

STOCRIN® 600mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

(Efavirenz)

I. CLASE TERAPÉUTICA

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

II. INDICACIONES

STOCRIN está indicado en el tratamiento combinado antiviral de adultos, adolescentes y niños infectados con el VIH-1.

III. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Adultos: La dosis recomendada de STOCRIN en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o un inhibidor análogo nucleósido de la transcriptasa reversa (INTR) es de 600 mg por vía oral, una vez al día. STOCRIN puede ingerirse con o sin alimentos, según se desee.

Con el fin de mejorar la tolerabilidad de los efectos adversos en el sistema nervioso, se recomienda la administración de la dosis a la hora de dormir durante las primeras dos a cuatro semanas de terapia, y en los pacientes que continúan experimentando estos síntomas (ver EFECTOS ADVERSOS).

Terapia Concomitante Antirretroviral: STOCRIN debe administrarse en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (ver INTERACCIONES).

Adolescentes y niños (17 años de edad y menores): La dosis recomendada de STOCRIN en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o INTR para los pacientes de 17 años de edad y menores, se describe en la Tabla 1. Los comprimidos recubiertos de STOCRIN solamente deberán administrarse a los niños que son capaces de deglutir las tabletas. Los comprimidos recubiertos de STOCRIN pueden ingerirse con o sin alimentos, según se desee. STOCRIN comprimidos recubiertos no ha sido estudiado suficientemente en niños menores de 6 años o niños que pesan menos de 13 kg (ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS y USO PEDIÁTRICO).

Tabla 1**Dosis pediátrica para ser administrada una vez al día**

Peso corporal kg	Comprimidos recubiertos de STOCRIN Dosis (mg)
13 a <15	200
15 a < 20	250

20 a < 25	300
25 a < 32.5	350
32,5 a < 40	400
≥ 40	600

IV. CONTRAINDICACIONES

STOCRIN está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa a cualquiera de sus componentes.

STOCRIN no debe administrarse de en conjunto con las dosis estándar de voriconazol, debido a que el efavirenz disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas del voriconazol, mientras que el voriconazol aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas del efavirenz (ver INTERACCIONES; para el uso de dosis ajustadas del voriconazol con dosis ajustadas del efavirenz, ver INTERACCIONES).

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*): Los pacientes con efavirenz no deberán usar de manera concomitante productos que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), ya que puede resultar en concentraciones plasmáticas reducidas de efavirenz. Este efecto es debido a una inducción del CYP3A4 y puede resultar en la pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.

V. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

STOCRIN no debe ser usado como agente único para el tratamiento del HIV ni añadido como agente único a un régimen que fracasó.

Cuando se prescriben fármacos de forma concomitante con STOCRIN, los médicos deberán consultar el prospecto correspondiente al fabricante del producto.

Si algún medicamento antirretroviral en un régimen de combinación, se interrumpe debido a la sospecha de intolerancia, se deberán hacer consideraciones serias para la discontinuación simultánea de todos los medicamentos antirretrovirales. Los medicamentos antirretrovirales deberán reiniciarse al mismo tiempo hasta que se resuelvan los síntomas de intolerancia. La monoterapia intermitente y la reintroducción secuencial de los agentes antirretrovirales no es aconsejable, debido al potencial aumento de la selección de virus mutantes resistentes al fármaco.

No se recomienda la administración concomitante de STOCRIN con productos en combinación que contienen efavirenz (por ejemplo, ATRIPLA), a menos que sea necesario para el ajuste de la dosis (por ejemplo, con rifampin).

Se han observado malformaciones en fetos de animales tratados con efavirenz (ver EMBARAZO); por lo tanto, deberá evitarse el embarazo en las mujeres que recibieron STOCRIN. Los anticonceptivos de barrera deberán utilizarse siempre en combinación con otros métodos anticonceptivos (por ejemplo, anticonceptivos orales u otros anticonceptivos hormonales) (ver INTERACCIONES).

Este producto no debe administrarse en pacientes con intolerancia a la lactosa o galactosa.

Interacciones: Las concentraciones plasmáticas del efavirenz pueden ser alteradas por sustratos, inhibidores, o inductores del CYP3A4. Del mismo modo, el efavirenz puede alterar las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por el CYP3A4 o el CYP2B6. El efecto más importante del efavirenz en estado estacionario es la inducción del CYP3A4 y el CYP2B6. Sin embargo, el efavirenz ha demostrado efectos inhibidores del CYP3A4 *in vitro*; por lo tanto, existe la posibilidad teórica de que los niveles del fármaco sean aumentados temporalmente por agentes metabolizados por el CYP3A4. Se deberá tener precaución durante los primeros días de la terapia con Stocrin en pacientes que reciben un sustrato del CYP3A4 con un estrecho índice terapéutico y el potencial de reacciones adversas graves y/o que son amenaza para la vida (por ejemplo, arritmias cardíacas, sedación prolongada, o depresión respiratoria). Se deberá tener precaución para los agentes como los derivados del cornezuelo de centeno (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina), midazolam, triazolam, bepridil, astemizol, terfenadina, cisaprida, y pimozida.

Prolongación del QTc: Se ha observado una prolongación del QTc con el uso de efavirenz (ver INTERACCIONES). Considere alternativas para STOCRIN cuando es coadministrado con un fármaco con un riesgo de Torsade de Pointes conocido, o cuando se administra a pacientes con alto riesgo de Torsade de Pointes

Erupción Cutánea: Erupción cutánea leve a moderada se ha reportado en los ensayos clínicos con STOCRIN y generalmente se resuelven con el tratamiento continuo. Los antihistamínicos y/o los corticosteroides apropiados pueden mejorar la tolerabilidad y aceleran la resolución de la erupción cutánea. La erupción cutánea severa asociada con ampollas, descamación húmeda, o ulceración, se ha reportado en menos del 1% de los pacientes tratados con STOCRIN. La incidencia de eritema multiforme o del síndrome de Stevens-Johnson fue de 0,14%. STOCRIN deberá discontinuarse en pacientes que desarrollan erupción cutánea grave asociada con ampollas, descamación, compromiso de las mucosas, o fiebre. El efavirenz no se recomienda para pacientes que han tenido una reacción cutánea que representa una amenaza para la vida (por ejemplo, el síndrome de Stevens-Johnson). Si la terapia con STOCRIN se discontinúa se deberá considerar también la interrupción de la terapia con otros agentes antirretrovirales, para evitar el desarrollo de virus resistentes al fármaco (ver EFECTOS ADVERSOS).

La erupción cutánea se reportó en 59 de 182 niños (32%) tratados con STOCRIN en tres ensayos clínicos durante una mediana de 123 semanas. La erupción cutánea fue severa en 6 pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición de la erupción cutánea en pacientes pediátricos fue de 27 días (rango 3-1.504 días). Se puede considerar la profilaxis con antihistamínicos adecuados, antes de iniciar el tratamiento con STOCRIN en niños.

Síntomas Psiquiátricos: Experiencias adversas psiquiátricas se han reportado en pacientes tratados con el efavirenz. Los pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos parecen estar en mayor riesgo de estas experiencias adversas psiquiátricas graves. También ha habido informes posteriores a la comercialización, de muerte por suicidio, delirios, comportamiento de tipo psicótico y catatonia aunque una relación causal con el uso del efavirenz no se puede determinar a partir de estos informes. Se debe recomendar a los pacientes que en caso de experimentar estos síntomas, deberán ponerse en contacto inmediatamente con su médico, para evaluar la posibilidad de que los síntomas puedan estar relacionados con el uso de efavirenz, y así, determinar si el riesgo de continuar la terapia es mayor que el beneficio (ver EFECTOS ADVERSOS).

Síntomas del Sistema Nervioso: En estudios clínicos se han reportado frecuentemente efectos que incluyen, pero no se limitan a síntomas de mareos, insomnio, somnolencia, problemas de concentración y sueños anormales en pacientes tratados con 600 mg de efavirenz al día (ver EFECTOS ADVERSOS). Los síntomas del sistema nervioso generalmente comienzan durante el primero o segundo día de tratamiento y generalmente se resuelven después de las primeras 2 a 4 semanas. Los pacientes deberán ser informados de que si se producen, estos síntomas comunes probablemente mejoran con el tratamiento continuo, y no son predictivos de la posterior aparición de cualquiera de los síntomas psiquiátricos menos frecuentes.

Convulsiones: Las convulsiones se han observado rara vez en pacientes adultos y pediátricos que recibieron efavirenz, generalmente en presencia de un historial médico conocido de convulsiones. Los pacientes que están recibiendo medicamentos anticonvulsivos concomitantes metabolizados principalmente por el hígado, como la fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, pueden necesitar monitoreo periódico de los niveles plasmáticos. En un estudio de interacción del fármaco, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina disminuyeron cuando la carbamazepina se administró conjuntamente con efavirenz (ver INTERACCIONES). Se debe tener precaución en cualquier paciente con un historial de convulsiones.

Efecto de los Alimentos: La administración de STOCRIN con alimentos puede aumentar la exposición al efavirenz, y puede llevar a un aumento en la frecuencia de efectos adversos. Este efecto puede ser más evidente para las tabletas que para las cápsulas de gelatina dura. Se puede considerar el ingerir el efavirenz con el estómago vacío, preferiblemente al momento de acostarse.

Síndrome de Reconstitución Inmune: El síndrome de reconstitución inmune se ha informado en pacientes tratados con la terapia antirretroviral combinada (CART), incluido el efavirenz. Durante la fase inicial del tratamiento, un paciente cuyo sistema inmunológico responde a CART puede desencadenar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas indolentes o residuales, que puede requerir posterior evaluación y tratamiento.

Los trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves) también se ha reportado que se producen en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo reportado hasta la aparición es más variable, y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Poblaciones Especiales: Efavirenz no está recomendado para pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, debido a la escasez de datos para determinar si es necesario el ajuste de la dosis. Debido al extenso metabolismo del efavirenz mediado por el citocromo P450 y la experiencia clínica limitada en pacientes con enfermedad hepática crónica, se deberá tener precaución con la administración de STOCRIN a pacientes con insuficiencia hepática.

Los pacientes con enfermedad hepática subyacente, incluida la hepatitis crónica B o C y tratados con la terapia antirretroviral combinada están en mayor riesgo de eventos adversos hepáticos severos y potencialmente mortales. Algunos de los informes de insuficiencia hepática posteriores a la comercialización se produjeron en pacientes sin enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables. El monitoreo de las enzimas hepáticas también se deberá considerar en los pacientes sin disfunción hepática preexistente u otros factores de riesgo.

La farmacocinética del efavirenz no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, menos de 1% de la dosis del efavirenz se excreta inalterada en la orina, de manera que deberá ser mínimo el efecto de la insuficiencia renal sobre la eliminación del efavirenz.

No hay experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa, y se recomienda en esta población el monitoreo estrecho de la seguridad.

Un número insuficiente de pacientes de edad avanzada se han evaluado en estudios clínicos para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

STOCRIN comprimidos recubiertos no se ha estudiado adecuadamente en niños menores de 6 años de edad o que pesan menos de 13 kg. Existe evidencia que indica que el efavirenz puede haber alterado la farmacocinética en los niños muy pequeños (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y USO PEDIÁTRICO).

Enzimas Hepáticas: En pacientes con historia conocida o sospechosa de infección de Hepatitis B o C y en pacientes tratados con otros medicamentos asociados con toxicidad hepática, se recomienda el monitoreo de las enzimas hepáticas. En los pacientes con elevaciones persistentes de las transaminasas séricas a más de 5 veces el límite superior del rango normal, el beneficio del tratamiento continuo con STOCRIN necesita ser ponderado frente a los riesgos desconocidos de la toxicidad hepática significativa (ver EFECTOS ADVERSOS).

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria:

STOCRIN puede producir mareos, trastornos de la concentración y/o somnolencia. Los pacientes deben ser instruidos que, si presentan estos síntomas, deben evitar tareas potencialmente peligrosas, como conducir u operar maquinaria.

VI. EMBARAZO

El embarazo en las mujeres tratadas con efavirenz debe ser evitado. Siempre deberán utilizarse anticonceptivos de barrera en combinación con otros métodos anticonceptivos (por ejemplo, anticonceptivos orales u otros anticonceptivos hormonales). Debido a la larga vida media del efavirenz, se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas durante 12 semanas después de la discontinuación de STOCRIN. Las mujeres en edad fértil deberán someterse a pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento con efavirenz. El efavirenz no deberá utilizarse durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial para la madre supere claramente el riesgo potencial para el feto y no hay otras opciones de tratamiento adecuadas. Si una mujer toma efavirenz durante el primer trimestre del embarazo o queda embarazada mientras está tomando efavirenz, ella deberá ser informada del daño potencial para el feto.

No hay estudios adecuados y bien controlados de efavirenz en mujeres embarazadas. En la experiencia posterior a la comercialización a través de un registro antirretroviral del embarazo, se han reportado más de 900 embarazos con exposición en el primer trimestre al efavirenz, como parte de un régimen antirretroviral combinado sin un patrón específico de malformación. En este registro, un pequeño número de casos de defectos del tubo neural, incluida la mielo-meningocele, se ha informado; la mayoría de estos informes eran retrospectivos, y la causalidad no ha sido establecida.

Registro de Embarazo Antirretroviral: Se recomienda a los médicos de las pacientes embarazadas expuestas a STOCRIN registrar a sus pacientes para monitorear los resultados materno-fetales en el Registro de Embarazo Antirretroviral llamando al 910-256-0238 (en los Estados Unidos y Canadá llamando al 1-800-258- 4263).

VII. MADRES LACTANTES

Efavirenz se secreta en la leche de las ratas lactantes y también se ha demostrado que el efavirenz pasa a la leche materna humana. Se recomienda que las madres que toman efavirenz no amamenten a sus hijos. Se recomienda que las mujeres infectadas por el HIV no amamenten a sus hijos bajo ninguna circunstancia con el fin de evitar la transmisión del HIV.

VIII. USO PEDIÁTRICO

STOCRIN comprimidos recubiertos no se ha estudiado en pacientes pediátricos niños menores de 6 años de edad o que pesan menos de 13 kg. (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

IX. INTERACCIONES

Efavirenz es un inductor del CYP3A4 y del CYP2B6. Otros compuestos que son sustratos del CYP3A4 o del CYP2B6 pueden presentar concentraciones plasmáticas disminuidas cuando se administran conjuntamente con el efavirenz. (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS e INTERACCIONES)

Medicamentos que prolongan el QT

Hay poca información disponible sobre el potencial de una interacción farmacodinámica entre STOCRIN y fármacos que prolongan el intervalo QTc. Se ha observado una prolongación del intervalo QTc con el uso de efavirenz. Considere alternativas a STOCRIN cuando es coadministrado con un fármaco con un riesgo de Torsade de Pointes conocido.

Agentes antirretrovirales concomitantes:

Fosamprenavir de calcio: Para orientación sobre la administración conjunta con el fosamprenavir y el ritonavir, se deberá consultar la información de prescripción del fosamprenavir de calcio.

Atazanavir: Efavirenz disminuye la exposición al atazanavir. Consulte la información de prescripción para orientación sobre la administración conjunta de atazanavir con efavirenz.

Indinavir: Cuando el indinavir se administró a una dosis aumentada (1.000 mg cada 8 horas) con el efavirenz (600 mg una vez al día), en voluntarios no infectados, el AUC y la C_{\min} de indinavir disminuyeron en aproximadamente 33-46 % y 39-57 %, respectivamente, en comparación a cuando el indinavir se administró sólo a la dosis estándar (800 mg cada 8 horas). Diferencias similares también se observaron en el AUC y la C_{\max} de indinavir en pacientes infectados por el HIV que recibían el indinavir (1.000 mg cada 8 horas) con el efavirenz (600 mg una vez al día), en comparación con el indinavir administrado sólo (800 mg cada 8 horas). La dosis óptima del indinavir, cuando se administró en combinación con el efavirenz, no se conoce. El aumento de la dosis del indinavir a 1.000 mg cada 8 horas no compensa el aumento del metabolismo del indinavir debido al efavirenz.

Cuando se administraron conjuntamente 600 mg del efavirenz una vez al día, con 800/100 mg de indinavir/ritonavir dos veces al día, en pacientes infectados con el HIV-1 (n = 6), la farmacocinética del indinavir y del efavirenz fueron generalmente comparables a los datos en voluntarios no infectados.

Lopinavir/ ritonavir: Se observó una reducción significativa en la C_{\min} del lopinavir cuando una combinación de lopinavir/ritonavir se administró conjuntamente con el efavirenz, en comparación a cuando la combinación lopinavir/ritonavir se administró sola. Un aumento de la dosis de las cápsulas o de la solución oral de lopinavir/ ritonavir a 533/133 mg (4 cápsulas o 6,5 mL), dos veces al día, se deberá considerar la ingestión con alimentos cuando se usa en combinación con el efavirenz. Consultar la información de prescripción de las tabletas de lopinavir/ ritonavir para orientación sobre la administración conjunta de esta formulación con el efavirenz.

Darunavir/ ritonavir: Cuando STOCRIN (600 mg una vez al día) se administra en combinación con darunavir/ritonavir (800/100 mg una vez al día), puede resultar la C_{\min} subóptima del darunavir. Si STOCRIN va a ser utilizado en combinación con darunavir/ritonavir, se deberá utilizar el régimen de 600/100 mg de darunavir/ritonavir dos veces al día. Consultar la información de prescripción de darunavir/ritonavir para orientación sobre la administración conjunta con STOCRIN.

Maraviroc: El AUC_{12} y la C_{\max} del maraviroc (100 mg dos veces al día) disminuyen en 45% y 51%, respectivamente, cuando se administra con STOCRIN (600 mg una vez al día), en comparación con el maraviroc administrado sólo. Consultar la información de prescripción del maraviroc para orientación sobre la administración conjunta con STOCRIN.

Raltegravir: El AUC, la C_{max} , y la C_{min} del raltegravir (dosis única de 400 mg) se redujeron en 36%, 36%, y 21%, respectivamente, cuando se administró con el efavirenz (600 mg una vez al día), en comparación con el raltegravir sólo. El mecanismo de la interacción es la inducción de la enzima UGT1A1 por el efavirenz. No es necesario el ajuste de la dosis para el raltegravir.

Ritonavir: Cuando se estudió el STOCRIN 600 mg (una vez al día al acostarse) y el ritonavir 500 mg (administrados cada 12 horas), en voluntarios no infectados, la combinación no fue bien tolerada y se asoció con una mayor frecuencia de reacciones clínicas adversas (por ejemplo, mareos, náuseas, parestesia), y anomalías de laboratorio (enzimas hepáticas elevadas). Se recomienda el monitoreo de las enzimas hepáticas cuando se usa STOCRIN en combinación con ritonavir.

Saquinavir: Cuando se administró el saquinavir (la formulación de gel blando, 1.200 mg, 3 veces al día) con el efavirenz, el AUC y la C_{max} del saquinavir disminuyeron en 62% y 45-50%, respectivamente. No se recomienda el uso de STOCRIN en combinación con el saquinavir como único inhibidor de la proteasa.

Inhibidores de la proteasa HCV

Boceprevir: Cuando se administró el efavirenz (600 mg una vez al día) con el boceprevir (800 mg tres veces al día), la concentración plasmática mínima del boceprevir se redujo (C_{min} ↓ 44%). El resultado clínico de esta reducción observada no se ha evaluado directamente.

Telaprevir: La administración concomitante del telaprevir y el efavirenz resultó en la reducción de la exposición en estado estacionario al telaprevir y al efavirenz. Cuando se administraron 1.125 mg del telaprevir cada 8 horas con 600 mg del efavirenz una vez al día, el AUC, la C_{max} , y la C_{min} del telaprevir se redujeron en 18%, 14%, y 25%, en relación al telaprevir 750 mg cada 8 horas administrado sólo, y el AUC, la C_{max} , y la C_{min} del efavirenz disminuyeron en 18%, 24%, y 10%. Consultar la información de prescripción del telaprevir para orientación sobre la administración conjunta con STOCRIN.

Simeprevir: La administración concomitante del simeprevir con el efavirenz resulta en la disminución significativa de las concentraciones plasmáticas del simeprevir, debido a la inducción del CYP3A por el efavirenz, que puede resultar en la pérdida del efecto terapéutico del simeprevir. No se recomienda la administración conjunta del simeprevir con STOCRIN. Consultar la información de prescripción del simeprevir para más información.

Agentes Antimicrobianos

Rifamicinas: La rifampicina redujo el AUC del efavirenz en 26% y la C_{max} en 20% en 12 voluntarios no infectados. La dosis del efavirenz deberá aumentarse a 800 mg/día cuando se toma con la rifampicina en pacientes que pesan 50 kg o más. No se recomienda ningún ajuste de la dosis de la rifampicina cuando se administra con STOCRIN. En un estudio en voluntarios no infectados, el efavirenz indujo una reducción de la C_{max} de la rifabutina y el AUC en 32% y 38%, respectivamente, y un clearance aumentado de la rifabutina. La rifabutina no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética del efavirenz. Estos datos sugieren que la dosis diaria de la rifabutina deberá aumentarse en 50% cuando se administra con el efavirenz, y que la dosis de rifabutina puede duplicarse para los regímenes en los que la rifabutina se administra dos o tres veces a la semana en combinación con el efavirenz.

Claritromicina: La administración conjunta de 400 mg de STOCRIN una vez al día con la claritromicina administrada como 500 mg cada 12 horas durante siete días, resultó en un efecto significativo del efavirenz sobre la farmacocinética de la claritromicina. El AUC y la C_{max} de la claritromicina disminuyeron 39% y 26%, respectivamente, mientras que el AUC y la C_{max} del hidroximetabolito de la claritromicina se incrementaron 34% y 49%, respectivamente, cuando se utiliza en combinación con el efavirenz. La importancia clínica de estos cambios en los niveles plasmáticos de claritromicina se desconoce. En voluntarios no infectados, 46%

desarrollaron erupción cutánea mientras recibieron STOCRIN y claritromicina. No se recomienda ningún ajuste de dosis del STOCRIN cuando se administra con la claritromicina. Alternativas a la claritromicina deberán ser consideradas.

Agentes Antifúngicos

Voriconazol: La administración conjunta del efavirenz (400 mg por vía oral una vez al día) con el voriconazol (200 mg por vía oral cada 12 horas) en voluntarios no infectados, resultó en una interacción de 2 vías. El AUC en estado estacionario y la C_{max} del voriconazol disminuyeron en 77% y 61%, respectivamente, mientras que el AUC en estado estacionario y la C_{max} del efavirenz aumentaron en 44% y 38%, respectivamente. La administración conjunta de dosis estándares del efavirenz y el voriconazol está contraindicada (ver IV. CONTRAINDICACIONES).

Después de la administración conjunta del efavirenz (300 mg por vía oral una vez al día) con el voriconazol (300 mg dos veces al día) en voluntarios no infectados, el AUC y la C_{max} del voriconazol disminuyeron en 55% y 36% respectivamente, en comparación con 200 mg del voriconazol sólo, dos veces al día; el AUC del efavirenz fue equivalente, pero la C_{max} disminuyó en 14% en comparación con 600 mg del efavirenz sólo, una vez al día.

Después de la administración del efavirenz (300 mg por vía oral una vez al día) con el voriconazol (400 mg dos veces al día) en voluntarios no infectados, el AUC del voriconazol disminuyó en 7% y la C_{max} aumentó en 23%, en comparación con 200 mg del voriconazol sólo, dos veces al día. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. El AUC del efavirenz aumentó en 17% y la C_{max} fue equivalente en comparación con 600 mg del efavirenz sólo, una vez al día.

Cuando el efavirenz se administra conjuntamente con el voriconazol, la dosis de mantenimiento del voriconazol deberá aumentarse a 400 mg dos veces al día y la dosis del efavirenz deberá reducirse en 50%, es decir, a 300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con el voriconazol, se interrumpe, la dosis inicial del efavirenz deberá ser restaurada.

Itraconazol: La administración conjunta del efavirenz (600 mg por vía oral una vez al día) con el itraconazol (200 mg por vía oral cada 12 horas) en voluntarios no infectados, disminuyó el AUC, la C_{max} y la C_{min} en estado estacionario del itraconazol en 39%, 37%, y 44%, respectivamente, y del hidroxitraconazol, en 37%, 35%, y 43%, respectivamente, en comparación con el itraconazol administrado sólo. La farmacocinética del efavirenz no se afectó. Ya que no se puede hacer ninguna recomendación de dosis para el itraconazol, el tratamiento antifúngico alternativo deberá ser considerado.

Posaconazol: La administración conjunta de STOCRIN (400 mg por vía oral una vez al día) con el posaconazol (400 mg por vía oral dos veces al día) disminuyó el AUC y la C_{max} del posaconazol en 50% y 45% respectivamente, en comparación con el posaconazol administrado sólo. El uso concomitante del posaconazol y STOCRIN deberá evitarse a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

Agentes Antimaláricos

Atovacuona y proguanil clorhidrato: La administración conjunta del efavirenz (600 mg una vez al día) con atovacuona y proguanil (250/100 mg como dosis única) reduce el AUC y la C_{max} 75% y 44% para la atovacuona y el AUC 43% para elproguanil, a través de la inducción de la glucuronidación. La administración concomitante de atovacuona/ proguanil con el efavirenz se deberá evitar siempre que sea posible.

Artemether/ lumefantrina: La administración conjunta del efavirenz (600 mg una vez al día) con tabletas de artemether 20 mg/lumefantrina 120 mg (6 dosis de 4 tabletas en 3 días) resultó en una disminución de la exposición (AUC) al artemether, la dihidroartemisinina (metabolito activo del artemether), y la lumefantrina en alrededor de 51%, 46%, y 21%, respectivamente. La

exposición al efavirenz no se afectó significativamente. Ya que la disminución de las concentraciones de artemether, la dihidroartemisinina, o la lumefantrina puede resultar en una disminución de la eficacia antimalárica, se recomienda precaución cuando STOCRIN y las tabletas de artemether/ lumefantrina se administran conjuntamente.

Agentes Hipolipemiantes

La administración conjunta del efavirenz con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, atorvastatina, pravastatina, o simvastatina, se ha demostrado que reduce la concentración plasmática de la estatina en voluntarios no infectados. Los niveles de colesterol deberán ser monitoreados periódicamente. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de las estatinas.

Atorvastatina: La administración conjunta del efavirenz (600 mg por vía oral una vez al día) con la atorvastatina (10 mg por vía oral una vez al día) en voluntarios no infectados, disminuyó el AUC y la C_{max} de la atorvastatina en estado estacionario en 43% y 12%, respectivamente, del 2-hidroxi atorvastatina en 35 % y 13%, respectivamente, del 4-hidroxi atorvastatina en 4% y 47%, respectivamente, y de los inhibidores totales activos de la HMG-CoA reductasa en 34% y 20%, respectivamente, en comparación con la atorvastatina administrada sólo.

Pravastatina: La administración conjunta del efavirenz (600 mg por vía oral una vez al día) con la pravastatina (40 mg por vía oral una vez al día) en voluntarios no infectados, disminuyó el AUC y la C_{max} en estado estacionario de la pravastatina en 40% y 18%, respectivamente, en comparación con la pravastatina administrada sólo.

Simvastatina: La administración conjunta del efavirenz (600 mg por vía oral una vez al día) con la simvastatina (40 mg por vía oral una vez al día) en voluntarios no infectados disminuyó el AUC y la C_{max} en estado estacionario de la simvastatina en 69% y 76%, respectivamente, del ácido de simvastatina en 58% y 51%, respectivamente, de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa total activa en 60% y 62%, respectivamente, y de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa total de 60% y 70%, respectivamente, en comparación con la simvastatina administrada sola.

La administración concomitante del efavirenz con atorvastatina, pravastatina o simvastatina no afectó los valores del AUC o la C_{max} del efavirenz. Ningún ajuste de la dosis es necesario para el efavirenz.

Anticoagulantes

Warfarina/ Acenocumarol: Las concentraciones plasmáticas y los efectos aumentaron o disminuyeron potencialmente con STOCRIN.

Anticonvulsivantes

Carbamazepina: La administración conjunta del efavirenz (600 mg por vía oral una vez al día) con la carbamazepina (400 mg una vez al día) en voluntarios no infectados resultó en una interacción de dos vías. El AUC, la C_{max} , y la C_{min} de la carbamazepina en estado estable disminuyeron en 27%, 20%, y 35%, respectivamente, mientras que el AUC, la C_{max} , y la C_{min} del efavirenz en estado estacionario disminuyeron en 36%, 21%, y 47%, respectivamente. El AUC, la C_{max} , y la C_{min} del metabolito epóxido de la carbamazepina activa en estado estable se mantuvieron sin cambios. Los niveles plasmáticos de la carbamazepina deberán ser monitoreados periódicamente. No hay datos con la administración conjunta de dosis más elevadas del medicamento; por lo tanto, ninguna recomendación de dosis se puede hacer, y el tratamiento anticonvulsivante alternativo deberá ser considerado.

Otros anticonvulsivantes: No hay datos disponibles sobre las interacciones potenciales del efavirenz con la fenitoína, el fenobarbital, u otros anticonvulsivantes que son sustratos de las isoenzimas del CYP450. Cuando el efavirenz se administra de

forma concomitante con estos agentes, existe un potencial de reducción o aumento de las concentraciones plasmáticas de cada agente; por lo tanto, deberá realizarse el monitoreo periódico de los niveles plasmáticos. Estudios específicos de interacción no se han realizado con el efavirenz y la vigabatrina o la gabapentina. Interacciones significativas clínicamente no se esperarían, ya que la vigabatrina y la gabapentina se eliminan sin cambios exclusivamente por la orina, y sería poco probable que compitieran por las mismas enzimas metabólicas y las vías de eliminación del efavirenz.

Otras interacciones medicamentosas

Anticonceptivos hormonales

Oral: Cuando un anticonceptivo oral (etinilestradiol 0,035 mg/norgestimato 0,25 mg una vez al día) y efavirenz (600 mg una vez al día) se administraron conjuntamente durante 14 días, el efavirenz no tuvo efecto sobre las concentraciones de etinilestradiol, pero las concentraciones plasmáticas de la norelgestromina y el levonorgestrel, los metabolitos activos del norgestimato, se redujeron marcadamente en la presencia del efavirenz (64%, 46%, y 82% de disminución en el AUC, la C_{max} , y la C_{min} de la norelgestromina, respectivamente, y 83%, 80%, y 86% de disminución en el AUC, la C_{max} , y la C_{min} del levonorgestrel, respectivamente). La significación clínica de estos efectos no se conoce. No se observó ningún efecto del etinilestradiol/ norgestimato sobre las concentraciones plasmáticas del efavirenz.

Inyección: Existe información limitada respecto al efavirenz y la anticoncepción hormonal inyectable. En un estudio de interacción medicamentosa de 3 meses del depo-acetato de medroxiprogesterona (DMPA) y el efavirenz, los niveles plasmáticos de la progesterona en todas las pacientes permanecieron por debajo de 5 ng/mL, consistente con la supresión de la ovulación.

Implantes: La interacción entre el etonogestrel y el efavirenz no se ha estudiado. Se puede esperar la exposición reducida del etonogestrel (inducción del CYP3A4), y ha habido informes ocasionales posteriores a la comercialización en pacientes expuestas a efavirenz, sobre el fracaso anticonceptivo con el etonogestrel.

Inmunosupresores: Cuando un inmunosupresor metabolizado por el CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, o sirolimus) se administra con el efavirenz, puede esperarse disminución de la exposición del inmunosupresor debido a la inducción del CYP3A4. Pueden necesitarse ajustes de la dosis del inmunosupresor. Se recomienda un estrecho monitoreo de las concentraciones del inmunosupresor durante al menos 2 semanas (hasta que se alcanzan concentraciones estables), al iniciar o suspender el tratamiento con el efavirenz.

Metadona: En un estudio con usuarios del fármaco IV infectados por el HIV, la administración conjunta del efavirenz con la metadona produjo niveles plasmáticos disminuidos de metadona y signos de la abstinencia de opiáceos. La dosis de la metadona se aumentó en un promedio de 22% para aliviar los síntomas de abstinencia. Los pacientes deberán ser monitoreados para los signos de abstinencia y sus dosis de metadona aumentada según lo necesario para aliviar los síntomas de abstinencia.

Antidepresivos: No hubo efectos clínicamente significativos en los parámetros farmacocinéticos cuando se administraron conjuntamente la paroxetina y el efavirenz. No son necesarios ajustes de la dosis ni del efavirenz ni de la paroxetina cuando estos fármacos se administran conjuntamente. La sertralina no alteró significativamente la farmacocinética del efavirenz. El efavirenz disminuyó la C_{max} , la C_{24} , y el AUC de sertralina en 28,6-46,3%. La dosis de la sertralina deberá aumentarse cuando se administra con el efavirenz para compensar la inducción del metabolismo de la sertralina por el efavirenz. Los aumentos de la dosis de la sertralina deberán ser orientados por la respuesta clínica. El bupropión (150 mg dosis única, liberación prolongada) cuando se administra con el efavirenz (600 mg una vez al día) redujo el AUC y la C_{max} en 55% y 34%, respectivamente. El AUC del hidroxibupropión no cambió y la C_{max} aumentó a través de la inducción del CYP2B6 en 50%. Los aumentos de la dosis del

bupropión deberán ser orientados por la respuesta clínica, pero no deberán exceder la dosis máxima recomendada. Ningún ajuste del efavirenz es necesario.

Cetirizina: La cetirizina no tuvo un efecto significativo clínicamente sobre los parámetros farmacocinéticos del efavirenz. El efavirenz disminuyó la C_{max} de la cetirizina en 24%, pero no alteró el AUC de la cetirizina. No se espera que estos cambios sean significativos clínicamente. No son necesarios ajustes de la dosis del efavirenz ni de la cetirizina, cuando estos fármacos se administran conjuntamente.

Lorazepam: El efavirenz aumentó la C_{max} y el AUC del lorazepam en 16,3% y 7,3%, respectivamente. La interacción farmacocinética del efavirenz en el lorazepam es poco probable que sea significativa clínicamente. Ningún ajuste de la dosis es necesario para el efavirenz o el lorazepam, cuando estos fármacos se administran de manera conjunta.

Bloqueadores de los canales del calcio: La administración conjunta del efavirenz (600 mg por vía oral una vez al día) con el diltiazem (240 mg por vía oral una vez al día) en voluntarios no infectados disminuyó el AUC, la C_{max} y la C_{min} del diltiazem en estado estacionario, en 69%, 60%, y 63%, respectivamente; del desacetil diltiazem en 75%, 64%, y 62%, respectivamente; y del N-monodesmetil diltiazem en 37%, 28%, y 37%, respectivamente, en comparación con el diltiazem administrado sólo. Los ajustes de la dosis de diltiazem deberán guiarse por la respuesta clínica (consultar el prospecto del producto para el diltiazem).

Aunque los parámetros farmacocinéticos del efavirenz aumentaron ligeramente (11% -16%), estos cambios no se consideran significativos clínicamente y, por lo tanto, no es necesario el ajuste de la dosis del efavirenz cuando se administra con el diltiazem.

No hay datos disponibles sobre las interacciones potenciales del efavirenz con otros bloqueantes de los canales de calcio que son sustratos de la enzima CYP3A4 (por ejemplo, verapamilo, felodipina, nifedipina, nicardipina). Cuando el efavirenz se administra de forma concomitante con uno de estos agentes, existe un potencial de reducción de las concentraciones plasmáticas del bloqueante de los canales de calcio. Los ajustes de la dosis deberán guiarse por la respuesta clínica (consultar el prospecto del producto del fabricante correspondiente del bloqueador de los canales del calcio).

Prueba de Interacción de los Canabinoides: El efavirenz no se une a los receptores de los canabinoides. Se han reportado resultados falsos positivos de la prueba de canabinoides en orina, con algunos ensayos de detección en voluntarios no infectados e infectados por HIV que recibieron STOCRIN. Se recomienda la confirmación de las pruebas positivas de detección para los canabinoides, por un método más específico, se recomienda la cromatografía de gases/espectrometría de masa.

X. EFECTOS ADVERSOS

El efavirenz fue generalmente bien tolerado en los ensayos clínicos. El efavirenz se ha estudiado en más de 9.000 pacientes. En un subgrupo de 1.008 pacientes que recibieron 600 mg diarios del efavirenz en combinación con inhibidores de la proteasa y/o NRTIs en estudios clínicos controlados, los efectos indeseables relacionados con el tratamiento de al menos severidad moderada, reportados con más frecuencia en al menos 5% de los pacientes fueron, erupción cutánea (11,6%), mareos (8,5%), náuseas (8,0%), dolor de cabeza (5,7%), y fatiga (5,5%). Las náuseas se reportaron con mayor frecuencia en los grupos control. Los efectos indeseables más notables asociadas con el efavirenz son, erupción cutánea, síntomas del sistema nervioso, y síntomas psiquiátricos. La administración de STOCRIN con alimentos puede aumentar la exposición al efavirenz y puede llevar a un aumento en la frecuencia de los efectos indeseables (ver V. PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).

Otros efectos indeseables relacionados con el tratamiento, significativos clínicamente, reportados con menos frecuencia en todos los ensayos clínicos incluyen: reacción alérgica, coordinación anormal, ataxia, confusión, estupor, vértigo, vómitos, diarrea,

hepatitis, alteración de la concentración, insomnio, ansiedad, sueños anormales, somnolencia, depresión, pensamientos anormales, agitación, amnesia, delirio, inestabilidad emocional, euforia, alucinaciones, psicosis y catatonía.

Los efectos indeseables adicionales reportados en la vigilancia postcomercialización incluyen, neurosis, reacción paranoide, alteraciones de la coordinación cerebelosa y del equilibrio, convulsiones, prurito, dolor abdominal, visión borrosa, enrojecimiento, ginecomastia, insuficiencia hepática, dermatitis fotoalérgica, pancreatitis, redistribución/ acumulación de la grasa corporal en zonas como la parte posterior del cuello, los senos, el abdomen, y el retroperitoneo, tinnitus, y temblor.

Algunos de los informes posteriores a la comercialización de insuficiencia hepática, que incluyeron casos en pacientes sin enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables, se caracterizaron por un curso fulminante, que progresaron en algunos casos hasta el trasplante o la muerte.

El tipo y la frecuencia de los efectos indeseables en niños fueron generalmente similares a la de los pacientes adultos, con excepción de que se reportó erupción cutánea con más frecuencia en niños, y fueron más a menudo de mayor grado que en adultos.

Erupción cutánea: En los ensayos clínicos, 26% de los pacientes tratados con 600 mg de STOCRIN experimentaron erupción cutánea, en comparación a 17% de los pacientes tratados en los grupos control. La erupción cutánea se consideró relacionada con el tratamiento en 18% de los pacientes tratados con STOCRIN. La erupción cutánea severa se produjo en menos de 1% de los pacientes tratados con STOCRIN y 1,7% discontinuó el tratamiento debido a la erupción cutánea. La incidencia de eritema multiforme o del síndrome de Stevens-Johnson fue de 0,14%.

La erupción cutánea se reportó en 59 de 182 niños (32%) tratados con el efavirenz en tres ensayos clínicos, durante una mediana de 123 semanas. La erupción cutánea fue severa en 6 pacientes. Se puede considerar la profilaxis con antihistamínicos adecuados, antes de iniciar el tratamiento con el efavirenz en niños,

Las erupciones cutáneas son generalmente erupciones cutáneas maculopapulares leves a moderadas que ocurren dentro de las primeras dos semanas de iniciar el tratamiento con STOCRIN. En la mayoría de los pacientes, la erupción cutánea se resuelve en un mes con la terapia continua con STOCRIN. STOCRIN puede reiniciarse en pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a la erupción cutánea. Se recomienda el uso de antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados cuando se reinicia el efavirenz (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

La experiencia con STOCRIN es limitada, en pacientes que discontinuaron otros agentes antirretrovirales de la clase NNRTI. Diecinueve pacientes que discontinuaron la nevirapina debido a la erupción cutánea se han tratado con STOCRIN. Nueve de estos pacientes desarrollaron erupción cutánea leve a moderada mientras recibían el tratamiento con STOCRIN, y dos discontinuaron debido a la erupción cutánea.

Síntomas psiquiátricos: Experiencias adversas psiquiátricas graves se han reportado en pacientes tratados con el efavirenz. En los ensayos controlados de 1.008 pacientes tratados con regímenes que contenían efavirenz durante un promedio de 1,6 años, y 635 pacientes tratados con los regímenes control durante un promedio de 1,3 años, la frecuencia de los eventos psiquiátricos graves específicos entre los pacientes que recibieron el efavirenz o los regímenes control, respectivamente, fueron: depresión severa (1,6%, 0,6%), ideas suicidas (0,6%, 0,3%), intentos de suicidio no fatales (0,4%, 0%), comportamiento agresivo (0,4%, 0,3%), reacciones paranoideas (0,4%, 0,3%), y reacciones maníacas (0,1%, 0%). Los pacientes con historia de trastornos psiquiátricos parecen estar en mayor riesgo de estas experiencias adversas psiquiátricas graves, con la frecuencia de cada uno de los eventos anteriores que oscilan desde 0,3% para las reacciones maníacas, hasta 2,0% para la depresión severa y las ideas

suicidas. También ha habido informes posteriores a la comercialización, de muerte por suicidio, delirios, comportamiento de tipo psicótico, y catatonia aunque una relación causal con el uso del efavirenz no se puede determinar a partir de estos informes.

Otros síntomas psiquiátricos son alucinaciones, comportamiento psicótico, sueños anormales, ansiedad, reacciones paranoides, delirio y euforia

Síntomas del Sistema Nervioso: Los síntomas que incluyeron pero no se limitaron a, mareos, insomnio, somnolencia, alteración de la concentración, dolor de cabeza, visión borrosa, ataxia, y sueños anormales, son efectos adversos reportados frecuentemente en pacientes que recibieron 600 mg de STOCRIN al día, en ensayos clínicos. En los ensayos clínicos controlados donde se administraron 600 mg de STOCRIN con otros agentes antirretrovirales, 19,4% de los pacientes experimentaron síntomas del sistema nervioso de intensidad moderada a severa, en comparación con 9% de los pacientes que recibieron los regímenes control. Estos síntomas fueron severos en 2,0% de los pacientes que recibieron 600 mg de STOCRIN al día y en 1,3% de los pacientes que recibieron los regímenes control. En los ensayos clínicos, 2,1% de los pacientes tratados con 600 mg de STOCRIN discontinuaron el tratamiento debido a los síntomas del sistema nervioso.

Los síntomas del sistema nervioso generalmente comienzan durante los primeros uno o dos días de tratamiento y generalmente se resuelven después de las primeras 2-4 semanas. En un estudio clínico, la prevalencia mensual de los síntomas del sistema nervioso de al menos severidad moderada, entre las semanas 4 y 48, osciló desde 5%-9% en los pacientes tratados con regímenes que contenían efavirenz y 3%-5% en los pacientes tratados con el régimen control. En un estudio de voluntarios no infectados, un síntoma del sistema nervioso, representativo, tuvo una mediana del tiempo a la aparición, de 1 hora posterior a la dosis y una mediana de duración de 3 horas. La dosificación al momento de acostarse mejora la tolerabilidad de estos síntomas y se recomienda durante las primeras semanas de tratamiento, y en pacientes que continúan experimentando estos síntomas (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). La reducción de la dosis o la división de la dosis diaria no ha demostrado que proporcione ningún beneficio, y no se recomienda.

Xa. Hallazgos en las Pruebas de Laboratorio

Anomalías de laboratorio:

Enzimas hepáticas: Se observaron elevaciones de la AST y la ALT mayores de cinco veces el límite superior del rango normal en 3% de los 1.008 pacientes tratados con 600 mg del efavirenz. Se observaron elevaciones similares en los pacientes tratados con los regímenes control. En 156 pacientes tratados con 600 mg del efavirenz que eran seropositivos para la Hepatitis B y/o C, 7% desarrollaron niveles de la AST y 8% desarrollaron niveles de la ALT mayores de cinco veces el límite superior del rango normal. En 91 pacientes seropositivos para la Hepatitis B y/o C tratados con los regímenes control, 5% desarrollaron elevaciones de la AST y 4% desarrollaron elevaciones de la ALT a estos niveles. Elevaciones de la GGT mayores de cinco veces el límite superior del rango normal se observaron en 4% de todos los pacientes tratados con 600 mg del efavirenz y en 10% de los pacientes seropositivos para la Hepatitis B o C. En los pacientes tratados con los regímenes control, la incidencia de las elevaciones de la GGT a este nivel fue 1,5-2%, independientemente de la serología de la Hepatitis B o C. Las elevaciones aisladas de la GGT en los pacientes que recibieron el efavirenz, pueden reflejar la inducción enzimática no asociada con toxicidad hepática (ver PRECAUCIONES Y ADEVERTENCIAS).

Lípidos: Los aumentos en el colesterol total de 10-20% se han observado en algunos voluntarios no infectados que recibieron el efavirenz. Los aumentos desde la línea base en el colesterol total sin ayunas y en el HDL de aproximadamente 20% y 25%, respectivamente, se observaron en los pacientes tratados con el efavirenz + ZDV + 3TC, y de aproximadamente 40% y 35%, en los pacientes tratados con el efavirenz + IDV. Los efectos del efavirenz sobre los triglicéridos y el LDL no fueron bien caracterizados. En otro estudio, se observaron aumentos desde la línea base en el colesterol total, el colesterol HDL, el colesterol

LDL en ayunas, y los triglicéridos en ayunas, de 21%, 24%, 18% y 23%, respectivamente, en los pacientes tratados con efavirenz + ZDV + 3TC durante 48 semanas. La importancia clínica de estos hallazgos se desconoce.

XI. SOBREDOSIS

Algunos pacientes que accidentalmente tomaron 600 mg dos veces al día han reportado un aumento de los síntomas del sistema nervioso. Un paciente experimentó contracciones musculares involuntarias.

El tratamiento de la sobredosis con STOCRIN deberá consistir de las medidas de soporte general, que incluyen el monitoreo de los signos vitales y la observación del estatus clínico del paciente. La administración de carbón activado puede ser usada para ayudar a la eliminación del fármaco no absorbido. No hay un antídoto específico para la sobredosis con STOCRIN. Ya que el efavirenz se une altamente a las proteínas, es poco probable que la diálisis elimine significativamente el fármaco de la sangre.

XII. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

STOCRIN comprimidos recubiertos debe almacenarse por debajo de 30 °C.

XII. INFORMACIÓN LOCAL

Stocrin 600mg Comprimidos Recubiertos E.F. 33.109/11



RIF: J-30623432-2