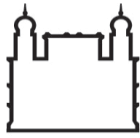


Efavirenz

Fundação Oswaldo Cruz / Instituto de Tecnologia em Fármacos
(Farmanguinhos)

Comprimidos revestidos

600mg



I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Efavirenz

APRESENTAÇÃO

Efavirenz 600 mg é apresentado em frascos contendo 30 comprimidos revestidos cada.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (crianças a partir de 3 anos de idade e com peso maior ou igual a 40 kg)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

Efavirenz 600 mg

Excipientes* q.s.p.1 comprimido

* Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, hidroxipropilcelulose, lauril sulfato de sódio, lactose *spray-dried*, estearato de magnésio e água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

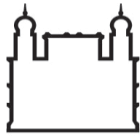
1. INDICAÇÕES

Efavirenz é indicado para o tratamento antiviral combinado de adultos, adolescentes e crianças infectados pelo HIV-1.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Nos estudos clínicos descritos a seguir, a principal medida de eficácia foi a porcentagem de pacientes com níveis plasmáticos de RNA do HIV < 400 cópias/mL, medidos pelo ensaio monitor de HIV-1 (Amplicor®) PCR-TR. O limite inferior de quantificação desse ensaio é mais baixo do que 400 cópias/mL; portanto, ficou estabelecido que, para a análise da alteração média em relação ao período basal, valores abaixo do limite de quantificação seriam considerados 400 cópias/mL. A quantificação de RNA do HIV também foi obtida por um ensaio de PCRTR, cujo limite inferior era de 50 cópias/mL (ultrassensível).

Nas análises NC = F (pacientes que não completaram o tratamento e que foram considerados falha terapêutica) apresentadas, os pacientes que terminaram o estudo precocemente por qualquer razão ou que tinham um resultado de RNA do HIV faltante, precedido ou seguido de um resultado acima do limite de quantificação do ensaio (> 400 cópias/mL) foram considerados falhas terapêuticas. Nas análises de dados observados, apresentadas nas tabelas abaixo, considerou-se falha terapêutica quando, no ponto de tempo especificado, os pacientes sob tratamento apresentavam RNA do HIV > 400 cópias/mL.



Estudo 006: efavirenz + indinavir ou efavirenz + zidovudina + lamivudina versus indinavir + zidovudina + lamivudina em pacientes nunca tratados com antirretroviral ou já tratados com ITRNs (não tratados com lamivudina):

O estudo 006 foi um estudo randômico e aberto para avaliar a supressão de RNA do HIV no plasma por efavirenz em combinação com o indinavir (IDV) ou com a associação zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC) em comparação com a combinação indinavir + zidovudina + lamivudina em pacientes infectados pelo HIV não tratados anteriormente com lamivudina, inibidores da protease e ITRNs. Os pacientes receberam um dos três esquemas de tratamento: efavirenz (600 mg 1 vez ao dia) + indinavir (1.000 mg a cada 8 horas) ou efavirenz (600 mg 1 vez ao dia) + zidovudina (300 mg a cada 12 horas) + lamivudina (150 mg a cada 12 horas) *versus* indinavir (800 mg a cada 8 horas) + zidovudina (300 mg a cada 12 horas) + lamivudina (150 mg a cada 12 horas). São apresentadas as análises referentes aos dados de 48 semanas de 614 pacientes (média de idade de 36,3 anos [variação de 18 a 64 anos], 58% caucasianos e 86% homens). No período basal, o número médio de células CD4 era de 342 células/mm³ e o nível plasmático médio de RNA do HIV, 4,76 log₁₀ cópias/mL. A figura 1 apresenta a análise NC = F da porcentagem de pacientes que atingiram níveis plasmáticos de RNA do HIV < 400 cópias/mL. A tabela 1 apresenta, de forma resumida, outros resultados de eficácia.

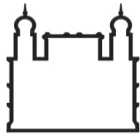


Figura 1

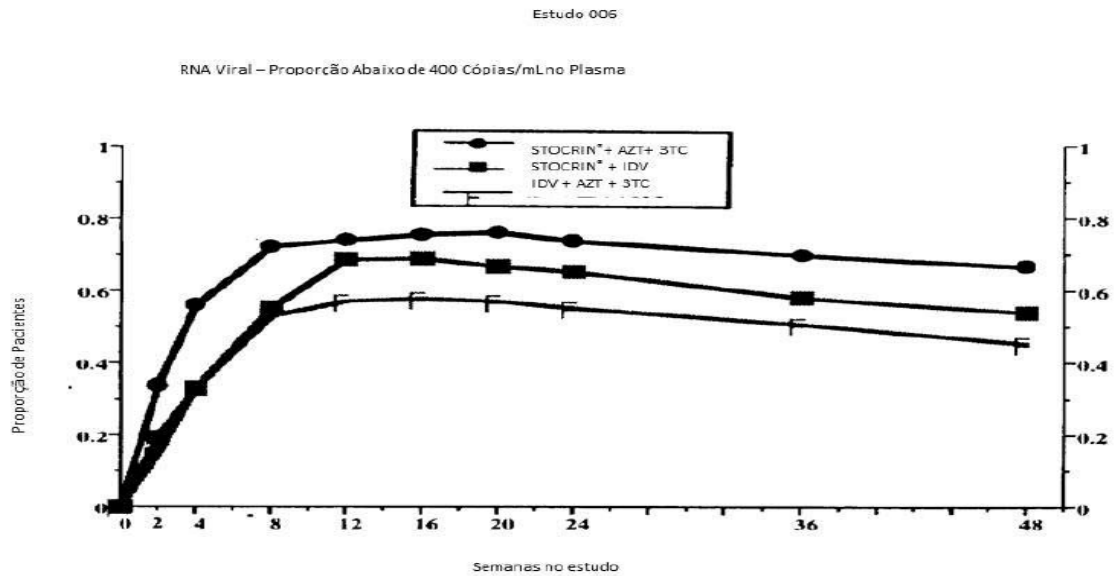
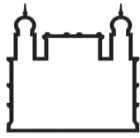


Tabela 1 Estudo 006 – Resumo dos Principais Resultados de Eficácia – 48^a Semana

| | IDV + AZT + 3TC | efavirenz + IDV |
|--|-----------------|-----------------|
| efavirenz + AZT + 3TC | | |
| Total de pacientes | 206 | 206 |
| 202 | | |
| (distribuição randômica) | | |
| Pacientes com níveis plasmáticos de RNA do HIV < 400 cópias/mL | | |
| Observados (n/N) | 84,4% (92/109) | 85,8% (109/127) |
| 96,9% (126/130) * | | |
| (IC 95%) | (77,6, 91,2) | (79,8, 91,9) |
| (94,0, 99,9) | | |
| Pacientes com níveis plasmáticos de RNA do HIV < 50 cópias/mL | | |
| Ensaio ultrasensível | | |
| Observados (n/N) | 76,9% (83/108) | 76,4% (97/127) |
| 90,7% (117/129) * | | |
| (IC 95%) | (68,9, 84,8) | (69,0, 83,8) |
| (85,7, 95,7) | | |
| NC = F (n/N) | 40,4% (82/203) | 47,8% (96/201) |
| 61,6% (117/190)* | | |
| (IC 95%) | 33,6, 47,1) | (40,9, 54,7) |
| (54,7, 68,5) | | |



Alteração média em relação ao período basal de RNA do HIV plasmático transformado em log₁₀ (EPM)

| | | | |
|-------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| Amplicor | -1,67 (0,07) ***** | -1,73 (0,06) ***** | -1,98 (0,05) ***** |
| Ultrasensível | -1,76 (0,10) ***** | -2,08 (0,09) *****† | - |
| 2,32 (0,09) ***** | | | |

Alteração média em relação ao período basal do número de células CD4 (EPM)

| | | | |
|--|-------------------|-------------------|---------------------|
| | 152,60 (12,3) *** | 176,78 (11,3) *** | 187,04 (11,8) ***** |
|--|-------------------|-------------------|---------------------|

* Diferença estatisticamente significativa ($P \leq 0,05$) entre efavirenz + AZT + 3TC e IDV + AZT + 3TC

** Diferença estatisticamente significativa ($P \leq 0,05$) entre os grupos de tratamento

*** Diferença estatisticamente significativa ($P \leq 0,05$) em relação ao período basal

† Diferença estatisticamente significativa ($P \leq 0,05$) entre efavirenz + IDV e IDV + AZT + 3TC

IC: Intervalo de Confiança

NC = F: Não Completou o Estudo = Falha Terapêutica

Estudo 020: inibidor da protease + dois ITRNs com/sem efavirenz em pacientes já tratados com ITRN:

O estudo 020 foi um estudo randômico, duplo-cego e controlado com placebo, que envolveu pacientes já tratados com ITRN e não tratados anteriormente com inibidor de protease e ITRNs, para comparar o tratamento quádruplo com efavirenz + indinavir + 2 inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos *versus* tratamento triplo com indinavir + 2 ITRNs após 24 semanas de tratamento. Os pacientes receberam efavirenz (600 mg 1 vez ao dia) + indinavir (1.000 mg a cada 8 horas) + 2 ITRNs ou indinavir (800 mg a cada 8 horas) + 2 ITRNs. Dos 327 pacientes (média de idade de 38,5 anos [variação de 20 a 69 anos], 52% caucasianos, 83% homens), 69% mudaram seus esquemas de ITRN no início do estudo. No período basal, o número médio de células CD4 era de 328 células/mm³ e o nível médio de RNA do HIV no plasma, 4,41 log₁₀ cópias/mL. A figura 2 mostra a análise NC = F da porcentagem de pacientes que atingiram níveis plasmáticos de RNA do HIV < 400 cópias/mL na 24^a semana. A tabela 2 apresenta, de forma resumida, outros resultados de eficácia.

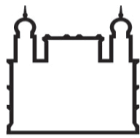


Figura 2

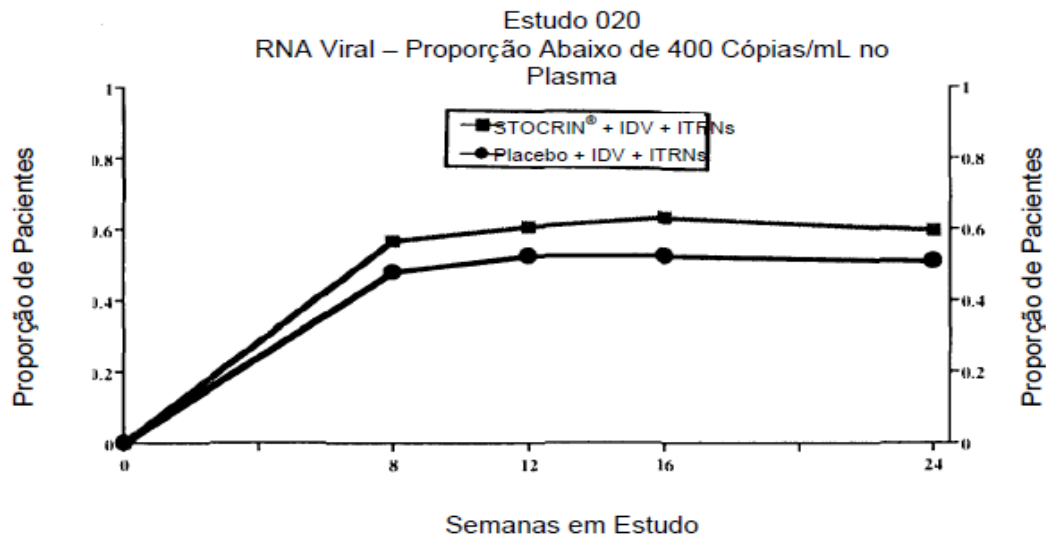


Tabela 2 **Estudo 020 – Resumo dos Principais Resultados de Eficácia – 24^a Semana**

| | IDV + AZT + 3TC | efavirenz + IDV + AZT |
|--|-----------------|-----------------------|
| + 3TC | | |
| Total de pacientes (distribuição randômica) | 170 | 157 |
| - | | |

Pacientes com níveis plasmáticos de RNA do HIV < 400 cópias/mL

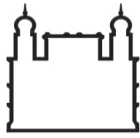
| | | |
|------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Observados (n/N) (IC 95%) | 65,2% (86/132) (56,6; 73,7) | 83,0% (93/112) * (75,6; 90,4) |
|------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|

Pacientes com níveis plasmáticos de RNA do HIV < 50 cópias/mL

Ensaio ultrasensível

| | | |
|------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Observados (n/N) (IC 95%) | 47,7% (63/132) (38,8; 56,6) | 68,8% (77/112) * (59,7; 77,8) |
|------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|

| | | |
|--------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| NC = F (n/N) (IC 95%) | 37,5% (63/168) (29,9; 45,1) | 49,4% (77/156) * (41,2; 57,5) |
|--------------------------|--------------------------------|----------------------------------|



Alteração média em relação ao período basal de RNA do HIV plasmático transformado em log₁₀ (EPM)

| | | |
|---------------|-----------------|------------------|
| Amplicor | -1,12 (0,08) ** | -1,45 (0,08) *** |
| Ultrasensível | -1,72 (0,11) ** | -2,25 (0,10) *** |

Alteração média em relação ao período basal do número de células CD4 (EPM)

| | | |
|--|-------------|---------------|
| | 77 (9,9) ** | 104 (9,1) *** |
|--|-------------|---------------|

* Diferença estatisticamente significativa ($P \leq 0,05$) entre os grupos de tratamento

** Alteração média estatisticamente significativa ($P \leq 0,05$) em relação ao período basal
IC: Intervalo de Confiança

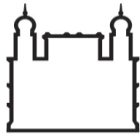
NC = F: Não Completou o Estudo = Falha Terapêutica

Estudo ACTG 364: efavirenz em combinação com nelfinavir em pacientes já tratados com ITRN:

O estudo ACTG 364 foi um estudo com duração de 48 semanas, duplo-cego, randômico, controlado com placebo, que envolveu 196 pacientes infectados pelo HIV já tratados com ITRN (média de idade de 41 anos [variação de 18 a 76 anos], 74% caucasianos, 88% homens). Os pacientes receberam ITRNs em combinação com efavirenz (600 mg 1 vez ao dia) ou nelfinavir (NFV; 750 mg 3 vezes ao dia), ou efavirenz (600 mg 1 vez ao dia) + nelfinavir. Ao serem admitidos no estudo, todos os pacientes foram designados para um novo esquema aberto com ITRN, dependendo da sua experiência anterior de tratamento com esses antirretrovirais. A tabela 3 apresenta, de forma resumida, os resultados globais de eficácia.

Tabela 3 ACTG 364 – Resumo dos Principais Resultados de Eficácia – 48ª Semana

| | NFV + ITRNs | efavirenz + ITRNs | efavirenz + NFV + |
|--|-----------------|--------------------|--------------------|
| ITRNs | | | |
| Total de pacientes | | 66 | 65 |
| 65 | | | |
| (distribuição randômica) | | | |
| Pacientes com níveis plasmáticos de RNA do HIV < 500 cópias/mL | | | |
| Observados (n/N) | 48,3% (28/58) * | 76,9% (40/52) **** | 82,1% (46/56) *,†† |
| (IC 95%) | (35,4; 61,1) | (65,5; 88,4) | (72,1; 92,2) |
| NC = F | 30,2% (19/63) * | 58,1% (36/62) **** | 70,3% (45/64) |
| *,†† | | | |
| (IC 95%) | (18,8; 41,5) | (45,8; 70,3) | (59,1; 81,5) |



Alteração média em relação ao período basal de RNA do HIV plasmático transformado em log₁₀ (EPM)[†]

| | | | |
|--------------------------|-----------------|-----------------|--------------|
| Amplicor (Observados) | -0,57 (0,13) ** | -0,88 (0,11) ** | -0,96 (0,11) |
| ** | | | |

Alteração média em relação ao período basal do número de células CD4 (EPM)[†]

| | | | |
|----|--------------|---------------|------------|
| | 94 (13,6) ** | 114 (21,0) ** | 107 (17,9) |
| ** | | | |

* Diferença estatisticamente significativa ($P \leq 0,05$) entre os grupos de tratamento

** Diferença estatisticamente significativa ($P \leq 0,05$) em relação ao período basal

*** Diferença estatisticamente significativa entre os grupos com NFV e com efavirenz ($P \leq 0,05$)

[†] As análises excluem os dados de acompanhamento obtidos após o término do tratamento.

^{††} Diferença estatisticamente significativa entre os grupos com NFV e com efavirenz + NFV ($P \leq 0,05$)

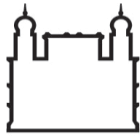
IC: Intervalo de Confiança

NC = F: Não Completou o Estudo = Falha Terapêutica

Outros Estudos:

Estudo 003: em uma fase piloto desse estudo, 32 pacientes (75% já tratados com ITRN) foram designados de modo randômico para receber placebo (10) ou monoterapia (22) com 200 mg de efavirenz 1 vez ao dia durante duas semanas. Em dois grupos que receberam 200 mg de efavirenz 1 vez ao dia como monoterapia durante duas semanas, os níveis plasmáticos médios de RNA do HIV medidos pelo ensaio Amplicor foram reduzidos para 1,67 log₁₀ cópias/mL em relação a 5,02 log₁₀ cópias/mL no período basal (98% de supressão) e para 1,52 log₁₀ cópias/mL em relação a 5,21 log₁₀ cópias/mL no período basal (97% de supressão), respectivamente. Observou-se aumento de células CD4 de $98 \pm 57,5$ células/mm³; no grupo placebo não houve alteração. Em uma segunda fase deste estudo, 59 pacientes (63% já tratados com ITRN, 19% já tratados com lamivudina) foram designados de modo randômico para receber efavirenz (200 mg 1 vez ao dia, aumentados a seguir para 600 mg 1 vez ao dia) e indinavir (800 mg ou 1.000 mg a cada 8 horas, aumentados a seguir para 1.000 mg a cada 8 horas para todos os pacientes). Entre os pacientes designados de modo randômico para receber efavirenz mais indinavir, a proporção de pacientes com RNA do HIV < 400 cópias/mL na análise NC = F foi de 67,2% na 72^a semana. A taxa de resposta foi semelhante, independentemente de tratamento anterior com ITRN.

Estudo 005: estudo duplo-cego, controlado com placebo, de variação de dose, que avaliou a segurança e a eficácia de efavirenz em combinação com a zidovudina e a lamivudina em 137 pacientes infectados pelo HIV-1 não tratados anteriormente com antirretroviral. No período basal, o número médio de células CD4 era de 367 células/mm³ e o RNA do HIV no plasma, 4,72 log₁₀ cópias/mL. Os pacientes foram designados de modo randômico para receber 200 mg, 400 mg ou 600 mg de efavirenz

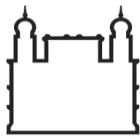


ou placebo equivalente em combinação com zidovudina (300 mg 2 vezes ao dia) e lamivudina (150 mg 2 vezes ao dia). Na 16^a semana, a taxa de resposta observada (porcentagem < 400 cópias de RNA do HIV/mL) nos grupos tratados com efavirenz foi significativamente mais alta do que nos grupos do placebo (zidovudina + lamivudina) e variou de 88,9% a 93,5% em todos os grupos de tratamento com efavirenz *versus* 44,4% no grupo controle. A análise NC = F da taxa de resposta foi significativamente superior à do placebo e variou de 72,7% a 80,6% em todos os grupos de tratamento com efavirenz *versus* 36,4% no grupo controle. O número de células CD4 aumentou significativamente em todos os grupos de tratamento; não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os quatro grupos de tratamento.

Em uma extensão de longo prazo do estudo 005, em andamento, todos os 11 pacientes originalmente designados de modo randômico para receber 600 mg de efavirenz – cujos níveis plasmáticos de RNA do HIV situavam-se abaixo do limite de detecção na 16a semana e para os quais estão disponíveis resultados de 36 semanas – mantiveram níveis plasmáticos de RNA do HIV inferiores a 400 cópias/mL.

O Estudo AI266922 foi um estudo aberto para avaliar a farmacocinética, a segurança, a tolerabilidade e a atividade antiviral de efavirenz em combinação com didanosina e entricitabina em pacientes pediátricos nunca tratados com antirretroviral e tratados com antirretroviral. Trinta e sete pacientes de 3 meses a 6 anos de idade (mediana de 0,7 anos) foram tratados com efavirenz. No basal, a mediana de RNA do HIV-1 no plasma foi de 5,88 log₁₀ cópias/mL, a mediana da contagem de células CD4+ foi de 1144 células/mm³, e a mediana da porcentagem de células CD4+ foi de 25%. O tempo mediano na terapia do estudo foi de 132 semanas; 27% dos pacientes descontinuaram antes da Semana 48. Utilizando uma análise ITT, as proporções globais de pacientes com RNA de HIV < 400 cópias/mL e < 50 cópias/mL na Semana 48 foram de 57% (21/37) e 46% (17/37), respectivamente. O aumento mediano em relação ao basal na contagem de células CD4+ em 48 semanas foi de 215 células/mm³ e o aumento mediano da porcentagem de células CD4+ foi de 6%.

O Estudo PACTG 1021 foi um estudo aberto para avaliar a farmacocinética, a segurança, a tolerabilidade, e a atividade antiviral de efavirenz em combinação com didanosina e entricitabina em pacientes pediátricos nunca tratados com terapia antirretroviral. Quarenta e três pacientes de 3 meses a 21 anos de idade (mediana de 9,6 anos) foram tratados com efavirenz. No período basal, a mediana de RNA de HIV 1 no plasma foi de 4,8 log₁₀ cópias/mL, a mediana de contagem de células CD4+ foi de 367 células/mm³, e a mediana da porcentagem de células CD4+ foi de 18%. O tempo mediano em terapia do estudo foi de 181 semanas; 16% dos pacientes descontinuaram antes da Semana 48. Utilizando uma análise ITT, as proporções globais de pacientes com RNA de HIV < 400 cópias/mL e < 50 cópias/mL na Semana 48 foram de 77% (33/43) e 70% (30/43), respectivamente. O aumento mediano em relação ao basal nas contagens de células CD4+ em 48 semanas de terapia foi de 238 células/mm³ e o aumento mediano na porcentagem de células CD4+ foi de 13%.



O Estudo PACTG 382 foi um estudo aberto para avaliar a farmacocinética, a segurança, a tolerabilidade, e a atividade antiviral de efavirenz em combinação com nelfinavir e um ITRN em pacientes pediátricos nunca tratados com antirretrovirais e tratados com ITRNs. Cento e dois pacientes de 3 meses a 16 anos de idade (mediana de 5,7 anos) foram tratados com efavirenz. Oitenta e sete por cento dos pacientes haviam recebido terapia antirretroviral prévia. No período basal, a mediana de RNA de HIV-1 no plasma foi de 4,57 log₁₀ cópias/mL, a mediana de contagem de células CD4+ foi de 755 células/mm³, e a mediana da porcentagem de células CD4+ foi de 30%. O tempo mediano recebendo a terapia do estudo foi de 118 semanas; 25% dos pacientes descontinuaram antes da Semana 48. Utilizando uma análise ITT, a proporção global de pacientes com RNA de HIV < 400 cópias/mL e <50 cópias/mL na Semana 48 foram de 57% (58/102) e 43% (44/102), respectivamente. O aumento mediano em relação ao período basal da contagem de células CD4+ em 48 semanas de terapia foi de 128 células/mm³ e o aumento mediano da porcentagem de células CD4+ foi de 5%.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação

O efavirenz é um inibidor seletivo não nucleosídeo da transcriptase reversa do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1). O efavirenz é um inibidor não competitivo da transcriptase reversa (TR) do HIV-1 no que diz respeito à matriz e trifosfatos básicos ou nucleosídeos, com um pequeno componente de inibição competitiva. A transcriptase reversa do HIV tipo 2 e as DNA polimerases α , β , γ e δ de células humanas não são inibidas por concentrações do efavirenz muito acima daquelas atingidas clinicamente.

Farmacocinética

Absorção: concentrações plasmáticas máximas de 1,6-9,1 μ M de efavirenz foram alcançadas cerca de 5 horas após doses únicas de 100 mg a 1.600 mg, administradas por via oral a voluntários não infectados. Com doses de até 1.600 mg, foram observados aumentos da $C_{m\acute{a}x}$ e da AUC relacionados à dose; os aumentos não chegaram a ser proporcionais, sugerindo redução da absorção com doses mais altas. O tempo até a obtenção de concentrações plasmáticas máximas (3-5 horas) não foi alterado após administração múltipla e as concentrações plasmáticas em estado de equilíbrio foram alcançadas em 6-7 dias.

Em pacientes infectados pelo HIV-1, a $C_{m\acute{a}x}$, a $C_{m\acute{i}n}$ e a AUC médias em estado de equilíbrio foram lineares com doses de 200 mg, 400 mg e 600 mg ao dia. Em 35 pacientes que receberam 600 mg de efavirenz 1 vez ao dia, a $C_{m\acute{a}x}$ e a $C_{m\acute{i}n}$ em estado de equilíbrio foram de 12,9 μ M e de 5,6 μ M, respectivamente, e a AUC foi de 184 μ M•h.

Em voluntários adultos não infectados, a $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC de uma dose de 240 mg da solução oral de efavirenz foram 78% e 97%, respectivamente, dos valores obtidos quando efavirenz foi administrado em cápsulas duras de 200 mg.

Efeito de alimentos na absorção oral: a biodisponibilidade de uma dose única de 600 mg de efavirenz em voluntários não infectados aumentou 22% e 17%, respectivamente, quando administrada com uma refeição com alto teor de gordura ou com uma refeição



de composição normal em relação à biodisponibilidade da dose de 600 mg administrada em jejum. Efavirenz pode ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição: o efavirenz liga-se intensamente (aproximadamente 99,5%-99,75%) às proteínas plasmáticas humanas, principalmente à albumina. Em pacientes infectados pelo HIV-1 (N = 9) que receberam 200 mg a 600 mg de efavirenz 1 vez ao dia durante pelo menos um mês, as concentrações no líquido variaram de 0,26% a 1,19% (média de 0,69%) da concentração plasmática correspondente. Essa proporção é aproximadamente três vezes maior do que a fração não ligada às proteínas (livre) de efavirenz no plasma.

Metabolismo: estudos em seres humanos e estudos *in vitro* nos quais foram utilizados microsomas hepáticos humanos demonstraram que o efavirenz é metabolizado principalmente pelo sistema do citocromo P450 em metabólitos hidroxilados, que sofrem glicuronidação subsequente. Esses metabólitos são essencialmente inativos contra o HIV-1. Os estudos *in vitro* sugerem que a CYP3A4 e a CYP2B6 são as principais isoenzimas responsáveis pelo metabolismo do efavirenz. Os estudos *in vitro* mostraram que o efavirenz inibiu as isoenzimas CYP 2C9, 2C19 e 3A4 com valores de K_i (8,5-17 μM) na faixa das concentrações de efavirenz observadas no plasma. Em estudos *in vitro*, o efavirenz não inibiu a CYP2E1 e inibiu a CYP2D6 e a CYP1A2 (valores de K_i de 82-160 μM) apenas em concentrações muito acima das alcançadas clinicamente.

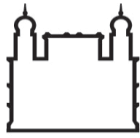
A exposição plasmática do efavirenz pode ser aumentada em pacientes com a variante genética homocigota G516T da isoenzima CYP2B6. As implicações clínicas dessa associação são desconhecidas; no entanto, o potencial para um aumento de frequência e gravidade de eventos adversos associados ao efavirenz não pode ser excluído.

O efavirenz demonstrou induzir as enzimas do citocromo P450, o que resulta na indução do seu próprio metabolismo. Doses múltiplas de 200-400 mg ao dia durante 10 dias resultaram em acúmulo menor do que o previsto (22%-42% mais baixo) e em meia-vida terminal mais curta, de 40-55 horas (meia-vida da dose única: de 52-76 horas). Espera-se que o grau de indução da CYP3A4 seja semelhante entre uma dose de 400 mg e outra de 600 mg de efavirenz com base nos estudos de interação farmacocinética, nos quais doses diárias de 400 mg ou 600 mg de efavirenz, em combinação com o indinavir, não pareceram causar redução adicional da AUC do indinavir em comparação com uma dose de 200 mg de efavirenz.

Eliminação: o efavirenz tem meia-vida terminal relativamente longa: de 52 a 76 horas após doses únicas e de 40 a 55 horas após doses múltiplas. Aproximadamente 14%-34% de uma dose de efavirenz marcado radioativamente foi recuperada na urina e menos de 1% da dose foi excretada na urina como efavirenz inalterado.

Farmacodinâmica

Sensibilidade *in vitro* do HIV: o significado clínico da sensibilidade do HIV-1 ao efavirenz *in vitro* não foi estabelecido. A atividade antiviral do efavirenz *in vitro* foi avaliada em linhagens celulares linfoblastoides, em células mononucleares do sangue periférico (CMSPs) e em culturas de macrófagos/monócitos enriquecidas a partir de CMSPs. A concentração inibitória de 90%-95% (CI90-95) do efavirenz para cepas do tipo selvagem adaptadas em laboratório e para isolados clínicos variou de 1,7 a ≤ 25



nM. A potência do efavirenz contra variantes com mutações de S48T, V108I, V179D, Y181C, P236L ou variantes com substituições de aminoácidos no gene da protease foi semelhante à observada contra o tipo selvagem. Foi observada resistência modesta (inferior a nove vezes) contra variantes com as mutações A98G, K101E, V106A, Y188C ou G190A. As mutações pontuais que levaram à resistência mais alta aparente à inibição pelo efavirenz *in vitro* foram L100I (resistência de 17 a 22 vezes) e K103N (resistência de 18 a 33 vezes). As seguintes variantes de múltiplos pares de base, que sofreram mutação que codificam as TRs com uma ou mais substituições de aminoácidos, mostraram aumento da resistência ao efavirenz *in vitro* em relação ao tipo selvagem: S48T + G190S (97 vezes), Y181C + K103N (133 vezes), G190A + K103N (130 vezes), Y188L (140 a 500 vezes), K101E + K103N (500 vezes) e L100I + K103N (> 1.000 vezes).

O efavirenz demonstrou atividade sinérgica em cultura celular em associação com os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs), zidovudina (AZT) ou didanosina (ddl), ou com o indinavir, um inibidor da protease.

Eletrofisiologia cardíaca: O efeito de efavirenz no intervalo QTc foi avaliada em um estudo aberto, com controle positivo e placebo, com sequência fixa única de 3 períodos, cruzamento de 3 tratamentos em 58 indivíduos saudáveis enriquecidos para polimorfismos CYP2B. A média $C_{máx}$ de efavirenz em indivíduos com genótipo *6/*6 da CYP2B6 seguidos da administração da dose diária de 600 mg durante 14 dias foi de 2,25 vezes a média $C_{máx}$ observada em indivíduos com genótipo *1/*1 da CYP2B6. A relação positiva entre a concentração de efavirenz e a prolongação de QTc foi observada. Baseado na relação concentração/QTc, a média de prolongação QTc e o seu limite superior de 90% de intervalo de confiança foi de 8,7 ms e 11,3 ms em indivíduos com genótipo *6/*6 da CYP2B6 seguido da administração da dose diária de 600 mg durante 14 dias (veja item **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Resistência ao Medicamento: a potência do efavirenz em cultura celular contra variantes virais com substituições de aminoácidos nas posições 48, 108, 179, 181 ou 236 na TR ou variantes com substituições de aminoácidos na protease foi semelhante à observada contra cepas virais do tipo selvagem. As substituições isoladas que levaram à resistência mais alta ao efavirenz em cultura celular correspondem a uma alteração leucina-para-isoleucina na posição 100 (L100I, resistência de 17 a 22 vezes) e uma lisina-para-asparagina na posição 103 (K103N, resistência de 18 a 33 vezes). Foi observada perda de sensibilidade superior a 100 vezes contra variantes do HIV que expressam K103N além de outras substituições de aminoácidos na TR.

K103N foi a substituição na TR mais frequentemente observada em isolados virais de pacientes que apresentaram rebote significativo da carga viral durante estudos clínicos que avaliaram o efavirenz em combinação com o indinavir ou a associação zidovudina + lamivudina. Também foram observadas substituições nas posições 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ou 225 da TR, porém em menor frequência e muitas vezes somente em combinação com K103N. O padrão de substituição de aminoácidos na TR associado com resistência ao efavirenz foi independente de outras medicações antivirais usadas em combinação com o efavirenz.



Resistência Cruzada a Outros Agentes Antivirais: os perfis de resistência cruzada para o efavirenz, a nevirapina e a delavirdina em cultura celular mostraram que a substituição de K103N confere perda de sensibilidade aos três inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNNs). Dois de três isolados clínicos resistentes à delavirdina examinados apresentavam resistência cruzada ao efavirenz e continham a substituição de K103N. Um terceiro isolado com substituição na posição 236 da TR não apresentou resistência cruzada ao efavirenz.

Isolados virais recuperados de CMSPs de pacientes envolvidos em estudos clínicos com o efavirenz e que mostraram evidência de falha terapêutica (rebote da carga viral) foram avaliados quanto à sensibilidade aos ITRNNs. Treze isolados anteriormente caracterizados como resistentes ao efavirenz foram também resistentes à nevirapina e à delavirdina. Observou-se que cinco desses isolados resistentes aos ITRNNs apresentavam substituição na posição K103N ou uma substituição valina-para-isoleucina na posição 108 (V108I) na TR. Três dos isolados testados que não apresentaram resposta ao tratamento com o efavirenz permaneceram sensíveis ao efavirenz em cultura celular e também foram sensíveis à nevirapina e à delavirdina.

O potencial de resistência cruzada entre o efavirenz e os inibidores da protease é baixo devido a diferentes alvos enzimáticos envolvidos. O potencial de resistência cruzada entre o efavirenz e os ITRNs é baixo em função dos diferentes locais de ligação no alvo e mecanismos de ação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Efavirenz é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa a qualquer um de seus componentes.

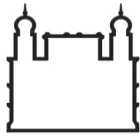
Efavirenz não deve ser administrado concomitantemente com as doses padrões de voriconazol uma vez que o efavirenz reduz significativamente as concentrações plasmáticas do voriconazol ao passo que o voriconazol também aumenta significativamente as concentrações plasmáticas do efavirenz (veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS; para uso das doses ajustadas de voriconazol com doses ajustadas de efavirenz, veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*): Pacientes utilizando efavirenz não devem usar concomitantemente produtos contendo erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) uma vez que pode ser esperada redução das concentrações plasmáticas de efavirenz. Este efeito é devido à indução da CYP3A4 e pode resultar em perda de eficácia terapêutica e desenvolvimento de resistência.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efavirenz não deve ser usado como agente único para tratar a infecção causada pelo HIV ou adicionado como agente único a um esquema que tenha falhado.

Ao prescrever medicamentos que serão utilizados concomitantemente com efavirenz, os médicos devem consultar as respectivas bulas emitidas pelos fabricantes.



Quando qualquer medicação antirretroviral em esquema combinado for interrompida por suspeita de intolerância, deve-se considerar seriamente a descontinuação simultânea de todas as medicações antirretrovirais.

As medicações antirretrovirais devem ser reiniciadas ao mesmo tempo, quando desaparecerem os sintomas de intolerância. A monoterapia intermitente e a reintrodução sequencial de agentes antirretrovirais não são aconselháveis devido ao aumento da possibilidade de seleção de vírus mutantes resistentes aos medicamentos.

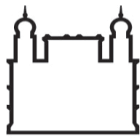
A coadministração de efavirenz com associações de medicamentos que contêm efavirenz não é recomendada, a menos que seja necessária para ajuste de dose (exemplo: com rifampicina).

Foram observadas malformações em fetos de animais tratados com o efavirenz (veja **GRAVIDEZ**); portanto, a gravidez deve ser evitada por mulheres que estejam recebendo efavirenz. Métodos anticoncepcionais por barreiras devem ser sempre adotados em combinação com outros métodos anticoncepcionais (por exemplo, anticoncepcionais orais ou outros anticoncepcionais hormonais) (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Interações Medicamentosas: as concentrações plasmáticas do efavirenz podem ser alteradas por substratos, inibidores ou indutores da CYP3A4. Do mesmo modo, o efavirenz pode alterar as concentrações plasmáticas de medicamentos metabolizados pela CYP3A4 ou CYP2B6. O efeito proeminente de efavirenz no estado de equilíbrio é a indução da CYP3A4 e CYP2B6. No entanto, o efavirenz demonstrou ter efeitos inibitórios da CYP3A4 *in vitro*; portanto, existe o potencial teórico de que os níveis dos medicamentos sejam aumentados temporariamente para agentes metabolizados pela CYP3A4. Deve-se ter precaução durante os primeiros dias de tratamento com efavirenz para pacientes que estejam tomando substratos da CYP3A4 que tenham índice terapêutico estreito e um potencial para reações adversas graves e/ou que ameacem a vida (por exemplo: arritmias cardíacas, sedação prolongada ou depressão respiratória). Devem ser tomadas precauções para agentes tais como derivados do ergot (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina), midazolam, triazolam, bepridil, cisaprida e pimozida.

Prolongamento de QTc: foi observado prolongamento de QTc durante o uso de efavirenz (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). Alternativas devem ser consideradas na coadministração de efavirenz com medicamentos de risco conhecido de Torsade de Pointes ou quando administrados a pacientes com alto risco de Torsade de Pointes.

Erupção Cutânea: foi relatada erupção cutânea leve a moderada em estudos clínicos com efavirenz, que geralmente desaparece com a continuação do tratamento. Anti-histamínicos e/ou corticosteroides adequados podem melhorar a tolerabilidade e acelerar o desaparecimento da erupção cutânea. Foi relatada erupção cutânea grave, com vesiculação, descamação úmida ou ulceração, em menos de 1% dos pacientes

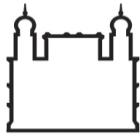


tratados com efavirenz. A incidência de eritema polimorfo ou de síndrome de Stevens-Johnson foi de 0,14%. Efavirenz deve ser descontinuado pelos pacientes que desenvolverem erupção cutânea grave com vesiculação, descamação, acometimento de mucosas ou febre. O efavirenz não é recomendado para pacientes que tenham apresentado reações cutâneas com risco de morte (como a Síndrome de Stevens-Johnson). Se o tratamento com efavirenz for descontinuado, deve-se também considerar a interrupção do tratamento com outros agentes antirretrovirais, a fim de evitar o desenvolvimento de vírus resistentes ao medicamento (veja **REAÇÕES ADVERSAS**). Foi relatada erupção cutânea em 59 de 182 crianças (32%) tratadas com efavirenz em três estudos clínicos por uma mediana de 123 semanas. A erupção cutânea foi considerada de intensidade grave em seis pacientes. A mediana do tempo para início da erupção cutânea em pacientes pediátricos foi de 27 dias (intervalo de 3-1.504 dias). Antes do início do tratamento com efavirenz em crianças, pode-se considerar a profilaxia com anti-histamínicos adequados.

Sintomas Psiquiátricos: foram relatadas experiências adversas psiquiátricas em pacientes tratados com efavirenz. Os pacientes com histórico de distúrbios psiquiátricos parecem apresentar maior risco de experiências adversas psiquiátricas graves. Há relatos observados por farmacovigilância de morte por suicídio, alucinações, comportamentos psicóticos e catatonia; no entanto, a relação causal com o uso do efavirenz não pode ser determinada. Caso apresentem algum desses dois últimos sintomas, os pacientes devem ser alertados a procurar imediatamente seu médico para avaliar a possibilidade de eles estarem relacionados com o uso do efavirenz e, se estiverem, para determinar se o risco de continuar o tratamento supera os benefícios (veja **REAÇÕES ADVERSAS**).

Sintomas Neurológicos: em estudos clínicos com pacientes recebendo diariamente 600 mg de efavirenz, foram relatados frequentemente como efeitos indesejáveis os seguintes sintomas: tontura, insônia, sonolência, dificuldade de concentração e padrão anormal de sonhos (veja **REAÇÕES ADVERSAS**). Os sintomas neurológicos geralmente iniciam-se durante o primeiro ou o segundo dia de tratamento e geralmente melhoram depois das primeiras 2 a 4 semanas. Os pacientes devem ser informados de que esses sintomas comuns provavelmente melhorarão no decorrer do tratamento e não indicam início subsequente de qualquer um dos sintomas psiquiátricos menos frequentes.

Convulsões: foram observadas convulsões raramente em pacientes adultos e pediátricos recebendo efavirenz, geralmente na presença de histórico médico conhecido de convulsões. Pacientes que estejam recebendo medicamentos anticonvulsivantes concomitantes metabolizados principalmente pelo fígado, como a fenitoína, a carbamazepina e o fenobarbital podem necessitar de monitoramento periódico dos níveis plasmáticos. Em um estudo de interação medicamentosa, as concentrações plasmáticas da carbamazepina foram diminuídas quando esta foi coadministrada com efavirenz (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). Deve-se ter cuidado com qualquer paciente que apresente histórico de convulsões.



Síndrome de Reconstituição Imunológica: a síndrome de reconstituição imunológica tem sido relatada em pacientes tratados com a terapia de combinação antirretroviral (TCAR), incluindo efavirenz. Durante a fase inicial do tratamento, um paciente cujo sistema imunológico responda à TCAR pode desenvolver uma resposta inflamatória a infecções oportunistas insensíveis ou residuais, as quais podem necessitar de avaliação e tratamento adicional.

Foram também reportados distúrbios autoimunes (como a Doença de Graves) durante o início da reconstituição imune, no entanto, o tempo reportado para início é variável e esses eventos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Populações Especiais: tendo em vista o metabolismo extensivo do efavirenz mediado pelo citocromo P450 e a limitada experiência clínica em pacientes com doença hepática crônica, deve-se ter cautela ao administrar efavirenz a pacientes com doença hepática.

Pacientes com hepatite crônica B ou C e tratados com a terapia de combinação antirretroviral estão em risco aumentado de eventos adversos hepáticos graves e potencialmente fatais. Alguns dos relatos de farmacovigilância de insuficiência hepática ocorreram em pacientes sem nenhuma doença hepática preexistente ou outros fatores de risco identificáveis. O monitoramento de enzimas hepáticas também deve ser considerado para pacientes sem disfunção hepática preexistente ou outros fatores de risco.

A farmacocinética do efavirenz não foi estudada em pacientes com insuficiência renal, entretanto menos de 1% de uma dose de efavirenz é excretada inalterada na urina; portanto, o impacto do comprometimento renal na eliminação do efavirenz deve ser mínimo.

Não há experiência de uso de efavirenz em pacientes com insuficiência renal grave e é recomendado monitoramento de segurança nessa população.

Enzimas Hepáticas: para pacientes com histórico de hepatite B ou C ou nos quais se suspeita de presença dessas infecções e para pacientes tratados com outras medicações associadas à toxicidade hepática, recomenda-se a monitoração das enzimas hepáticas. No caso de pacientes com elevações persistentes das transaminases séricas cinco vezes acima do limite superior da normalidade, o benefício do tratamento contínuo com efavirenz deve ser contraposto aos riscos desconhecidos de toxicidade hepática significativa (veja **REAÇÕES ADVERSAS**).

Gravidez: Categoria D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

A gravidez deve ser evitada por mulheres que estejam sendo tratadas com efavirenz. Métodos anticoncepcionais de barreira devem ser sempre adotados em combinação com outros métodos anticoncepcionais (por exemplo, anticoncepcionais orais ou outros anticoncepcionais hormonais).



Devido à meia-vida longa do efavirenz, o uso de medidas contraceptivas adequadas por 12 semanas após a descontinuação de efavirenz é recomendado. Mulheres com potencial para engravidar devem realizar um teste de gravidez antes do início da terapia com efavirenz. O efavirenz não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o benefício potencial para a mãe supere claramente o risco potencial ao feto e não existam outras opções de tratamento apropriadas. Se uma mulher tomar efavirenz durante o primeiro trimestre de gravidez ou engravidar enquanto estiver tomando efavirenz, ela deve ser informada do potencial prejuízo ao feto.

Não existem estudos adequados e bem-controlados do efavirenz em mulheres grávidas. Na experiência de farmacovigilância por meio de um registro de gravidez antirretroviral, mais de 900 casos de gravidez com exposição no primeiro trimestre ao efavirenz como parte de uma terapia de combinação antirretroviral foram relatados sem nenhum padrão específico de malformação. Nesse registro, um pequeno número de casos de defeitos do tubo neural, incluindo meningomielocelo, foi relatado; a maioria desses relatos foi retrospectiva e a causalidade não foi estabelecida.

Nutrizes: o efavirenz é secretado no leite de ratas lactantes e foi demonstrado que o efavirenz é excretado no leite humano. É recomendado às mães que estejam tomando efavirenz que não amamentem seus filhos. Recomenda-se que mulheres HIV positivas não amamentem sob quaisquer circunstâncias, a fim de evitar a transmissão do HIV.

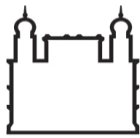
Uso em Idosos: foi avaliado um número insuficiente de pacientes idosos em estudos clínicos para determinar se eles reagem de modo diferente em relação aos pacientes mais jovens.

Uso Pediátrico: efavirenz comprimidos não foi avaliado em crianças com menos de 3 anos de idade (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES**). Existem evidências indicando que a farmacocinética do efavirenz pode ser alterada em crianças muito novas; por essa razão, não se deve administrar efavirenz a crianças com menos de 3 anos de idade. Os comprimidos de efavirenz não são adequados para crianças com peso inferior a 40 kg.

Os parâmetros farmacocinéticos para cápsulas de efavirenz no estado de equilíbrio em pacientes pediátricos foram previstos por um modelo de farmacocinética populacional e estão resumidos na Tabela 4 (veja **RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Tabela 4: Farmacocinética prevista em estado de equilíbrio de efavirenz em pacientes pediátricos infectados pelo HIV*

| Peso Corporal | Dose | AUC ₍₀₋₂₄₎ média μM·h | C _{max} média μg/mL | C _{min} média μg/mL |
|---------------|--------|--|---------------------------------|---------------------------------|
| 3,5-5 kg | 100 mg | 220,52 | 5,81 | 2,43 |
| 5-7,5 kg | 150 mg | 262,62 | 7,07 | 2,71 |
| 7,5-10 kg | 200 mg | 284,28 | 7,75 | 2,87 |
| 10-15 kg | 200 mg | 238,14 | 6,54 | 2,32 |



| | | | | |
|------------|--------|--------|------|------|
| 15-20 kg | 250 mg | 233,98 | 6,47 | 2,3 |
| 20-25 kg | 300 mg | 257,56 | 7,04 | 2,55 |
| 25-32,5 kg | 350 mg | 262,37 | 7,12 | 2,68 |
| 32,5-40 kg | 400 mg | 259,79 | 6,96 | 2,69 |
| >40 kg | 600 mg | 254,78 | 6,57 | 2,82 |

*Informações de dose para pacientes com menos de 13 kg têm o propósito único de informação.

Dirigir e Operar Máquinas: efavirenz pode causar tontura, comprometimento da concentração e/ou sonolência. Os pacientes devem ser orientados de que, se apresentarem esses sintomas, eles deverão evitar tarefas potencialmente perigosas, como dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efavirenz pode ser ingerido com ou sem alimento.

O efavirenz é um indutor da CYP3A4 e da CYP2B6. Outros compostos que são substratos da CYP3A4 ou da CYP2B6 podem ter suas concentrações plasmáticas reduzidas quando administrados concomitantemente com efavirenz (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Interações Medicamentosas**).

Medicamentos prolongadores de QT

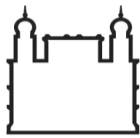
Há informações limitadas disponíveis sobre o potencial de interação farmacodinâmica entre efavirenz e medicamentos que prolongam o intervalo QTc. O prolongamento de QT foi observado durante o uso de efavirenz (veja **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacodinâmica**). Considerar alternativas ao efavirenz quando coadministrado com medicamentos de risco conhecido de Torsade de Pointes.

Agentes Antirretrovirais Concomitantes:

Fosamprenavir cálcico: para orientações sobre a coadministração com fosamprenavir e ritonavir, as informações para prescrição de fosamprenavir cálcico devem ser consultadas.

Atazanavir: o efavirenz reduz a exposição ao atazanavir. Consultar as informações para prescrição para orientações sobre a coadministração de atazanavir com efavirenz.

Indinavir: quando o indinavir em uma dose aumentada (1.000 mg a cada 8 horas) foi administrado com o efavirenz (600 mg 1 vez ao dia) a voluntários não infectados, a AUC e a C_{vale} do indinavir foram reduzidas em cerca de 33-46% e 39-57%, respectivamente, em comparação com quando indinavir foi administrado isoladamente na dose padrão (800 mg a cada 8 horas). Diferenças similares na AUC e $C_{máx}$ de indinavir também foram observadas em indivíduos infectados pelo HIV que receberam indinavir (1000 mg a cada 8 horas) com efavirenz (600 mg 1 vez ao dia) em comparação com indinavir administrado isoladamente (800 mg a cada 8 horas). A dose ótima de indinavir, quando administrado em combinação com efavirenz, não é conhecida.



Aumentar a dose do indinavir para 1.000 mg a cada 8 horas não compensa o aumento do metabolismo do indinavir devido ao efavirenz.

Quando administrado efavirenz 600 mg uma vez ao dia juntamente com indinavir/ritonavir 800/100 mg 2 vezes ao dia em pacientes infectados por HIV-1 (n = 6), a farmacocinética do indinavir e do efavirenz foram geralmente comparáveis à de voluntários não infectados.

Lopinavir/ritonavir: uma redução significativa na C_{min} do lopinavir foi observada quando uma combinação de lopinavir/ritonavir foi coadministrada com efavirenz em comparação ao uso de lopinavir/ritonavir isolado. Deve ser considerado um aumento na dose de lopinavir/ritonavir cápsulas ou solução oral para 533/133 mg (4 cápsulas ou 6,5 mL) 2 vezes ao dia, administrada com alimento quando administrada com efavirenz. Consulte a informação sobre prescrição de comprimidos de lopinavir/ritonavir para auxílio na coadministração desta formulação com efavirenz.

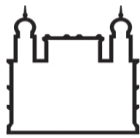
Darunavir/ritonavir: quando efavirenz (600 mg, 1 vez ao dia) é administrado em combinação com darunavir/ritonavir (800/100 mg, 1 vez ao dia), pode resultar em C_{min} subótimo de darunavir. Caso efavirenz seja administrado em combinação com darunavir/ritonavir, deve-se utilizar o esquema darunavir/ritonavir 600/100 mg 2 vezes ao dia. Consulte a informação para prescrição de darunavir/ritonavir para auxílio na coadministração com efavirenz.

Maraviroque: a AUC₁₂ e a $C_{máx}$ do maraviroque (100 mg 2 vezes ao dia) 2 vezes são diminuídas em 45% e 51%, respectivamente, quando administrado com efavirenz (600 mg 1 vez ao dia) em comparação com o maraviroque administrado isoladamente. Consultar as informações para prescrição do maraviroque para orientações sobre a coadministração com efavirenz.

Raltegravir: a AUC, $C_{máx}$ e $C_{mín}$ do raltegravir (400 mg, dose única) diminuíram em 36%, 36% e 21%, respectivamente, quando administrado com efavirenz (600 mg, 1 vez ao dia) em comparação com raltegravir isoladamente. O mecanismo de interação é a indução da enzima UGT1A1 pelo efavirenz. Não é necessário ajuste de dose para o raltegravir.

Ritonavir: quando efavirenz (600 mg em dose única ao deitar) e ritonavir (500 mg a cada 12 horas) foram estudados em voluntários não infectados, a combinação não foi bem tolerada e as experiências adversas clínicas (por exemplo, tontura, náuseas, parestesias) e anormalidades laboratoriais (enzimas hepáticas elevadas) foram mais frequentes. Recomenda-se a monitoração das enzimas hepáticas quando efavirenz for usado em combinação com o ritonavir.

Saquinavir: quando o saquinavir (1.200 mg 3 vezes ao dia, na formulação em cápsula gelatinosa mole) foi administrado com efavirenz, a AUC e a $C_{máx}$ do saquinavir foram reduzidas em aproximadamente 62% e 45%-50%, respectivamente. O uso de efavirenz em combinação com o saquinavir como o único inibidor da protease não é recomendado.



Inibidores de Protease do HCV

Boceprevir: quando efavirenz (600 mg, 1 vez ao dia) foi administrado com boceprevir (800 mg, 3 vezes ao dia), a concentração plasmática mínima de boceprevir foi reduzida (C_{\min} ↓ 44%). O desfecho clínico da redução observada não foi diretamente avaliado.

Telaprevir: a administração concomitante de telaprevir e efavirenz resultou em redução de exposição no estado de equilíbrio para telaprevir e efavirenz. Quando foi administrado telaprevir 1.125 mg a cada oito horas com efavirenz 600 mg, 1 vez ao dia, a AUC, C_{\max} e C_{\min} de telaprevir foram reduzidos em 18%, 14% e 25% em relação ao telaprevir 750 mg a cada oito horas administrado isoladamente e a AUC, C_{\max} e C_{\min} de efavirenz foram reduzidos em 18%, 24% e 10%. Consultar as informações para prescrição de telaprevir para orientações sobre a coadministração com efavirenz.

Simeprevir: a administração concomitante de simeprevir e efavirenz resultou em significativa redução das concentrações plasmáticas de simeprevir devido à indução do CYP3A por efavirenz, o que pode resultar em perda do efeito terapêutico de simeprevir. A administração concomitante de simeprevir com efavirenz não é recomendada.

Agentes Antimicrobianos

Rifamicinas: a rifampicina reduziu 26% e 20%, respectivamente, a AUC e a C_{\max} do efavirenz em 12 voluntários não infectados. A dose de efavirenz deve ser aumentada para 800 mg/dia quando administrado com a rifampicina em pacientes com peso maior ou igual a 50 kg. Não é recomendado ajuste de dose da rifampicina quando administrada com efavirenz. Em um estudo que envolveu voluntários não infectados, o efavirenz induziu redução de 32% e 38% da C_{\max} e da AUC da rifabutina, respectivamente, e aumentou a depuração de rifabutina. A rifabutina não exerceu efeito significativo na farmacocinética do efavirenz. Esses dados sugerem que a dose diária de rifabutina deve ser aumentada 50% quando administrada com o efavirenz e que a dose da rifabutina pode ser duplicada para esquemas nos quais a rifabutina é administrada duas ou três vezes por semana em combinação com o efavirenz.

Claritromicina: a administração concomitante de 400 mg de efavirenz 1 vez ao dia e 500 mg de claritromicina a cada 12 horas durante sete dias resultou em efeito significativo do efavirenz na farmacocinética da claritromicina. A AUC e a C_{\max} da claritromicina foram reduzidas em 39% e 26%, respectivamente, enquanto a AUC e a C_{\max} do hidroximetabólito da claritromicina foram aumentadas 34% e 49%, respectivamente, quando utilizada em associação com efavirenz. A importância clínica dessas alterações nos níveis plasmáticos da claritromicina não é conhecida. Ocorreu erupção cutânea em 46% dos voluntários não infectados que recebiam efavirenz e claritromicina. Não é recomendado ajuste da dose de efavirenz quando este for administrado com a claritromicina. Devem ser consideradas alternativas à claritromicina.

Agentes Antifúngicos

Voriconazol: a coadministração de efavirenz (400 mg VO 1x/dia) com voriconazol (200 mg VO a cada



12 horas) em voluntários não afetados resultou em uma interação de dois modos. A AUC e a $C_{máx}$ de estado de equilíbrio do voriconazol diminuíram em 77% e 61%, respectivamente, enquanto AUC e a $C_{máx}$ de estado de equilíbrio do efavirenz aumentaram em 44% e 38%, respectivamente. A coadministração de doses padrões de efavirenz e voriconazol é contraindicada (veja **CONTRAINDICAÇÕES**).

Após a coadministração de efavirenz (300 mg VO 1 vez ao dia) com voriconazol (300 mg 2 vezes ao dia) em voluntários não infectados, a AUC e a $C_{máx}$ do voriconazol foram diminuídas em 55% e 36% respectivamente, em comparação com o voriconazol 200 mg 2 vezes ao dia isoladamente; a AUC do efavirenz foi equivalente, mas a $C_{máx}$ foi diminuída em 14% em comparação com efavirenz 600 mg 1 vez ao dia isoladamente.

Após a coadministração de efavirenz (300 mg VO 1 vez ao dia) com voriconazol (400 mg 2 vezes ao dia) em voluntários não infectados, a AUC do voriconazol foi diminuída em 7% e a $C_{máx}$ foi aumentada em 23% em comparação com o voriconazol 200 mg 2 vezes ao dia isoladamente. Essas diferenças não foram consideradas clinicamente significativas. A AUC do efavirenz aumentou em 17% e a $C_{máx}$ foi equivalente em comparação com efavirenz 600 mg 1 vez ao dia isoladamente.

Quando o efavirenz é coadministrado com voriconazol, a dose de manutenção do voriconazol deve ser aumentada para 400 mg 2 vezes ao dia e a dose de efavirenz deve ser reduzida em 50%, i.e., para 300 mg 1 vez ao dia. Quando o tratamento com voriconazol é interrompido, a posologia inicial de efavirenz deve ser restabelecida.

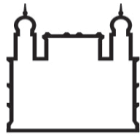
Itraconazol: a coadministração de efavirenz (600 mg VO 1 vez ao dia) com itraconazol (200 mg VO a cada 12 horas) em voluntários não infectados diminuiu a AUC, $C_{máx}$, e $C_{mín}$ de estado de equilíbrio do itraconazol em 39%, 37%, e 44%, respectivamente, e do hidróxi-itraconazol em 37%, 35%, e 43%, respectivamente, em comparação com itraconazol administrado isoladamente. A farmacocinética do efavirenz não foi afetada. Como não se pode fazer nenhuma recomendação de dose para o itraconazol, deve ser considerado um tratamento antifúngico alternativo.

Posaconazol: a coadministração de efavirenz (400 mg VO 1 vez ao dia) com posaconazol (400 mg VO 2 vezes ao dia) diminuiu a AUC e a $C_{máx}$ do posaconazol e, 50% e 45% respectivamente, em comparação com posaconazol administrado isoladamente. O uso concomitante de posaconazol e efavirenz deve ser evitado a menos que o benefício supere o risco ao paciente.

Agentes Antimaláricos

Atovaquona e cloridrato de proguanil: a coadministração de efavirenz (600 mg 1 vez ao dia) com atovaquona e proguanil (250/100 mg, dose única) reduziu a AUC e a $C_{máx}$ em 75% e 44% para a atovaquona e a AUC em 43% para proguanil por meio da indução da glucoronidação. A administração concomitante de atovaquona/proguanil e efavirenz deve ser evitada sempre que possível.

Arteméter/lumefantrina: a coadministração de efavirenz (600 mg 1 vez ao dia) com comprimidos de arteméter 20 mg/lumefantrina 120 mg (6 doses de 4 comprimidos por mais de três dias) resultou em diminuição da exposição (AUC) ao arteméter, di-hidroartemisinina (metabólito ativo do arteméter), e lumefantrina em aproximadamente



51%, 46% e 21%, respectivamente. A exposição ao efavirenz não foi significativamente afetada. Uma vez que concentrações reduzidas de arteméter, di-hidroartemisinina ou lumefantrina podem resultar em diminuição da eficácia de antimaláricos, recomenda-se precaução ao administrar efavirenz concomitantemente com comprimidos de arteméter/lumefantrina.

Agentes Hipolipemiantes

A coadministração do efavirenz com inibidores da HMG-CoA redutase, atorvastatina, pravastatina, ou sinvastatina demonstrou reduzir a concentração plasmática da vastatina em voluntários não infectados. Os níveis de colesterol devem ser periodicamente monitorados. Podem ser necessários ajustes de dose das vastatinas.

Atorvastatina: a coadministração de efavirenz (600 mg VO 1 vez ao dia) com atorvastatina (10 mg VO 1 vez ao dia) em voluntários não infectados diminuiu a AUC e a $C_{máx}$ de estado de equilíbrio da atorvastatina em 43% e 12%, respectivamente, da 2-hidróxi atorvastatina em 35% e 13%, respectivamente, da 4-hidróxi atorvastatina em 4% e 47%, respectivamente, e dos inibidores ativos totais da HMG-CoA em 34% e 20%, respectivamente, em comparação com a atorvastatina administrada isoladamente.

Pravastatina: a coadministração de efavirenz (600 mg VO 1 vez ao dia) com pravastatina (40 mg VO 1 vez ao dia) em voluntários não infectados diminuiu a AUC e a $C_{máx}$ de estado de equilíbrio da pravastatina em 40% e 18%, respectivamente, em comparação com a pravastatina administrada isoladamente.

Sinvastatina: a coadministração de efavirenz (600 mg VO 1 vez ao dia) com sinvastatina (40 mg VO 1 vez ao dia) em voluntários não infectados diminuiu a AUC e a $C_{máx}$ de estado de equilíbrio da sinvastatina em 69% e 76%, respectivamente, da sinvastatina ácida em 58% e 51%, respectivamente, dos inibidores totais ativos da HMG-CoA redutase em 60% e 62%, respectivamente, e dos inibidores totais da HMG-CoA redutase em 60% e 70%, respectivamente, em comparação com a sinvastatina administrada isoladamente.

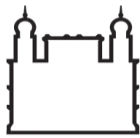
A coadministração de efavirenz com atorvastatina, pravastatina, ou sinvastatina não afetou os valores de AUC ou $C_{máx}$ do efavirenz. Não é necessário nenhum ajuste posológico para o efavirenz.

Anticoagulantes

Varfarina/Acenocumarol: as concentrações plasmáticas e os efeitos potencialmente aumentaram ou diminuíram com efavirenz.

Anticonvulsivantes

Carbamazepina: a coadministração de efavirenz (600 mg VO 1 vez ao dia) com carbamazepina (400 mg 1 vez ao dia) em voluntários não infectados resultou em uma interação de dois modos. A AUC, a $C_{máx}$ e a $C_{mín}$ de estado de equilíbrio da carbamazepina diminuíram em 27%, 20% e 35%, respectivamente, ao passo que a AUC, a $C_{máx}$ e a $C_{mín}$ de estado de equilíbrio do efavirenz foram reduzidas em 36%, 21%, e 47%, respectivamente. A AUC, a $C_{máx}$ e a $C_{mín}$ de estado de equilíbrio do metabólito ativo carbamazepina epóxido permaneceram inalteradas. Os níveis



plasmáticos da carbamazepina devem ser monitorados periodicamente. Não há nenhum dado sobre a coadministração de doses mais altas de qualquer um dos medicamentos; portanto, nenhuma recomendação posológica pode ser feita, e deve ser considerado um tratamento anticonvulsivante alternativo.

Outros Anticonvulsivantes: não há nenhum dado disponível sobre potenciais interações do efavirenz com fenitoína, fenobarbital, ou outros anticonvulsivantes que são substratos das isoenzimas CYP450. Quando o efavirenz é administrado concomitantemente com estes agentes, existe a possibilidade de redução ou aumento das concentrações plasmáticas de cada medicamento; portanto, deve ser realizado monitoramento periódico dos níveis plasmáticos.

Estudos específicos de interação não foram realizados com efavirenz e vigabatrina ou gabapentina. Não são esperadas interações clinicamente significativas uma vez que a vigabatrina e a gabapentina são eliminadas exclusivamente inalteradas na urina e seria improvável que competissem pelas mesmas enzimas metabólicas e vias de eliminação do efavirenz.

Outras Interações Medicamentosas

Contraceptivos Hormonais

- **Orais:** quando um contraceptivo oral (etinilestradiol 0,035 mg/norgestimato 0,25 mg 1 vez ao dia) e efavirenz (600 mg 1 vez ao dia) foram coadministrados por 14 dias, o efavirenz não apresentou nenhum efeito sobre as concentrações de etinilestradiol, porém as concentrações plasmáticas de norelgestromina e levonorgestrel, metabólitos ativos do norgestimato, foram acentuadamente diminuídas na presença do efavirenz (64%, 46%, e 82% de redução da AUC, $C_{máx}$ e $C_{mín}$, respectivamente da norelgestromina, e redução de 83%, 80%, e 86% da AUC, $C_{máx}$, e $C_{mín}$, respectivamente do levonorgestrel). A significância clínica destes efeitos não é conhecida.

Não se observou nenhum efeito de etinilestradiol/norgestimato sobre as concentrações plasmáticas do efavirenz.

- **Injetáveis:** Existem informações limitadas a respeito de efavirenz e contraceptivos hormonais injetáveis. Em um estudo de interação medicamentosa de três meses do acetato de depo-medroxiprogesterona (DMPA) e efavirenz, os níveis plasmáticos de progesterona para todos os indivíduos permaneceram abaixo de 5 ng/mL, consistente com a supressão da ovulação.

- **Implantes:** a interação entre etonogestrel e efavirenz não foi estudada. Pode-se esperar uma exposição diminuída ao etonogestrel (indução da CYP3A4), e houve relatos ocasionais de farmacovigilância de falha contraceptiva com etonogestrel em pacientes expostos ao efavirenz.

Imunossupressores: Quando é administrado um imunossupressor metabolizado pela CYP3A4 (por exemplo, ciclosporina, tacrolimo, ou sirolimo) com efavirenz, uma redução da exposição ao imunossupressor pode ocorrer devido à indução da CYP3A4. Podem ser requeridos ajustes de dose do imunossupressor. Ao iniciar ou suspender o tratamento com efavirenz, é recomendado acompanhamento da concentração de imunossupressor por pelo menos 2 semanas (até que a concentração estável seja atingida).



Metadona: em um estudo com usuários de drogas injetáveis por via endovenosa infectados pelo HIV, a administração concomitante de efavirenz e metadona resultou em redução dos níveis plasmáticos da metadona e em sinais de abstinência de opiáceos. A dose de metadona foi aumentada em 22%, em média, para aliviar esses sintomas. Sinais de abstinência devem ser monitorados nesses pacientes e a dose de metadona deve ser aumentada conforme necessário para aliviar esses sintomas.

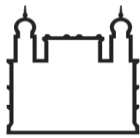
Antidepressivos: não houve efeitos clinicamente significativos nos parâmetros farmacocinéticos quando a paroxetina e o efavirenz foram administrados concomitantemente. Não é necessário ajuste de dose tanto para o efavirenz como para a paroxetina quando esses medicamentos são administrados concomitantemente. A sertralina não alterou significativamente a farmacocinética do efavirenz. O efavirenz reduziu a $C_{máx}$, a C_{24} e a AUC da sertralina em 28,6%-46,3%. A dose de sertralina deve ser aumentada quando administrada com o efavirenz para compensar a redução do metabolismo da sertralina pelo efavirenz. O aumento da dose da sertralina deve ser monitorado de acordo com a resposta clínica. A bupropiona (150 mg, dose única, liberação sustentada) quando administrada com efavirenz (600 mg, 1 vez ao dia) reduziu a AUC e $C_{máx}$ em 55% e 34% respectivamente. A AUC da hidroxibupropiona não foi alterada e a $C_{máx}$ aumentou em 50% por meio da indução da CYP2B6. Aumentos na dose de bupropiona devem ser orientados pela resposta clínica, mas não devem exceder a dose máxima recomendada. Não é necessário ajuste da dose de efavirenz.

Cetirizina: a cetirizina não exerceu efeito clinicamente significativo nos parâmetros farmacocinéticos do efavirenz. O efavirenz reduziu a $C_{máx}$ da cetirizina para 24%, mas não alterou a AUC desse medicamento. Não se espera que essas alterações sejam clinicamente significativas. Ajustes de dose não são necessários nem para o efavirenz nem para a cetirizina quando esses medicamentos são administrados concomitantemente.

Lorazepam: o efavirenz aumentou a $C_{máx}$ e a AUC do lorazepam para 16,3% e 7,3%, respectivamente. É improvável que a interação farmacocinética do efavirenz com o lorazepam seja clinicamente significativa. Não são necessários ajustes de dose nem para o efavirenz nem para o lorazepam quando esses medicamentos são administrados concomitantemente.

Bloqueadores do canal de cálcio: a coadministração de efavirenz (600 mg VO 1 vez ao dia) com diltiazem (240 mg VO 1 vez ao dia) em voluntários não infectados reduziu a AUC, $C_{máx}$, e $C_{mín}$ de estado de equilíbrio do diltiazem em 69%, 60%, e 63%, respectivamente; desacetil diltiazem em 75%, 64%, e 62%, respectivamente; e N-monodesmetil diltiazem em 37%, 28%, e 37%, respectivamente, em comparação com diltiazem administrado isoladamente. Os ajustes de dose de diltiazem devem ser orientados pela resposta clínica (consultar a bula de diltiazem).

Embora os parâmetros farmacocinéticos de efavirenz tenham sido discretamente aumentados (11%-16%), estas alterações não são consideradas clinicamente significativas e, portanto, não é necessário nenhum ajuste de dose de efavirenz quando administrado com diltiazem.



Não está disponível nenhum dado sobre as potenciais interações de efavirenz com outros bloqueadores do canal de cálcio que são substratos da enzima CYP3A4 (p.ex., verapamil, felodipina, nifedipina, nicardipina). Quando o efavirenz é administrado concomitantemente com um destes agentes, existe um potencial para redução das concentrações plasmáticas do bloqueador de canal de cálcio. Os ajustes de dose devem ser orientados pela resposta clínica (consulte a bula do fabricante correspondente para o bloqueador de canal de cálcio).

Interação com Teste para Canabinoide: o efavirenz não se liga aos receptores de canabinoide. Foram relatados em exames de triagem resultados falso positivos de exames de urina para canabinoide em voluntários não infectados e infectados pelo HIV que receberam efavirenz. É recomendada a confirmação de resultados de exames de triagem positivos para canabinoides por um método mais específico, como a cromatografia gasosa/espectrometria de massa.

Efeito dos alimentos: a administração de efavirenz com alimentos pode aumentar a exposição ao efavirenz e pode levar a um aumento na frequência de efeitos adversos. Tomar efavirenz com o estômago vazio, de preferência antes de se deitar, pode ser considerado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O frasco de efavirenz comprimidos deve ser mantido em temperatura entre 15° e 30°C. O prazo de validade de efavirenz comprimidos é 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aparência:

Efavirenz 600 mg: comprimido oblongo, convexo, liso e branco ou quase branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

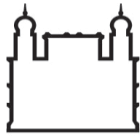
POSOLOGIA

Dose

Efavirenz pode ser tomado com ou sem alimentos, conforme desejado (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Efeito dos Alimentos**).

Adultos: a posologia recomendada de efavirenz em combinação com um inibidor de protease e/ou ITRNs é de 600 mg, por via oral, 1 vez ao dia.

A fim de melhorar a tolerabilidade às reações adversas neurológicas, recomenda-se a administração ao deitar durante as primeiras duas a quatro semanas de tratamento e para pacientes que continuam a apresentar sintomas (veja **REAÇÕES ADVERSAS**).



Terapia Antirretroviral Concomitante: efavirenz deve ser administrado em combinação com outras medicações antirretrovirais (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Adolescentes e Crianças (17 anos de idade ou menos): a dose recomendada de efavirenz em combinação com um inibidor de protease e/ou ITRNs para pacientes com 17 anos de idade ou menos é de 600 mg, por via oral, 1 vez ao dia. Os comprimidos de efavirenz devem ser administrados apenas a crianças capazes de degluti-los com segurança. Efavirenz comprimidos não foi adequadamente estudado em crianças com menos de três anos de idade (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Uso Pediátrico**).

Efavirenz comprimidos não é adequado para crianças com peso inferior a 40 kg.

Efavirenz pode ser ingerido com ou sem alimento, à escolha do paciente.

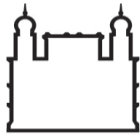
9. REAÇÕES ADVERSAS

O efavirenz foi geralmente bem tolerado em estudos clínicos que envolveram mais de 9.000 pacientes. Em um subgrupo de 1.008 pacientes que receberam 600 mg ao dia de efavirenz em combinação com inibidores da protease e/ou ITRNs em estudos clínicos controlados, os efeitos indesejáveis relacionados ao tratamento relatados mais frequentemente, cuja gravidade foi no mínimo moderada, e que ocorreram em pelo menos 5% dos pacientes foram: erupção cutânea (11,6%), tontura (8,5%), náuseas (8,0%), cefaleia (5,7%) e fadiga (5,5%).

A frequência dos relatos de náuseas foi mais alta nos grupos controle. Os efeitos indesejáveis associados ao efavirenz que mais se destacam são erupção cutânea, sintomas neurológicos e psiquiátricos. A administração de efavirenz com alimentos pode aumentar a exposição ao efavirenz e levar a um aumento da frequência de reações adversas (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Efeito dos Alimentos**).

Outros efeitos indesejáveis relacionados ao tratamento e clinicamente significativos, porém menos frequentes, relatados em todos os estudos clínicos incluem: reações alérgicas, coordenação anormal, ataxia, confusão, estupor, vertigem, vômitos, diarreia, hepatite, diminuição da concentração, insônia, ansiedade, alteração do padrão de sonhos, sonolência, depressão, pensamentos anormais, agitação, amnésia, delírios, labilidade emocional, euforia, alucinações, psicoses e catatonia.

Outros efeitos indesejáveis, relatados por meio de farmacovigilância, incluem neuroses, reações paranóides, distúrbios de coordenação e equilíbrio cerebelares, convulsões, prurido, dor abdominal, visão turva, rubor, ginecomastia, insuficiência hepática, dermatite fotoalérgica, pancreatite, redistribuição/acúmulo da gordura corporal em áreas como o dorso do pescoço, mamas, abdômen, e retroperitônio, tinido, e tremor.



Poucos relatos de farmacovigilância de insuficiência hepática, incluindo casos em pacientes sem nenhuma doença preexistente ou outros fatores de risco identificáveis foram caracterizados por um curso fulminante, progredindo em alguns casos para transplante ou óbito.

O tipo e a frequência dos efeitos indesejáveis em crianças foram, em geral, semelhantes aos observados em pacientes adultos, à exceção da erupção cutânea, que foi mais frequente e geralmente mais grave nas crianças do que nos adultos.

Erupção Cutânea: em estudos clínicos, 26% dos pacientes tratados com 600 mg de efavirenz apresentaram erupção cutânea em comparação com 17% dos pacientes nos grupos controle. A erupção cutânea foi considerada relacionada ao tratamento em 18% dos pacientes tratados com efavirenz. Ocorreu erupção cutânea grave em menos de 1% dos pacientes tratados com efavirenz e 1,7% descontinuou o tratamento devido a erupção cutânea. A incidência de eritema polimorfo ou de síndrome de Stevens-Johnson foi de 0,14%.

Foi relatada erupção cutânea em 59 de 182 crianças (32%) tratadas com o efavirenz em três estudos clínicos por uma mediana de 123 semanas. A erupção cutânea foi grave em 6 pacientes. Antes de iniciar o tratamento com o efavirenz em crianças, deve-se considerar a profilaxia com anti-histamínicos apropriados.

As erupções manifestam-se geralmente como erupções maculopapulares leves a moderadas, que ocorrem nas primeiras duas semanas de tratamento com efavirenz. Na maioria dos pacientes, as erupções desaparecem no período de um mês com a continuação do tratamento com efavirenz. Efavirenz pode ser reiniciado em pacientes que interromperam o tratamento por erupção cutânea. O uso de anti-histamínicos e/ou corticosteroides apropriados é recomendado quando efavirenz for reiniciado (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

A experiência com efavirenz em pacientes que descontinuaram outros agentes antirretrovirais da classe dos ITRNNs é limitada. Dezenove pacientes que descontinuaram a nevirapina em consequência de erupção cutânea foram tratados com efavirenz; nove desenvolveram erupção cutânea leve a moderada durante o tratamento e dois descontinuaram devido a erupção cutânea.

Sintomas Psiquiátricos: foram relatadas experiências adversas psiquiátricas graves em pacientes tratados com o efavirenz. Em estudos clínicos controlados que envolveram 1.008 pacientes tratados com esquemas contendo efavirenz durante uma média de 1,6 ano e 635 pacientes tratados com esquemas de medicamento-controle durante uma média de 1,3 anos, a frequência dos eventos psiquiátricos graves específicos entre pacientes que receberam efavirenz ou medicamento-controle foram, respectivamente: depressão grave (1,6%, 0,6%), ideias suicidas (0,6%, 0,3%), tentativas de suicídio sem sucesso (0,4%, 0,3%) e reações maníacas (0,1%, 0%). O risco dessas experiências



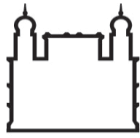
adversas psiquiátricas graves parece ser maior em pacientes com histórico de distúrbios psiquiátricos, nos quais a frequência de cada evento citado varia de 0,3% para reações maníacas a 2% para depressão grave e ideias suicidas. Também houveram relatos pós-comercialização de morte por suicídio, delírios, comportamento psicótico e catatonia embora a relação causal do uso de efavirenz não possa ser determinada a partir desses relatos.

Sintomas Neurológicos: sintomas que incluem, mas não se limitam a tontura, insônia, sonolência, dificuldade de concentração e alteração do padrão de sonhos constituem reações adversas relatadas com frequência por pacientes que receberam 600 mg ao dia de efavirenz em estudos clínicos. Em estudos clínicos controlados, nos quais 600 mg de efavirenz foram administrados com outros agentes antirretrovirais, 19,4% dos pacientes apresentaram sintomas neurológicos de intensidade moderada a grave em comparação com 9% dos pacientes nos grupos controle. Esses sintomas foram graves em 2,0% dos pacientes que receberam 600 mg ao dia de efavirenz e em 1,3% dos pacientes nos grupos controle. Em estudos clínicos, 2,1% dos pacientes tratados com 600 mg de efavirenz descontinuaram o tratamento devido a sintomas neurológicos.

Os sintomas neurológicos começam geralmente durante o primeiro ou o segundo dia de tratamento e geralmente desaparecem após as primeiras 2-4 semanas. Em um estudo clínico, a prevalência mensal de sintomas neurológicos de gravidade pelo menos moderada entre a 4^a e a 48^a semana variou de 5% a 9% em pacientes tratados com esquemas contendo efavirenz e de 3% a 5% em pacientes nos grupos controle. Em um estudo com voluntários não infectados, um sintoma neurológico típico começou 1 hora após a dose e durou 3 horas (mediana). A administração ao deitar melhora a tolerabilidade a esses sintomas e é recomendada durante as primeiras semanas de tratamento para aqueles pacientes que continuam a apresentá-los (veja **POSOLOGIA**). A redução da dose ou o fracionamento da dose diária não se mostraram benéficos e não são recomendados.

Anormalidades Laboratoriais:

Enzimas Hepáticas: aumentos de AST (TGO) e ALT (TGP) cinco vezes acima do limite superior da normalidade foram verificados em 3% de 1.008 pacientes tratados com 600 mg de efavirenz; foram observados aumentos semelhantes nos grupos controle. De 156 pacientes soropositivos para hepatite B e/ou C tratados com 600 mg de efavirenz, 7% apresentaram aumento de AST (TGO) cinco vezes acima do limite superior da normalidade e 8%, de ALT (TGP); nos grupos controle (91 pacientes), aumentos dessa magnitude ocorreram em 5% (AST/TGO) e 4% (ALT/TGP) dos pacientes. Foram observados aumentos de gama GT cinco vezes acima do limite superior da normalidade em 4% de todos os pacientes tratados com 600 mg de efavirenz e em 10% dos pacientes soropositivos para hepatite B ou C; nos grupos controle, a incidência de aumentos semelhantes de gama GT foi de 1,5% a 2%, independentemente da sorologia para hepatite B ou C. Aumentos isolados de gama GT em pacientes



tratados com efavirenz podem refletir indução enzimática não associada à toxicidade hepática (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Lípides: foram observados aumentos do colesterol total de 10% a 20% em alguns voluntários não infectados que receberam efavirenz. Em pacientes tratados com efavirenz + AZT + 3TC, foram observados aumentos em relação aos valores basais do colesterol total sem jejum e do HDL de aproximadamente 20% e 25%, respectivamente; em pacientes tratados com efavirenz + IDV, esses aumentos foram de 40% e 35%, aproximadamente. Os efeitos do efavirenz nos triglicérides e no LDL não foram bem descritos. Em outro estudo, aumentos em relação aos valores basais de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol de jejum, e triglicérides de jejum de 21%, 24%, 18%, e 23%, respectivamente, foram observados em pacientes tratados com efavirenz + ZDV + 3TC por 48 semanas. A importância clínica desses achados é desconhecida.

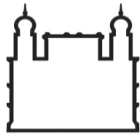
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Alguns pacientes que ingeriram acidentalmente 600 mg 2 vezes ao dia relataram aumento de sintomas neurológicos. Um paciente apresentou contrações musculares involuntárias.

O tratamento da superdose com efavirenz deve consistir de medidas gerais de suporte, incluindo monitoração dos sinais vitais e observação do estado clínico do paciente. Pode-se administrar carvão ativado para ajudar a remover o medicamento não absorvido. Não existe antídoto específico para a superdose com efavirenz, porém, uma vez que o efavirenz liga-se fortemente às proteínas, é improvável que a diálise remova o medicamento do sangue de modo significativo.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



III - DIZERES LEGAIS

M.S. 1.1063.0126

Responsável Técnico: Rodrigo Fonseca da Silva Ramos - CRF-RJ 10015

Registrado por:

Fundação Oswaldo Cruz
Av. Brasil, 4365
Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 33.781.055/0001-35

Fabricado por:

Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos
Av. Comandante Guarany, 447
Rio de Janeiro - RJ
Indústria Brasileira



SAC: 0800 024 1692
sac@far.fiocruz.br

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**



**Histórico de alteração da bula**

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | |
|-------------------------------|------------------|--|--|--|-------------------|------------------------|-------------------------------|--|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Nº do expediente | Assunto | Data da aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 07/06/2017 | ----- | 10459 – GENÉRICO- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | 600 MG COM REV CX 35 FR PLAS OPC X 30 |
| 17/01/2018 | ----- | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 1128031170 | 10459 – GENÉRICO- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 07/06/2017 | DIZERES LEGAIS | VP/VPS | 600 MG COM REV CX 35 FR PLAS OPC X 30 |
| 16/04/2021 | ----- | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 0041535189 | 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 17/01/2018 | 9. REAÇÕES ADVERSAS | VP/VPS | 600 MG COM REV CX 35 FR PLAS OPC X 30 |