

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****STOCRIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

STOCRIN (efavirenz)

PC-STO-MF-032007

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****STOCRIN®**

(efavirenz, MSD)

**Cápsulas, Comprimidos Recubiertos, y Solución Oral**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE  
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS  
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS

24 SEP 2012

N° Ref.: RF 322312/11

N° Registro: F-19598/12

Firma Profesional:

**I. CLASE TERAPÉUTICA**

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

Código ATC: J05AG03

**II. INDICACIONES**

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

**III. DOSIFICACIÓN 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 tomarse con o sin las comidas, tal como se desee.

Con el propósito de mejorar la tolerancia de los efectos colaterales del sistema nervioso, se recomienda la dosificación a la hora de dormir durante las primeras dos a cuatro semanas de la terapia y en pacientes que continúan experimentando estos síntomas (ver X. EFECTOS COLATERALES).

**Terapia Antiretroviral Concomitante:** STOCRIN debe administrarse en combinación con otros medicamentos antiretrovirales (ver IX. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

**Adolescentes y niños (17 años y menos):** La dosis recomendada de STOCRIN en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o INTR para pacientes de 17 años o menos se describe en la tabla 1. Las cápsulas o comprimidos recubiertos de STOCRIN solamente deben ser administradas a niños que son capaces de deglutirlas adecuadamente. Las cápsulas, comprimidos recubiertos, y solución oral de STOCRIN pueden ser tomados con o sin los alimentos, tal como se desee. STOCRIN no ha sido estudiado adecuadamente en niños menores de 3 años o en niños que pesen menos de 13 kg.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

\* Marca Registrada de MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., EE.UU.  
-Copyright © MERCK & Co., Inc. 2002

**REF: RF322312/11****REG. ISP N° F-19598/12****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****STOCRIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

STOCRIN (efavirenz)

PC-STO-MF-032007

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

Peso corporal Kg	STOCRIN Cápsulas y Comprimidos Recubiertos Dosis (mg)	STOCRIN Solución Oral (30mg/ml) Dosis (ml)*	
		Niños de 3 a <5 años	Adultos y niños ≥5 años de edad
13 a <15	200	12	9
15 a < 20	250	13	10
20 a < 25	300	15	12
25 a < 32.5	350	17	15
32.5 a < 40	400	---	17
> 40	600	---	24

\* STOCRIN Solución Oral es menos biodisponible que las cápsulas y los comprimidos recubiertos sobre una base mg por mg de efavirenz. La recomendación de dosis en la tabla ha sido ajustada para tomar en cuenta la diferencia en biodisponibilidad.

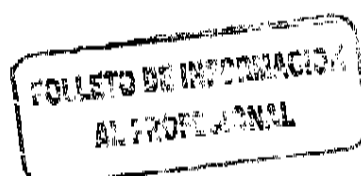
**IV. CONTRAINDICACIONES**

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

STOCRIN no debe ser administrado concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridilo, o derivados de la ergotamina, porque la competencia por el CYP3A4 del efavirenz podría resultar en inhibición del metabolismo de estos medicamentos y crear el potencial de eventos adversos serios y/o amenazantes para la vida (ej. arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria).

STOCRIN no debe ser administrado concomitantemente con la dosis estándar de voriconazol porque efavirenz disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol mientras que voriconazol incrementa las concentraciones plasmáticas de efavirenz (ver IX. Interacciones de medicamentos); para uso de dosis ajustadas de voriconazol con dosis ajustadas de efavirenz, ver IX. Interacciones de medicamentos.

No se deben usar preparados a base de plantas que contengan hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), durante la utilización de efavirenz debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y los efectos clínicos de efavirenz.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****STOCRIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

STOCRIN (efavirenz)

PC-STO-MF-032007

**V. PRECAUCIONES**

STOCRIN no debe ser utilizado como único agente para tratar al VIH o agregado como un único agente a un régimen que esté fallando.

Cuando se prescriben medicamentos concomitantemente con STOCRIN, los médicos deben ver la circular del producto del fabricante correspondiente.

Si cualquier medicamento antiretroviral en un régimen de combinación es interrumpido debido a sospecha de intolerancia, se debe considerar seriamente la discontinuación simultánea de todos los medicamentos antiretrovirales. Los medicamentos antiretrovirales deben reiniciarse al mismo tiempo una vez que se resuelvan los síntomas de la intolerancia. No se aconseja monoterapia intermitente y reintroducción secuencial de agentes antiretrovirales debido al potencial aumentado para la selección de virus mutantes resistentes a los medicamentos.

La administración concomitante de STOCRIN en combinación con productos que contienen efavirenz (por ejemplo, Atripla<sup>®</sup>) no es recomendada.

Se han observado malformaciones en fetos de animales tratados con efavirenz (ver VI. EMBARAZO); por eso, debe evitarse el embarazo en las mujeres que reciben STOCRIN. Métodos de contracepción de barrera deberán siempre ser usados en combinación con otros métodos anticonceptivos (ej. oral u otros contraceptivos hormonales) (ver IX. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

**Erupción Cutánea:** Se ha reportado erupción cutánea leve a moderada en los estudios clínicos con STOCRIN y usualmente se resuelve aunque se continúe la terapia. Antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados pueden mejorar la tolerancia y acelerar la resolución de la erupción. Erupciones severas asociadas con ampollas, descamación húmeda o ulceración han sido reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con STOCRIN. La incidencia de eritema multiforme o síndrome de Stevens-Johnson fue del 0.14%. STOCRIN debe ser discontinuado en pacientes que desarrollan erupciones severas asociadas con formación de ampollas, descamación, compromiso de las mucosas o fiebre. Si la terapia con STOCRIN se discontinúa, debe considerarse también interrumpir la terapia con los otros agentes antiretrovirales para evitar el desarrollo de virus resistentes a los medicamentos (ver X. EFECTOS COLATERALES).

Se reportó erupciones en 26 de 57 niños (46%) tratados con STOCRIN y fueron severas en 3 pacientes (5%). Puede considerarse profilaxis con antihistamínicos apropiados previo al inicio de la terapia con STOCRIN en niños.

**Síntomas psiquiátricos:** Se han reportado experiencias adversas psiquiátricas en pacientes tratados con efavirenz. Pacientes con historia de desórdenes psiquiátricos parecen tener mayor riesgo para estas experiencias adversas psiquiátricas serias. También han habido reportes ocasionales post-mercado de muertes por suicidio, alucinaciones y comportamiento tipo sicótico, aunque no se puede determinar con estos reportes una relación causal con el uso de efavirenz. Se debe recomendar a los pacientes que en caso de presentar estos síntomas deben contactar inmediatamente a su médico para establecer si dichos síntomas están relacionados con el uso de efavirenz y de ser así, determinar si el riesgo de continuar la terapia es mayor que el beneficio (ver X. EFECTOS COLATERALES).

**Síntomas del Sistema Nervioso:** En estudios clínicos se han reportado frecuentemente efectos colaterales que incluyen, pero no se limitan a síntomas de mareo, insomnio, somnolencia, alteración en la concentración y sueños anormales en pacientes tomando efavirenz 600 mg diariamente (vea X. EFECTOS COLATERALES). Los síntomas del sistema nervioso se inician usualmente durante el

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**REF: RF322312/11**

**REG. ISP N° F-19598/12**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**STOCRIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

**STOCRIN (efavirenz)**

PC-STO-MF-032007

primero o segundo día del tratamiento y usualmente se resuelven después de las primeras dos a cuatro semanas. Se debe informar a los pacientes que si ocurren, estos síntomas comunes típicamente mejorarán con la terapia continua y no predicen el inicio subsiguiente de cualquiera de los otros síntomas psiquiátricos menos frecuentes.

**Convulsiones:** Convulsiones han sido observadas raramente en pacientes recibiendo efavirenz, generalmente en la presencia de historia médica conocida de convulsiones. Pacientes quienes están recibiendo concomitantemente medicamentos anticonvulsivantes metabolizados primariamente por el hígado, tales como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, pueden requerir monitoreo periódico de niveles plasmáticos. En un estudio de interacción de medicamentos, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina fueron disminuidas cuando carbamazepina fue coadministrada con efavirenz (ver IX. Interacción de medicamentos). Precaución debe ser tomada en cualquier paciente con una historia de convulsiones.

**Efecto de alimentos:** La administración de STOCRIN con alimentos puede incrementar la exposición de efavirenz y puede conducir a un incremento en la frecuencia de efectos indeseables. Este efecto puede ser más evidente para los comprimidos que para las cápsulas. Tomar STOCRIN con el estómago vacío, preferentemente al acostarse, puede ser considerado.

**Síndrome de reconstitución inmune:** El Síndrome de reconstitución inmune ha sido reportado en pacientes tratados con terapia de combinación antiretroviral (CART, por sus siglas en inglés), incluyendo STOCRIN. Durante la fase inicial del tratamiento, un paciente cuyo sistema inmune responde a CART puede generar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas residuales o indolentes, las cuales pueden necesitar ulterior evaluación y tratamiento.

**Poblaciones Especiales:** Efavirenz no se recomienda para pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave debido a los datos insuficientes para determinar si es necesario ajustar la dosis. Debido al metabolismo extenso de efavirenz mediado por el citocromo P450 y la experiencia clínica limitada en pacientes con enfermedad hepática crónica, se debe tener cuidado con la administración de STOCRIN en pacientes con enfermedad hepática.

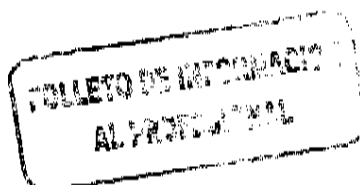
Pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con terapia de combinación antiretroviral tienen un riesgo incrementado de eventos adversos hepáticos severos y potencialmente fatales. Algunos de los informes post-comercialización de insuficiencia hepática se produjeron en pacientes sin enfermedad hepática pre-existente u otros factores de riesgo identificables. Monitoreo de las enzimas hepáticas también se debe considerar para los pacientes sin disfunción hepática preexistente o de otros factores de riesgo.

La farmacocinética de efavirenz no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, menos del 1% de la dosis de efavirenz es excretada sin cambios en la orina, por lo que el impacto de alteración renal sobre la eliminación de efavirenz debe ser mínimo.

No hay experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave y monitorización estrecha de seguridad se recomienda en esta población.

Ha sido evaluado un número insuficiente de pacientes ancianos en los estudios clínicos para determinar si ellos responden en forma diferente que los pacientes jóvenes.

STOCRIN no ha sido evaluado en niños menores de 3 años o que pesan menos de 13 Kg. Hay evidencia que indica que efavirenz puede tener alteración en su farmacocinética en los niños muy jóvenes. Por este motivo, efavirenz solución oral no debe ser administrado a niños menores de 3 años de edad.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****STOCRIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

STOCRIN (efavirenz) PC-STO-MF-032007

**Enzimas Hepáticas:** En pacientes con sospecha o historia conocida de infección por Hepatitis B o C y en pacientes tratados con otros medicamentos asociados con toxicidad hepática, se recomienda el monitoreo de las enzimas hepáticas. En pacientes con elevaciones persistentes de las transaminasas séricas más de 5 veces sobre el límite superior normal, el beneficio de la terapia continuada con STOCRIN necesita ser sopesado contra el riesgo desconocido de toxicidad hepática significativa (Ver X. EFECTOS COLATERALES).

**Lípidos:** Debe considerarse el monitoreo de los niveles de lípidos en pacientes tratados con STOCRIN (Ver X. EFECTOS COLATERALES).

**VI. EMBARAZO**

Se debe evitar el embarazo en mujeres bajo terapia con efavirenz. Siempre deben ser usados métodos anticonceptivos de barrera en combinación con otros métodos de anticoncepción (por ejemplo anticonceptivos hormonales orales u otros). Debido a la larga vida media de efavirenz, se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas durante 12 semanas tras la interrupción de STOCRIN. Mujeres en edad reproductiva deben controlarse con un test de embarazo antes del inicio de efavirenz. Efavirenz no debería ser usado durante el embarazo a menos que el potencial de beneficio para la madre sea claramente mayor que el riesgo potencial al feto y que no hayan otros tratamientos apropiados. Si una mujer toma efavirenz durante el primer trimestre del embarazo o llega a estar embarazada mientras está tomando efavirenz, ella debería ser informada del potencial daño al feto.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. En experiencia postmarketing por un registro de embarazo antiretroviral, más de 500 embarazos con exposición a efavirenz en el primer trimestre, como parte de un régimen de combinación antiretroviral, han sido reportados sin patrón específico de malformación. Retrospectivamente en este registro, un pequeño número de casos de defectos en el tubo neural incluyendo meningomielocelo, ha sido reportado pero la causalidad no ha sido establecida.

**VII. MADRES EN PERÍODO DE LACTANCIA**

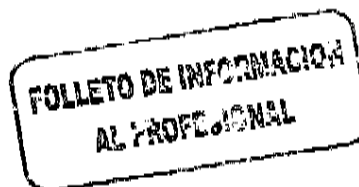
No se sabe si efavirenz es excretado en la leche humana. Como los datos en animales sugieren que esta sustancia podría ser excretada en la leche materna, no se recomienda que las madres tomando efavirenz amamenten a sus hijos. No se recomienda bajo ninguna circunstancia que las mujeres VIH positivas amamenten a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.

**VIII. USO PEDIÁTRICO**

STOCRIN no ha sido estudiado en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad o aquellos que pesen menos de 13 Kg.

**IX. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**

Efavirenz es un inductor del CYP3A4. Otros compuestos que son sustratos del CYP3A4 pueden presentar concentraciones plasmáticas reducidas cuando se coadministran con STOCRIN.

**Agentes antiretrovirales concomitantes**

**REF: RF322312/11**

**REG. ISP N° F-19598/12**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**STOCRIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

**STOCRIN** (efavirenz)

PC STO MF 032007

**Fosamprenavir cálcico:** Para coadministración con fosamprenavir y ritonavir, la información de prescripción para fosamprenavir cálcico debe ser consultada.

**Atazanavir:** Etavirenz disminuye la exposición a atazanavir. Consulte la información de prescripción para orientación de uso de atazanavir en coadministración con efavirenz. **Indinavir:** Cuando indinavir en una dosis incrementada (1.000mg cada 8 horas) fue administrado con STOCRIN (600mg una vez al día) en individuos no infectados, el ABC y la  $C_{min}$  de indinavir se redujeron aproximadamente 33-46% y 39-57% respectivamente, comparado a cuando indinavir fue dado solo en la dosis estándar (800mg cada 8 horas). Diferencias similares en el ABC y la  $C_{max}$  de indinavir fueron también observadas en sujetos VIH infectados quienes recibieron indinavir (1.000mg cada 8 horas) con efavirenz (600mg una vez al día) comparado a cuando indinavir fue dado solo (800mg cada 8 horas). La dosis óptima de indinavir, cuando es dado en combinación con efavirenz, no es conocida. El incremento de la dosis de indinavir a 1.000mg cada 8 horas no compensa el incremento del metabolismo del indinavir debido a efavirenz.

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

**Lopinavir / ritonavir:** una reducción significativa en la  $C_{min}$  de lopinavir se observó cuando una combinación de lopinavir / ritonavir se administra junto con efavirenz en comparación a cuando la combinación de lopinavir / ritonavir se administró solo. Un aumento de la dosis de lopinavir / ritonavir cápsulas o solución oral de 533/133 mg (4 cápsulas o mL 6,5) dos veces al día tomado con alimentos deben ser considerados cuando se utiliza en combinación con efavirenz. Consulte la información de prescripción de lopinavir / ritonavir comprimidos para orientación sobre la administración conjunta de esta fórmula con efavirenz.

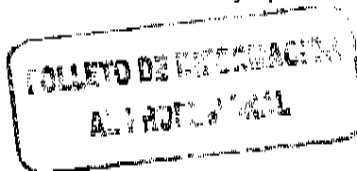
**Maraviroc:** El ABC<sub>12</sub> y  $C_{max}$  de maraviroc (100 mg dos veces al día) se redujo en un 45% y 51%, respectivamente, cuando se administra con efavirenz (600 mg una vez al día) en comparación con maraviroc administrado solo. Consulte la información de prescripción de maraviroc para obtener orientación sobre la administración conjunta con STOCRIN.

**Ritonavir:** Cuando STOCRIN 600 mg (administrado una vez al día a la hora de dormir) y ritonavir 500 mg (administrado cada 12 horas) fueron estudiados en voluntarios no infectados, la combinación no fue bien tolerada y se asoció con una mayor frecuencia de experiencias clínicas adversas (ej. vértigo, náuseas, parestesias) y anormalidades de laboratorio (enzimas hepáticas elevadas). Se recomienda el monitoreo de las enzimas hepáticas cuando STOCRIN sea utilizado en combinación con ritonavir.

**Saquinavir:** Cuando saquinavir (1200 mg administrados 3 veces al día, formulación de gel suave) fue administrado con STOCRIN, el ABC y la  $C_{max}$  de saquinavir fueron disminuidas en un 62% y un 45-50% respectivamente. No se recomienda el uso de STOCRIN en combinación con saquinavir como el único inhibidor de la proteasa.

**Agentes antimicrobianos**

**Rifampicina:** Rifampicina redujo el ABC un 26% y la  $C_{max}$  un 20% en 12 voluntarios no infectados. La dosis de STOCRIN debe ser aumentada a 800 mg/día cuando se toma con rifampicina. No se recomienda ajustar la dosis de rifampicina cuando se administra con STOCRIN. En un estudio en voluntarios no infectados, efavirenz indujo una reducción en la  $C_{max}$  y ABC de rifabutina de 32% y 38% respectivamente e incrementó la depuración de rifabutina. El rifabutina no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética de efavirenz. Esto sugiere que la dosis diaria de rifabutina se debe aumentar en un 50% al ser administrada con efavirenz y que la dosis de rifabutina puede ser



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****STOCRIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**STOCRIN (efavirenz) ~~PC-STO-MF-032007~~

duplicada en los regímenes en los cuales se administra rifabutina dos o tres veces por semana en combinación con efavirenz.

**Claritromicina:** La coadministración de 400 mg de STOCRIN una vez al día con claritromicina administrada 500 mg cada 12 horas por siete días resultó en un efecto significativo del efavirenz sobre la farmacocinética de la claritromicina. El ABC y la  $C_{max}$  de claritromicina disminuyeron 39% y 26% respectivamente, mientras que el ABC y la  $C_{max}$  del hidroximetabolito de claritromicina fueron aumentados 34% y 49% respectivamente cuando se utilizaba en combinación con STOCRIN. El significado clínico de estos cambios en los niveles plasmáticos de claritromicina no es conocido. En voluntarios no infectados, un 46% desarrollaron erupciones mientras recibieron STOCRIN y claritromicina. No se recomienda ajustar la dosis de STOCRIN cuando se administra con claritromicina. Deberán considerarse alternativas a la claritromicina.

**Agentes antifúngicos**

**Voriconazol:** Coadministración de efavirenz (400mg oralmente una vez al día) con voriconazol (200mg oralmente cada 12 horas) en voluntarios no infectados resultó en una interacción de 2 vías. El steady-state del ABC y la  $C_{max}$  de voriconazol disminuyó en 77% y 61% respectivamente, mientras el steady-state del ABC y la  $C_{max}$  de efavirenz se incrementó en 44% y 38% respectivamente. Coadministración de dosis estándar de efavirenz y voriconazol está contraindicada (ver Contraindicaciones).

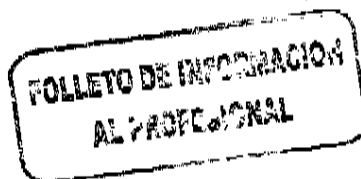
Luego de la co-administración de efavirenz (300mg oralmente una vez al día) con voriconazol (300mg dos veces al día) en voluntarios no infectados, el ABC y la  $C_{max}$  de voriconazol disminuyó en 55% y 36% respectivamente comparado a voriconazol 200mg dos veces al día administrado solo; el ABC de efavirenz fue equivalente pero  $C_{max}$  disminuyó en 14% comparado a efavirenz 600 mg una vez al día administrado solo.

Luego de la co-administración de efavirenz (300mg oralmente una vez al día) con voriconazol (400mg dos veces al día) en voluntarios no infectados, el ABC de voriconazol disminuyó por 7% y la  $C_{min}$  fue incrementada en 23% comparada con voriconazol 200mg dos veces al día administrado solo. Estas diferencias no fueron consideradas como significativas clínicamente. El ABC de efavirenz aumentó en 17% y la  $C_{max}$  fue equivalente comparado a efavirenz 600mg una vez al día administrado solo.

Cuando efavirenz es coadministrado con voriconazol, la dosis de mantenimiento de voriconazol debería ser aumentada a 400mg dos veces al día y la dosis de efavirenz debería ser reducida en 50%, es decir, a 300mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol es detenido, la dosis inicial de efavirenz debe ser restablecida.

**Itraconazol:** Coadministración de efavirenz (600mg oralmente una vez al día) con itraconazol (200mg oralmente cada 12 horas) en voluntarios no infectados disminuyó el steady-state del ABC, la  $C_{max}$  y  $C_{min}$  de itraconazol en 39%, 37%, y 44% respectivamente, y de hidroxitraconazol en 37%, 35%, y 43% respectivamente, comparado a itraconazol administrado solo. La farmacocinética de efavirenz no fue afectada. Dado que ninguna recomendación de dosis para itraconazol puede ser hecha, debería considerarse un tratamiento antifúngico alternativo.

**Posaconazol:** La administración concomitante de efavirenz (400 mg por vía oral una vez al día) con posaconazol (400 mg por vía oral dos veces al día) disminuyó el AUC de posaconazol en un 50% y 45% respectivamente, en comparación con posaconazol administrado solo. El uso concomitante de posaconazol con efavirenz se debe evitar a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo.



**REF: RF322312/11**

**REG. ISP N° F-19598/12**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**STOCRIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

**STOCRIN (efavirenz)**

**PC-STO-MF-032007**

**Agentes reductores de lípidos**

Coadministración de efavirenz con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa atorvastatina, pravastatina, o simvastatina han mostrado que reducen las concentraciones plasmáticas de la estatina en voluntarios no infectados. Los niveles de colesterol deberían ser periódicamente monitoreados. Ajustes de dosis de las estatinas pueden ser requeridos.

**Atorvastatina:** Coadministración de efavirenz (600mg oralmente una vez al día) con atorvastatina (10mg oralmente una vez al día) en voluntarios no infectados disminuyó el steady-state del ABC, y la  $C_{max}$  de atorvastatina en 43%, y 12% respectivamente, de 2-hidroxiatorvastatina en 35%, y 13% respectivamente, de 4-hidroxiatorvastatina en 4%, y 47% respectivamente, y del total de inhibidores de la HMG-CoA reductasa en 31%, y 20% respectivamente, comparado a atorvastatina administrada sola.

**Pravastatina:** Coadministración de efavirenz (600mg oralmente una vez al día) con pravastatina (40mg oralmente una vez al día) en voluntarios no infectados disminuyó el steady-state del ABC, y la  $C_{max}$  de pravastatina en 40%, y 18% respectivamente, comparado a pravastatina administrada sola.

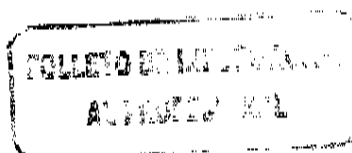
**Simvastatina:** Coadministración de efavirenz (600mg oralmente una vez al día) con simvastatina (40mg oralmente una vez al día) en voluntarios no infectados disminuyó el steady-state del ABC, y la  $C_{max}$  de pravastatina en 69%, y 76% respectivamente, de simvastatina ácida en 58%, y 51% respectivamente, del total de inhibidores activos de la HMG-CoA reductasa en 60%, y 62% respectivamente, y del total de inhibidores de la HMG-CoA reductasa en 60%, y 70% respectivamente, comparado a simvastatina administrada sola.

Coadministración de efavirenz con atorvastatina, pravastatina, o simvastatina no afectó los valores de ABC, y la  $C_{max}$  de efavirenz. Ningún ajuste de dosis es necesario para efavirenz.

**Anticonvulsivantes**

**Carbamazepina:** Coadministración de efavirenz (600mg oralmente una vez al día) con carbamazepina (400mg una vez al día) en voluntarios no infectados resultó en una interacción de 2 vías. El steady-state del ABC, la  $C_{max}$ , y  $C_{min}$  de carbamazepina disminuyó en 27%, 20%, y 35% respectivamente, mientras el steady-state del ABC, la  $C_{max}$ , y  $C_{min}$  de efavirenz disminuyó en 36%, 21%, y 47% respectivamente. El steady-state del ABC, la  $C_{max}$ , y  $C_{min}$  del metabolito epóxido activo de carbamazepina permaneció inalterado. Los niveles plasmáticos de carbamazepina deberán ser monitoreados periódicamente. No hay datos sobre coadministración de altas dosis de cada uno de los medicamentos; por lo tanto, ninguna recomendación de dosis puede ser hecha, y debería considerarse un tratamiento anticonvulsivante alternativo.

**Otros anticonvulsivantes:** No hay datos disponibles sobre potenciales interacciones de efavirenz con fenitoína, fenobarbital, u otros anticonvulsivantes que son sustratos de las isoenzimas CYP450. Debería considerarse un tratamiento anticonvulsivante alternativo. Cuando efavirenz es administrado concomitantemente con estos agentes, hay un potencial para reducción o incremento en las concentraciones plasmáticas de cada agente; por lo tanto, monitoreo periódico de los niveles plasmáticos deberían ser conducidos. Estudios de interacción específica no han sido desarrollados con efavirenz y vigabatrina o gabapentina. Interacciones clínicamente significativas no deberían ser esperadas dado que vigabatrina y gabapentina son exclusivamente eliminados inalterados en la orina y sería improbable que compitieran por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación que efavirenz.





**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****STOCRIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

STOCRIN (efavirenz)

PC-STO-MF-032007

Otras interacciones de medicamentos

**Anticonceptivos hormonales**

**Orales:** Cuando un anticonceptivo oral (etinil estradiol 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 ningún efecto sobre las concentraciones de etinil estradiol pero las concentraciones plasmáticas de la norelgestromina y levonorgestrel, metabolitos activos de norgestimato, se redujo notablemente en la presencia de efavirenz (64%, 46% y el 82% disminución de la norelgestromina ABC,  $C_{max}$  y  $C_{min}$ , respectivamente, y el 83%, 80%, y 86% de disminución de levonorgestrel ABC,  $C_{max}$  y  $C_{min}$ , respectivamente). La importancia clínica de estos efectos no se conoce. No efectos de norgestimato / etinil estradiol a concentraciones plasmáticas de efavirenz se observaron. **Inyección:** Existe información limitada respecto a efavirenz y la anticoncepción hormonal inyectable. En un estudio sobre las interacciones farmacológicas de 3 meses de depo-medroxiprogesterona acetato de depósito (DMPA) y efavirenz, los niveles plasmáticos de progesterona para todos los sujetos permanecieron por debajo de 5 ng / ml, en consonancia con la supresión de la ovulación.

Debe utilizarse un método de barrera confiable además de los anticonceptivos hormonales.

**Implante:** La interacción entre etonogestrel y efavirenz no ha sido estudiada. Disminución de la exposición de etonogestrel se puede esperar (inducción de CYP3A4), y ha habido reportes ocasionales de falla del método anticonceptivo post-comercialización con efavirenz etonogestrel en los pacientes expuestos.

Debe utilizarse un método de barrera confiable además de los anticonceptivos hormonales.

**Inmunosupresores:** Cuando un inmunosupresor metabolizado por la CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus o sirolimus) se administra con efavirenz, disminución de la exposición del inmunosupresor se puede esperar debido a la inducción del CYP3A4. Ajustes de dosis de la inmunosupresión puede ser requerida. Una estrecha vigilancia de las concentraciones de inmunosupresores por lo menos 2 semanas (hasta que se alcancen concentraciones estables), se recomienda al iniciar o interrumpir el tratamiento con efavirenz.

**Metadona:** En un estudio de usuarios de drogas IV infectados con VIH, la administración de efavirenz con metadona produjo una disminución de los niveles plasmáticos de metadona y signos de privación opiácea. Se aumentó la dosis de metadona en un 22% promedio para aliviar los síntomas de privación. Se debe monitorizar a los pacientes para signos de privación y se debe aumentar la dosis de metadona requerida para aliviar estos síntomas de privación.

**Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*):** Los pacientes tomando efavirenz no deben utilizar en forma conjunta productos que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) ya que se puede esperar una reducción en la concentración plasmática de efavirenz. Este efecto es debido a la inducción de CYP3A4 y puede producir una pérdida en el efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia.

**Antidepresivos:** No hay efectos clínicamente significativos en los parámetros farmacocinéticos cuando paroxetina y efavirenz son coadministrados. No es necesario ajustar la dosis ni de efavirenz ni de paroxetina cuando los medicamentos se coadministran. La sertralina no alteró significativamente la farmacocinética de efavirenz. Efavirenz disminuyó la  $C_{max}$ ,  $C_{24}$  y ABC de sertralina en 28.6 - 46.3 %. La dosis de sertralina debe ser aumentada cuando se administra con

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**REF: RF322312/11**

**REG. ISP N° F-19598/12**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**STOCRIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

**STOCRIN** (efavirenz)

PC-STO-MF-032007

efavirenz para compensar por la inducción del metabolismo de sertralina por el efavirenz. Los aumentos de la dosis de sertralina deben ser guiados por la respuesta clínica.

**Cetirizina:** La cetirizina no tuvo efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de efavirenz. El efavirenz disminuyó la  $C_{max}$  de la cetirizina en un 24% pero no alteró su ABC. No se espera que estos cambios sean significativos clínicamente. No es necesario ajustar la dosis ni de efavirenz ni de cetirizina cuando los medicamentos son coadministrados.

**Lorazepam:** El efavirenz aumento la  $C_{max}$  de lorazepam y su ABC en un 16.3% y un 7.3% respectivamente. Es poco probable que la interacción farmacocinética de efavirenz sobre lorazepam sea clínicamente significativa. No es necesario ajustar la dosis ni de efavirenz ni de lorazepam cuando se coadministran estos medicamentos.

**Bloqueadores de canales de calcio:** Coadministración de efavirenz (600mg oralmente una vez al día) con diltiazem (240mg oralmente una vez al día) en voluntarios no infectados disminuyó el steady-state del ABC, la  $C_{max}$ , y  $C_{min}$  de diltiazem en 69%, 80%, y 63% respectivamente; desacetil diltiazem en 75%, 64%, y 62% respectivamente; y N-mono desmetil diltiazem en 37%, 28%, y 37% respectivamente, comparado a diltiazem administrado solo. Los ajustes de dosis de diltiazem deberían ser guiados por la respuesta clínica (refiérase a la circular de producto para diltiazem).

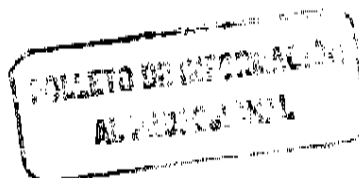
Aunque los parámetros farmacocinéticos de efavirenz fueron levemente incrementados (11% - 16%), estos cambios no son considerados clínicamente significativos y, así, ningún ajuste de dosis es necesario para efavirenz cuando es administrado con diltiazem.

No hay datos disponibles sobre potenciales interacciones de efavirenz con otros bloqueadores de canales de calcio que son sustratos de la enzima CYP3A4 (ej. Verapamilo, telodipino, nifedipino, nicardipino). Cuando efavirenz es administrado concomitantemente con uno de estos agentes, hay un potencial para reducción en las concentraciones plasmáticas del bloqueador de canal de calcio. Los ajustes de dosis deberían ser guiados por la respuesta clínica (refiérase a la correspondiente circular de producto del fabricante para el bloqueador de canal de calcio).

**Pruebas de Interacción con Canabinoides:** Efavirenz no se une a los receptores canabinoides. Se han reportado resultados falsos positivos en la prueba en orina de canabinoides en voluntarios no infectados quienes recibieron STOCRIN. Resultados falsos positivos han sido observados solamente con el ensayo CEDIA DAU Multi-Nivel THC el cual es usado para screening, y no han sido observados con otros exámenes para canabinoides probados incluyendo pruebas utilizadas para confirmación de resultados positivos.

**X. EFECTOS COLATERALES**

Generalmente efavirenz ha sido bien tolerado en estudios clínicos. Efavirenz ha sido estudiado en más de 9000 pacientes. En un subgrupo de 1008 pacientes que recibió 600 mg de efavirenz diariamente en combinación con inhibidores de la proteasa y/o INTR en estudios clínicos controlados, las experiencias adversas relacionadas con el tratamiento, más frecuentemente reportadas, de severidad por lo menos moderada, en por lo menos el 5% de los pacientes, fueron erupción cutánea (11.6%), mareo (8.5%), náuseas (8.0%), dolor de cabeza (5.7%) y fatiga (5.5%). Se reportó náusea con mayor frecuencia en los grupos de control. Los efectos no deseados más destacados asociados con STOCRIN fueron erupciones cutáneas, síntomas del sistema nervioso y síntomas psiquiátricos. La administración de STOCRIN con alimentos puede incrementar la exposición de efavirenz y puede conducir a un incremento en la frecuencia de efectos indeseables (ver V. PRECAUCIONES).



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****STOCRIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

STOCRIN (efavirenz) ----- PC-STO-MF-032007

Otros efectos indeseables menos frecuentes, significativos clínicamente, reportados en todos los estudios clínicos incluyen: reacción alérgica, coordinación anormal, ataxia, confusión, estupor, vértigo, vómitos, diarrea, hepatitis, concentración alterada, insomnio, ansiedad, sueños anormales, somnolencia, depresión, pensamiento alterado, agitación, amnesia, delirio, deterioro emocional, euforia, alucinaciones, y psicosis.

Otros efectos indeseables reportados en la experiencia post-mercadeo incluyen neurosis, reacciones paranoicas, coordinación cerebelosa y alteraciones del equilibrio convulsiones, prurito, dolor abdominal, rubefacción, visión borrosa, ginecomastia, falla hepática, dermatitis fotoalérgica, pancreatitis, y redistribución/acumulación de grasa en el cuerpo en áreas tales como la parte de atrás del cuello, mamas, abdomen, y retroperitoneo, tinitus y temblor.

Unos pocos informes post-comercialización de insuficiencia hepática, incluyendo casos en pacientes sin enfermedad hepática pre-existente u otros factores de riesgo identificables, se caracterizan por una evolución fulminante, progresando en algunos casos hasta el trasplante o la muerte.

El tipo y frecuencia de efectos indeseables en niños fue generalmente similar al de los pacientes adultos con la excepción de erupción cutánea, que fue reportada con más frecuencia en niños y fue más a menudo de un grado mayor que en adultos.

**Erupciones Cutáneas:** En estudios clínicos, el 26% de los pacientes tratados con 600 mg de STOCRIN experimentaron erupciones cutáneas, comparado con un 17% de los pacientes tratados en los grupos control. La erupción cutánea fue considerada como relacionada al tratamiento en un 18% de los pacientes tratados con STOCRIN. Se presentó erupción cutánea severa en menos del 1% de los pacientes tratados con STOCRIN y 1.7% discontinuaron la terapia debido a la erupción cutánea. La incidencia de eritema multiforme o Síndrome de Stevens-Johnson fue de un 0.14%.

Se reportó erupción cutánea en 26 de 57 niños (46%) tratados con efavirenz y fue severo en 3 pacientes (5%). Puede considerarse la profilaxis con antihistamínicos apropiados previo al inicio de la terapia con efavirenz en niños.

Las erupciones cutáneas son usualmente erupciones máculo-papulares leves a moderadas que ocurren dentro de las primeras dos semanas de haber iniciado la terapia con STOCRIN. En la mayoría de los pacientes la erupción cutánea se resuelve con la continuación de la terapia con STOCRIN en el lapso de un mes. STOCRIN puede reiniciarse en pacientes que han interrumpido la terapia debido a la erupción. Se recomienda el uso de antihistamínicos apropiados y/o los corticosteroides cuando se reinicie STOCRIN (ver V. PRECAUCIONES).

La experiencia con STOCRIN en pacientes quienes discontinuaron otros agentes antiretrovirales de la clase de los INTR es limitada. Diecinueve pacientes quienes discontinuaron nevirapina debido a la erupción cutánea han sido tratados con STOCRIN. Nueve de estos pacientes desarrollaron erupción cutánea leve a moderada mientras estaban recibiendo la terapia con STOCRIN y dos lo discontinuaron debido a la erupción cutánea.

**Síntomas Psiquiátricos:** Se han reportado serios eventos adversos psiquiátricos en pacientes tratados con efavirenz. En estudios controlados de 1008 pacientes tratados con regímenes con efavirenz durante un promedio de 1.6 años y 635 pacientes tratados con regímenes de control durante un promedio de 1.3 años, la frecuencia de eventos específicos psiquiátricos serios en los pacientes que recibieron efavirenz o los regímenes de control, respectivamente, fueron: depresión severa (1.6%, 0.6%), ideación suicida (0.6%, 0.3%), intentos suicidas no fatales (0.4%, 0%), comportamiento agresivo (0.4%, 0.3%), reacciones paranoicas (0.4%, 0.3%) y reacciones maniacas (0.1%, 0%). Pacientes con historia de desórdenes psiquiátricos parecen tener mayor riesgo de presentar estas experiencias adversas psiquiátricas serias, con la frecuencia de cada uno de los

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**REF: RF322312/11**

**REG. ISP N° F-19598/12**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**STOCRIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

**STOCRIN (efavirenz)**

PC-STO-MF-032007

eventos enumerados arriba variando entre 0.3% para reacciones maníacas a 2.0% para depresión severa e ideación suicida. También ha habido reportes post-mercado ocasionales de muerte por suicidio, alucinaciones y comportamientos tipo psicótico, aunque no se puede determinar una relación causal con el uso de efavirenz en estos reportes.

**Síntomas del Sistema Nervioso:** Síntomas incluyendo, pero no limitados a, vértigo, insomnio, somnolencia, alteración en la concentración y sueños anormales son efectos colaterales reportados frecuentemente en pacientes que están recibiendo STOCRIN 600 mg diariamente en estudios clínicos. En estudios clínicos controlados donde 600 mg de STOCRIN fueron administrados con otros agentes antirretrovirales, el 19.4% de los pacientes tuvieron síntomas del sistema nervioso de intensidad moderada a severa comparados con 9% de los pacientes que recibieron regímenes de control. Estos síntomas fueron severos en 2.0% de los pacientes que recibieron STOCRIN 600 mg diariamente y en 1.3% de los pacientes que recibieron regímenes de control. En estudios clínicos, el 2.1% de los pacientes tratados con 600 mg de STOCRIN discontinuaron la terapia debido a síntomas del sistema nervioso.

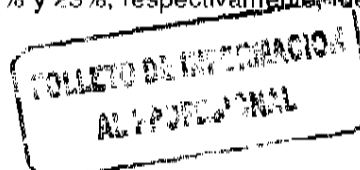
Los síntomas del sistema nervioso usualmente empiezan durante los primeros uno o dos días de la terapia y generalmente se resuelven después de las primeras 2-4 semanas. En un estudio clínico la prevalencia mensual de síntomas del sistema nervioso, de severidad por lo menos moderada, entre las semanas 4 y 48, fue de 5 a 9% en pacientes tratados con regímenes conteniendo efavirenz y de 3 a 5% en pacientes tratados con el régimen de control. En un estudio de voluntarios no infectados, un síntoma representativo del sistema nervioso tuvo un tiempo medio de inicio de 1 hora post dosis y una duración media de 3 horas. La dosificación a la hora de acostarse mejora la tolerancia de estos síntomas y se recomienda durante las primeras semanas de terapia y en pacientes quienes continúan experimentando estos síntomas (ver III. DOSIS Y ADMINISTRACION). Reducción o fraccionamiento de la dosis diaria no ha mostrado suministrar beneficio y no se recomienda.

**X.a. Resultados de Pruebas de Laboratorio**

**Anormalidades de Laboratorio:**

**Enzimas hepáticas:** Elevaciones de SGOT y SGPT mayores de cinco veces el límite superior del rango normal fueron observadas en 3% de 1008 pacientes tratados con 600 mg de efavirenz. Elevaciones similares fueron observadas en regímenes de control. En 156 pacientes tratados con 600 mg de efavirenz que eran seropositivos para Hepatitis B y/o C, 7% desarrolló niveles de SGOT y 8% desarrolló niveles de SGPT mayores de cinco veces el límite superior del rango normal. En 91 pacientes seropositivos para Hepatitis B y/o C tratados con regímenes de control, el 5% desarrolló elevaciones de SGOT y 4% desarrolló elevaciones de SGPT a estos niveles. Elevaciones de GGT a más de 5 veces el límite superior del rango normal fueron observadas en 4% de todos los pacientes tratados con 600 mg de efavirenz y en 10% de pacientes seropositivos para Hepatitis B o C. En pacientes tratados con regímenes de control, la incidencia de elevaciones de GGT a este nivel fue del 1.5 al 2%, independiente de la serología de Hepatitis B o C. Elevaciones aisladas de GGT en pacientes recibiendo efavirenz puede reflejar la inducción de enzimas no asociada con la toxicidad en el hígado (ver V. PRECAUCIONES).

**Lípidos:** Aumentos en colesterol total del 10-20% han sido observados en algunos voluntarios sanos recibiendo efavirenz. Aumentos a partir de la línea basal en colesterol total post-prandial y HDL de aproximadamente 20% y 25% respectivamente, fueron observados en pacientes tratados con efavirenz+ZDV+3TC y en aproximadamente 40% y 35% en pacientes tratados con efavirenz+IDV. Los efectos de efavirenz en triglicéridos y LDL no han sido bien caracterizados. En otro estudio, incrementos desde la línea basal en el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL en ayunas, y triglicéridos en ayunas de 21%, 24%, 18% y 23%, respectivamente, fueron observados en pacientes



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****STOCRIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

STOCRIN (efavirenz) PC-STO-MF-032007

tratados con efavirenz+ZDV+3TC por 48 semanas. La significancia clínica de estos hallazgos no se conoce (ver V. PRECAUCIONES).

**XI. SOBREDOSIS**

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

El tratamiento de la sobredosis con STOCRIN debe consistir en medidas generales de soporte, incluyendo el monitoreo de los signos vitales y observación del estado clínico del paciente. La administración de carbón activado puede ser útil para ayudar a retirar el medicamento no absorbido. No hay un antídoto específico para la sobredosis con STOCRIN. Ya que efavirenz está altamente unido a las proteínas, es poco probable que la diálisis remueva el medicamento de la sangre.

**XII. PRESENTACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

STOCRIN 50 mg se encuentra disponible en envases con X comprimidos recubiertos.

STOCRIN 200 mg se encuentra disponible en envases con X comprimidos recubiertos.

STOCRIN 200 mg se encuentra disponible en envases con X cápsulas.

STOCRIN 600 mg se encuentra disponible en envases con X comprimidos recubiertos.

STOCRIN 30mg/ml se encuentra disponible en envases conteniendo solución oral.

Excipientes: Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Almacenar a temperatura ambiente a no más de 30°C.

No todas la presentaciones listadas en el presente folleto se encuentran disponibles en el país

Fabricado por

Zhejiang Huahai Pharmaceutical, Co. Ltd. China.

