversas graves o moderadas consideradas y posiblemente relacionadas con el tratamiento (según la asignación de los investigadores) que se notificaron en Europa en ensayos clínicos en los que se administró efavirenz a las dosis recomendadas como parte de una terapia combinada. También se enumeran en curvas las reacciones adversas observadas en la experiencia poscomercialización, asociadas a tratamientos antirretrovirales que contenían efavirenz. La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando el siguiente convenio: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000).

Tabla N° 3	
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipertrigliceridemia*
Poco frecuentes	Hipercolesterolemia*
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Sueños anormales, ansiedad, depresión, insomnio*
Poco frecuentes	Inestabilidad emocional, agresividad, estado de confusión, euforia, alucinaciones, manía, paranoia, psicosis, intento de suicidio, ideas suicidas, catatonia*
Raras	Trastorno delirante **, neurosis **, suicidio consumado**†
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Alteraciones de la coordinación cerebelosa y del equilibrio, trastornos de la concentración