

1.NOME DO MEDICAMENTO

Efavirenz Farmoz 600 mg comprimidos revestidos por película

2.COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 600 mg de efavirenz.

Excipiente com efeito conhecido: cada comprimido revestido por película contém 10 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3.FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Comprimidos amarelos, em forma de cápsula, biconvexos e gravados com “H” numa das faces do comprimido e “E8” na outra.

4.INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Efavirenz Farmoz é indicado na terapêutica antiretrovívica combinada de adultos, adolescentes e crianças com idade igual e superior a 3 anos infetados pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1).

O efavirenz não foi convenientemente estudado em doentes com doença avançada por VIH, nomeadamente em doentes com contagens de CD4 < 50 células/mm³, ou após insucesso dos regimes contendo inibidores da protease (PI). Apesar de não ter sido documentada resistência cruzada do efavirenz com fármacos PIs, existem atualmente dados insuficientes sobre a eficácia do uso subsequente da terapêutica de associação que inclua PIs, após insucesso dos regimes contendo efavirenz.

No que respeita ao resumo da informação clínica e farmacodinâmica, ver secção 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento da infeção por VIH.

Posologia

Efavirenz tem de ser administrado em associação com outros medicamentos antiretrovirais (ver secção 4.5).

Por forma a aumentar a tolerabilidade das reações adversas a nível do sistema nervoso, recomenda-se a administração ao deitar (ver secção 4.8).

Adultos e adolescentes com peso superior a 40 kg: a dose recomendada de efavirenz em associação com análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs) com ou sem um PI (ver secção 4.5) é de 600 mg por via oral, uma vez por dia.

Ajuste posológico: se o efavirenz for coadministrado com voriconazol, a dose de manutenção do voriconazol tem de ser aumentada para 400 mg de 12 em 12 horas e a dose de efavirenz tem de ser reduzida em 50%, i.e., para 300 mg uma vez por dia. Quando o tratamento com voriconazol é parado, deve ser reinstituída dose inicial de efavirenz (ver secção 4.5).

Se o efavirenz for coadministrado com rifampicina, pode ser considerado um aumento da dose de efavirenz para 800 mg/dia (ver secção 4.5).

Populações especiais

Compromisso renal

A farmacocinética do efavirenz não foi estudada em doentes com insuficiência renal; contudo, menos de 1% de uma dose de efavirenz é excretado inalterado na urina, devendo então ser mínimo o impacto do compromisso renal na eliminação do efavirenz (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Os doentes com doença hepática ligeira podem ser tratados com a dose de efavirenz que lhes é recomendada normalmente. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em relação a reações adversas relacionadas com a dose, especialmente sintomas do sistema nervoso (ver secções 4.3 e 4.4).

Modo de administração

Recomenda-se que efavirenz seja tomado com o estômago vazio. O aumento das concentrações de efavirenz observado após a administração de efavirenz com alimentos pode conduzir a um aumento da frequência de reações adversas (ver secções 4.4 e 5.2).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

- Doentes com insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secção 5.2).
- Administração concomitante com terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimizida, bepridilo ou alcaloides da cravagem de centeio (por exemplo, ergotamina, di-hidroergotamina, ergonovina e metilergonovina) porque a competição em relação ao CYP3A4 pelo efavirenz pode causar a inibição do metabolismo e criar um potencial para o aparecimento de reações adversas graves e/ou que podem acarretar risco de vida (por exemplo, arritmias cardíacas, sedação prolongada ou depressão respiratória). (ver secção 4.5).
- As preparações à base de plantas que contenham hipericão (*Hypericum perforatum*) devido ao risco de redução das concentrações plasmáticas de efavirenz e redução dos efeitos clínicos do efavirenz (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O efavirenz não pode ser utilizado em monoterapia para tratar o VIH nem deve ser adicionado isoladamente a um regime mal sucedido. Quando efavirenz é administrado em monoterapia emergem rapidamente vírus resistentes. A escolha de novos agentes antiretrovirais a serem utilizados em associação com efavirenz deve ter em consideração o potencial para resistência cruzada viral (ver secção 5.1).

Não é recomendada a coadministração de efavirenz com o comprimido de associação fixa que contém efavirenz, emtricitabina, e tenofovir disoproxil fumarato, exceto se necessário para ajuste de dose (por exemplo, com rifampicina).

Não é recomendada a coadministração de extratos de Ginkgo biloba (ver secção 4.5).

Ao prescreverem medicamentos simultaneamente com efavirenz, os médicos devem consultar o Resumo das Características desses Medicamentos.

Embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antirretrovírica tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Para prevenir a transmissão devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais.

Se qualquer medicamento antirretrovírico num regime de associação for interrompido devido a suspeita de intolerância, deve considerar-se seriamente a interrupção simultânea de todos os medicamentos antiretrovirais. Os medicamentos antiretrovirais devem ser reiniciados ao mesmo tempo após resolução dos sintomas de intolerância. Não é aconselhável a monoterapia intermitente e a reintrodução sequencial de agentes antiretrovirais devido ao potencial aumentado de seleção de vírus resistentes.

Erupção cutânea

Foi notificada erupção cutânea ligeira a moderada em estudos clínicos com efavirenz, que se resolveu normalmente com a continuação da terapêutica. Anti-histamínicos e/ou corticosteroides apropriados podem melhorar a tolerabilidade e acelerar a resolução da erupção cutânea. Foi notificada erupção cutânea grave com formação de vesículas, descamação húmida ou ulceração em menos de 1% dos doentes tratados com efavirenz. A incidência de eritema multiforme ou de síndrome de Stevens-Johnson foi, aproximadamente, de 0,1%. O efavirenz tem que ser interrompido em doentes que desenvolvam uma erupção cutânea grave associada a formação de vesículas, descamação, envolvimento das mucosas ou febre. Se a terapêutica com efavirenz for suspensa, deve considerar-se também a interrupção dos outros agentes antiretrovirais para evitar o desenvolvimento de vírus resistentes (ver secção 4.8).

A experiência com efavirenz em doentes que descontinuaram outros medicamentos antiretrovirais da classe dos NNRTIs é limitada (ver secção 4.8). Efavirenz não é recomendado em doentes que sofreram reações cutâneas com ameaça de vida (ex. síndrome de Stevens-Johnson) durante a administração de outro NNRTI.

Sintomas psiquiátricos

Foram notificadas reações adversas psiquiátricas em doentes tratados com efavirenz. Os doentes com história de perturbações psiquiátricas parecem apresentar um risco superior destas reações adversas psiquiátricas graves. Em particular, a depressão grave foi mais comum nos doentes com história de depressão. Houve também notificações na pós-comercialização de depressão grave, morte por suicídio, delírios e comportamento mimetizando psicose. Os doentes devem ser avisados, de que, no caso de experimentarem sintomas como depressão grave, psicose ou ideação de suicídio, deverão contactar o seu médico imediatamente para avaliar a possibilidade dos sintomas poderem estar relacionados com a utilização do efavirenz, e, nesse caso, determinar se os riscos de terapêutica continuada ultrapassam os benefícios (ver secção 4.8).

Sintomas do sistema nervoso

São frequentemente notificados como reações adversas sintomas que incluíram, mas não se limitaram a, tonturas, insónia, sonolência, incapacidade de concentração e sonhos anómalos, em doentes que receberam 600 mg de efavirenz por dia em estudos clínicos (ver secção 4.8). Os sintomas do sistema nervoso iniciam-se normalmente no primeiro ou nos dois primeiros dias de tratamento, e desaparecem normalmente durante as primeiras 2 - 4 semanas. Os doentes devem ser informados que, no caso da ocorrência destes sintomas comuns, é provável que os mesmos melhorem com a continuação do tratamento, e não indiciam o desencadeamento subsequente de qualquer um dos sintomas psiquiátricos menos frequentes.

Crises convulsivas

Foram observadas convulsões em doentes a tomar efavirenz, geralmente na presença de história clínica conhecida de crises convulsivas. Os doentes que estejam concomitantemente a tomar medicamentos anticonvulsivantes principalmente metabolizados pelo fígado, como a fenitoína, carbamazepina e o fenobarbital, podem requerer monitorização periódica dos níveis plasmáticos. Num estudo sobre interações medicamentosas, as concentrações plasmáticas de carbamazepina diminuíram quando a carbamazepina foi coadministrada com efavirenz (ver secção 4.5). Deve ter-se precaução em doentes com história de crises convulsivas.

Acontecimentos hepáticos

Alguns dos casos de insuficiência hepática notificados durante a experiência pós-comercialização ocorreram em doentes sem doença hepática pré-existente ou outros fatores de risco identificados (ver secção 4.8). Deve ser considerada a monitorização das enzimas hepáticas em doentes sem disfunção hepática pré-existente ou outros fatores de risco.

Efeito dos alimentos

A administração de efavirenz com alimentos pode aumentar a exposição ao efavirenz (ver secção 5.2) e pode conduzir a um aumento da frequência de reações adversas (ver secção 4.8). Recomenda-se que efavirenz seja tomado com o estômago vazio, de preferência ao deitar.

Síndrome de reativação imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Lipodistrofia e distúrbios metabólicos

A terapêutica combinada de medicamentos antirretrovirais foi associada com a redistribuição do tecido adiposo corporal (lipodistrofia) em doentes infetados pelo VIH. As consequências a longo prazo deste efeito são atualmente desconhecidas. O conhecimento sobre o mecanismo é incompleto. Foi colocada a hipótese de existir uma

relação entre a lipomatose visceral e os inibidores da protease, a lipoatrofia e os inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleósidos. Um risco acrescido de lipodistrofia foi associado com fatores individuais, tais como a idade avançada, e com fatores relacionados com o fármaco, como a longa duração da terapêutica antirretrovírica e as alterações metabólicas associadas. O exame clínico deve incluir a avaliação dos sinais físicos da redistribuição do tecido adiposo. Deverá ter-se em consideração a necessidade de medição dos níveis de lípidos séricos e da glicemia em jejum. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado (ver secção 4.8).

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Populações especiais

Doença hepática

Efavirenz é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.3 e 5.2) e não recomendado em doentes com insuficiência hepática moderada devido a dados insuficientes sobre a necessidade de ajuste posológico. Devido ao extenso metabolismo de efavirenz mediado pelo citocromo P450 e à experiência clínica limitada em doentes com doença hepática crónica, têm que ser tomadas precauções ao administrar-se efavirenz a doentes com insuficiência hepática ligeira. Os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente em relação a reações adversas relacionadas, especialmente sintomas do sistema nervoso. Devem realizar-se testes laboratoriais para avaliar a sua doença hepática em intervalos periódicos (ver secção 4.2).

A segurança e eficácia do efavirenz não foram estabelecidas em doentes com significativos problemas hepáticos subjacentes. Os doentes com hepatite B ou C crónica, e tratados com terapêutica antirretrovírica combinada apresentam um risco aumentado para reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite ativa crónica, apresentam um aumento da frequência de anomalias da função hepática durante a terapêutica antirretrovírica combinada, e deverão ser monitorizados de acordo com a prática habitual. Se houver evidência de agravamento da doença hepática ou de elevações persistentes das transaminases séricas para um valor superior a 5 vezes o limite superior do intervalo normal, o benefício da continuação da terapêutica com efavirenz necessita ser ponderado relativamente aos potenciais riscos de toxicidade hepática significativa. Nestes doentes deverá considerar-se a interrupção ou a paragem do tratamento (ver secção 4.8).

Em doentes tratados com outros medicamentos associados a toxicidade hepática, é também recomendada a monitorização das enzimas hepáticas. Em caso de terapêutica antivírica concomitante para hepatite B ou C, deverá consultar-se o Resumo das Características destes Medicamentos.

Insuficiência renal

A farmacocinética do efavirenz não foi estudada em doentes com insuficiência renal; uma vez que menos de 1% de uma dose de efavirenz é excretado inalterado na urina, o impacto do compromisso renal sobre a eliminação de efavirenz parece ser mínimo (ver secção 4.2). Não existe qualquer experiência em doentes com insuficiência renal grave, sendo recomendada uma estreita monitorização de segurança nesta população.

Doentes idosos

Em estudos clínicos foi avaliado um número insuficiente de doentes idosos que permita determinar se estes respondem de maneira diferente em relação aos doentes mais jovens.

População pediátrica

O efavirenz não foi avaliado em crianças com menos de 3 anos de idade nem em crianças com um peso inferior a 13 kg. Logo, o efavirenz não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 3 anos.

Foi notificada erupção cutânea em 26 de um total de 57 crianças (46 %) tratadas com efavirenz durante um período de 48 semanas, tendo sido grave em três doentes. Pode considerar-se a profilaxia com anti-histamínicos apropriados, antes de se iniciar a terapêutica com efavirenz em crianças.

Lactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efavirenz é um indutor in vivo do CYP3A4, CYP2B6 e UGT1A1. Os compostos que são substratos destas enzimas podem apresentar concentrações plasmáticas diminuídas quando coadministrados com efavirenz. Efavirenz pode ser um indutor do CYP2C19 e CYP2C9; no entanto, também se observou inibição in vitro e o efeito final da coadministração com substratos destas enzimas não é claro (ver secção 5.2).

A exposição ao efavirenz pode ser aumentada quando este é administrado com medicamentos (por exemplo, ritonavir) ou alimentos (por exemplo, sumo de toranja) que

inibem a atividade do CYP3A4 ou CYP2B6. Os compostos que induzem estas enzimas podem originar concentrações diminuídas de efavirenz. A utilização concomitante de hipericão (*Hypericum perforatum*) é contraindicada (ver secção 4.3). Não é recomendada a utilização concomitante de extratos de Ginkgo biloba (ver secção 4.4).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Contraindicações da utilização concomitante

O efavirenz não pode ser administrado concomitantemente com terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridilo ou alcaloides da cravagem de centeio (por exemplo, ergotamina, di-hidroergotamina, ergonovina e metilergonovina) uma vez que a inibição dos respetivos metabolismos pode levar a acontecimentos graves, com risco de vida (ver secção 4.3).

Hipericão (*Hypericum perforatum*)

A coadministração de efavirenz com hipericão ou preparações à base de plantas contendo hipericão é contraindicada. Os níveis plasmáticos de efavirenz podem ser reduzidos pela utilização concomitante de hipericão devido à indução pelo hipericão de enzimas metabolizadoras e/ou de proteínas de transporte do fármaco. Se um doente já estiver a tomar hipericão, deve interromper a administração de hipericão, verificar os níveis virais e, se possível, os níveis de efavirenz. Os níveis de efavirenz podem aumentar quando a administração de hipericão é interrompida, e a dose de efavirenz pode necessitar de ajuste. O efeito indutor do hipericão pode persistir até 2 semanas após a paragem do tratamento (ver secção 4.3).

Outras interações

As interações entre efavirenz e inibidores da protease, fármacos antirretrovirais diferentes dos inibidores da protease e outros medicamentos não antirretrovirais estão listadas no Quadro 1 seguinte (aumento é indicado como "↑" diminuição como "↓", nenhuma alteração como "↔", e uma vez cada 8 ou 12 horas como "q8h" ou "q12h"). Se disponíveis, os intervalos de confiança de 90% ou 95% são apresentados entre parêntesis. Os estudos foram conduzidos em indivíduos saudáveis exceto se for referido o contrário.

Quadro 1 – Interações entre efavirenz e outros medicamentos em adultos

Medicamentos terapêuticos (dose)	por	áreas	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração percentual média na AUC, C_{max} , C_{min} com intervalos de confiança se disponíveis ^a (mecanismo)	Recomendações relativamente à administração concomitante

ANTI-INFECIOSOS		
Antivíricos para o VIH		
Inibidores da protease (IP)		
<p>Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg uma vez por dia/100 mg uma vez por dia/600 mg uma vez por dia, todos administrados com alimentos)</p>	<p>Atazanavir (à tarde): AUC: ↔* (↓ 9 a ↑ 10) C_{max}: ↑ 17%* (↑ 8 a ↑ 27) C_{min}: ↓ 42%* (↓ 31 a ↓ 51)</p>	<p>Não é recomendada a coadministração de efavirenz com atazanavir/ritonavir. Se for necessária a coadministração de atazanavir com um NNRTI, poderá ser considerado um aumento da dose de atazanavir e ritonavir para 400 mg e 200 mg, respetivamente, em associação com o efavirenz, com cuidadosa monitorização clínica.</p>
<p>Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg uma vez por dia/200 mg uma vez por dia/600 mg uma vez por dia, todos administrados com alimentos)</p>	<p>Atazanavir (à tarde): AUC: ↔*/** (↓ 10 a ↑ 26) C_{max}: ↔*/** (↓ 5 a ↑ 26) C_{min}: ↑ 12%*/** (↓ 16 a ↑ 49) (indução do CYP3A4). * Quando comparado com atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia à noite sem efavirenz. Esta diminuição da C_{min} do atazanavir pode ter um impacto negativo na eficácia do atazanavir. ** baseada na comparação dos antecedentes</p>	<p>Não é recomendada a coadministração de efavirenz com atazanavir/ritonavir. Se for necessária a coadministração de atazanavir com um NNRTI, poderá ser considerado um aumento da dose de atazanavir e ritonavir para 400 mg e 200 mg, respetivamente, em associação com o efavirenz, com cuidadosa monitorização clínica.</p>
<p>Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg duas vezes por dia*/100 mg duas vezes por dia/600 mg uma vez por dia)</p> <p>*mais baixa que as doses recomendadas, são esperados resultados semelhantes com as doses recomendadas.</p>	<p>Darunavir: AUC: ↓ 13% C_{min}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 15% (indução do CYP3A4)</p> <p>Efavirenz: AUC : ↑ 21% C_{min}: ↑ 17% C_{max}: ↑ 15% (inibição do CYP3A4)</p>	<p>Efavirenz em associação com darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez por dia, pode resultar em C_{min} subótimas para darunavir. Se o efavirenz for usado em associação com darunavir/ritonavir, deve ser usado o esquema posológico de darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes por dia. Esta associação deve ser utilizada com precaução. Ver também a informação do ritonavir a seguir.</p>
<p>Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg duas vezes por dia/100 mg duas vezes por dia/600 mg uma vez por dia)</p>	<p>Interação farmacocinética sem significado clínico.</p>	<p>Não é necessário ajuste posológico de qualquer um destes medicamentos. Ver também a informação do ritonavir a seguir.</p>
<p>Fosamprenavir/Nelfinavir/Efavirenz</p>	<p>Interação não estudada</p>	<p>Não é necessário ajuste posológico de qualquer um destes medicamentos.</p>

Fosamprenavir/Saquinavir/Efavirenz	Interação não estudada	Não recomendada, uma vez que se espera que a exposição a ambos os PIs sofra uma diminuição significativa.
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg uma vez por dia)	<p>Indinavir: AUC : ↓ 31% (↓ 8 a ↓ 47) C_{min}: ↓ 40% Observou-se uma redução semelhante nas exposições ao indinavir quando se administrou 1.000 mg q8h de indinavir com 600 mg de efavirenz por dia. (indução do CYP3A4)</p> <p>Efavirenz: Interação farmacocinética sem significado clínico.</p>	<p>Enquanto não for estabelecido o significado clínico da redução das concentrações de indinavir, dever-se-á ter em consideração a dimensão da interação farmacocinética observada quando se escolhe um regime contendo efavirenz e indinavir.</p> <p>Não é necessário qualquer ajuste posológico do efavirenz quando administrado com indinavir ou com indinavir/ritonavir.</p>
Indinavir/ritonavir/Efavirenz (800 mg duas vezes por dia/100 mg duas vezes por dia/600 mg uma vez por dia)	<p>Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 a ↓ 32)^b C_{max}: ↓ 17% (↓ 6 a ↓ 26)^b C_{min}: ↓ 50% (↓ 40 a ↓ 59)^b</p> <p>Efavirenz: Interação farmacocinética sem significado clínico A média geométrica da C_{min} para o indinavir (0,33 mg/l) quando administrado com ritonavir e efavirenz foi superior à C_{min} média histórica (0,15 mg/l) quando o indinavir foi administrado isoladamente na dose de 800 mg de 8 em 8 horas. Em doentes infetados pelo VIH-1 (n = 6), as farmacocinéticas do indinavir e do efavirenz foram geralmente comparáveis às dos voluntários não infetados.</p>	<p>Ver também a informação do ritonavir a seguir.</p>
Lopinavir/cápsulas moles ou solução oral de ritonavir/Efavirenz	Diminuição substancial na exposição ao lopinavir.	Quando coadministrados com efavirenz, deverá considerar-se um aumento das doses de

<p>Lopinavir/comprimidos de ritonavir/Efavirenz</p> <p>(400/100 mg duas vezes por dia/600 mg uma vez por dia)</p> <p>(500/125 mg duas vezes por dia /600 mg uma vez por dia)</p>	<p>Concentrações de lopinavir: ↓ 30-40%</p> <p>Concentrações de lopinavir: semelhantes a 400/100 mg de lopinavir/ritonavir duas vezes por dia sem efavirenz</p>	<p>lopinavir/cápsulas moles ou solução oral de ritonavir de cerca de 33 % (4 cápsulas/~6,5 ml duas vezes por dia em vez de 3 cápsulas/5 ml duas vezes por dia). É necessária precaução, uma vez que este ajuste posológico pode ser insuficiente em alguns doentes. A dose dos comprimidos de lopinavir/ritonavir deve ser aumentada para 500/125 mg duas vezes por dia quando coadministrado com 600 mg de efavirenz uma vez por dia.</p> <p>Ver também a informação do ritonavir a seguir.</p>
<p>Nelfinavir/Efavirenz (750 mg q8h/600 mg uma vez por dia)</p>	<p>Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 a ↑ 34) C_{max}: ↑ 21% (↑ 10 a ↑ 33) A associação foi geralmente bem tolerada.</p>	<p>Não é necessário ajuste posológico de qualquer um destes medicamentos</p>
<p>Ritonavir/Efavirenz (500 mg duas vezes por dia/600 mg uma vez por dia)</p>	<p>Ritonavir: AUC de manhã: ↑ 18% (↑ 6 a ↑ 33) AUC à noite: ↔ C_{max} de manhã: ↑ 24% (↑ 12 a ↑ 38) C_{max} à noite: ↔ C_{min} de manhã: ↑ 42% (↑ 9 a ↑ 86)^b C_{min} à noite: ↑ 24% (↑ 3 a ↑ 50)^b</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 a ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 a ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 a ↑ 46)^b (inibição do metabolismo oxidativo mediado pelo CYP) Quando se administrou</p>	<p>Quando se utiliza efavirenz com doses baixas de ritonavir, deve ser considerada a possibilidade de aumento da incidência dos acontecimentos adversos associados ao efavirenz, devido à possível interação farmacodinâmica.</p>

	efavirenz com 500 mg ou 600 mg de ritonavir duas vezes por dia, a associação não foi bem tolerada (ocorreram, por exemplo, tonturas, náuseas, parestesias e elevação das enzimas hepáticas). Não estão disponíveis dados suficientes relativos à tolerabilidade do efavirenz com doses baixas de ritonavir (100 mg, uma ou duas vezes por dia)	
Saquinavir/Ritonavir/Efavirenz	Interação não estudada.	Não há informação disponível que permita fazer uma recomendação sobre a dose. Ver também a informação do ritonavir anterior. Não é recomendada a utilização de efavirenz em associação com saquinavir como único inibidor da protease.
Antagonistas do CCR5		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg duas vezes por dia/600 mg uma vez por dia)	Maraviroc: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 a ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 a ↓ 62) Concentrações de Efavirenz não determinadas, não é de esperar efeito.	Consultar o Resumo das Características do Medicamento do produto com maraviroc.
Inibidor de transferência da cadeia da integrase		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg dose única/ -)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (indução da UGT1A1)	Não é necessário qualquer ajuste posológico do raltegravir.
NRTIs e NNRTIs		
NRTIs/Efavirenz	Não foram realizados estudos específicos de interação com efavirenz e NRTIs diferentes de lamivudina, zidovudina e tenofovir disoproxil fumarato. Não são de esperar interações clinicamente significativas visto que os NRTIs são metabolizados através de uma	Não é necessário ajuste posológico de qualquer um destes medicamentos

	via diferente da do efavirenz e é improvável que compitam para as mesmas enzimas metabólicas e vias de eliminação.	
NNRTIs/Efavirenz	Interação não estudada.	Uma vez que a utilização de dois NNRTIs não demonstrou benefícios em termos de eficácia e segurança, não é recomendada a coadministração de efavirenz e outro NNRTI.
Antivíricos para a hepatite C		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg 3 vezes por dia/600 mg uma vez por dia)	<p>Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C_{max}: ↔ 8% C_{min}: ↓ 44%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ 20% C_{max}: ↔ 11%</p> <p>(Indução do CYP3A – efeito no boceprevir) *0-8 horas</p> <p>Sem efeito (↔) equivale a uma diminuição na razão média estimada de ≤20% ou a um aumento na razão média estimada de ≤25%.</p>	As concentrações plasmáticas mínimas de boceprevir diminuíram quando foi administrado com efavirenz. O resultado clínico desta redução nas concentrações mínimas de boceprevir não foi diretamente avaliado.
Telaprevir/Efavirenz (1125 mg q8h/600 mg uma vez por dia)	<p>Telaprevir (referente a 750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 a ↓ 27) C_{max}: ↓ 14% (↓ 3 a ↓ 24) C_{min}: ↓ 25% (↓ 14 a ↓ 34)%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 a ↓ 26) C_{max}: ↓ 24% (↓ 15 a ↓ 32) C_{min}: ↓ 10% (↑ 1 a ↓ 19)%</p> <p>(Indução do CYP3A pelo efavirenz)</p>	Caso o efavirenz e o telaprevir sejam coadministrados, deve ser utilizada uma dose de telaprevir de 1125 mg a cada 8 horas.
Antibióticos		
Azitromicina/Efavirenz (dose única de 600 mg/400 mg uma vez por dia)	Interação farmacocinética sem significado clínico.	Não é necessário ajuste posológico de qualquer um destes medicamentos.
Claritromicina/Efavirenz	Claritromicina:	Desconhece-se o significado

<p>(500 mg q12h/400 mg uma vez por dia)</p>	<p>AUC: ↓ 39% (↓ 30 a ↓ 46) C_{max}: ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 35)</p> <p>Metabolito 14- hidroxiclaritromicina: AUC: ↑ 34% (↑ 18 a ↑ 53) C_{max}: ↑ 49% (↑ 32 a ↑ 69)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 3 a ↑ 19) (indução do CYP3A4) 46% dos indivíduos voluntários não infetados desenvolveram erupção cutânea quando receberam efavirenz e claritromicina.</p>	<p>clínico destas alterações nos níveis plasmáticos de claritromicina. Podem considerar-se outras alternativas à claritromicina (ex. azitromicina). Não é necessário ajuste posológico de efavirenz.</p>
<p>Outros antibióticos macrólidos: (ex. eritromicina)/Efavirenz</p>	<p>Interação não estudada.</p>	<p>Não há informação disponível que permita fazer uma recomendação sobre a dose.</p>
<p>Antimicobacterianos</p>		
<p>Rifabutina/Efavirenz (300 mg uma vez por dia/600 mg uma vez por dia)</p>	<p>Rifabutina: AUC: ↓ 38% (↓ 28 a ↓ 47) C_{max}: ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46) C_{min}: ↓ 45% (↓ 31 a ↓ 56)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12% (↓ 24 a ↑ 1) (indução do CYP3A4)</p>	<p>A dose diária de rifabutina deve ser aumentada em cerca de 50 % quando é administrada com efavirenz. Para regimes nos quais a rifabutina seja administrada duas ou três vezes por semana em associação com efavirenz, considera-se que a dose de rifabutina pode ser duplicada. O resultado clínico deste ajuste posológico não foi avaliado de forma adequada. A tolerabilidade individual e a resposta virológica devem ser consideradas quando se faz o ajuste posológico (ver secção 5.2).</p>
<p>Rifampicina/Efavirenz (600 mg uma vez por dia/600 mg uma vez por dia)</p>	<p>Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 36) C_{max}: ↓ 20% (↓ 11 a ↓ 28) C_{min}: ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46)</p>	<p>Quando tomado com rifampicina, em doentes com peso igual ou superior a 50 kg, o aumento da dose diária</p>

	(indução do CYP3A4 e do CYP2B6)	de efavirenz para 800 mg pode provocar uma exposição semelhante à dose diária de 600 mg, quando tomado sem rifampicina. Os efeitos clínicos deste ajuste posológico não foram ainda adequadamente avaliados. A tolerabilidade individual e a resposta virológica devem ser consideradas quando se faz o ajuste posológico (ver secção 5.2). Não é necessário ajuste posológico da rifampicina.
Antifúngicos		
Itraconazol/Efavirenz (200 mg q12h/600 mg uma vez por dia)	<p>Itraconazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 a ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 a ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 a ↓ 58) (diminuição das concentrações de itraconazol: indução do CYP3A4)</p> <p>Hydroxi-itraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 a ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 a ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 a ↓ 60)</p> <p>Efavirenz: Alterações farmacocinéticas sem significado clínico.</p>	Uma vez que não se pode fazer uma recomendação posológica para o itraconazol, deve ser considerado tratamento antifúngico alternativo.
Posaconazol/ Efavirenz --/400 mg uma vez por dia	<p>Posaconazol: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 45% (indução da UDP-G)</p>	Deve ser evitado o uso concomitante de posaconazol e efavirenz a menos que o benefício para o doente supere o risco.
Voriconazol/Efavirenz (200 mg duas vezes por dia/400 mg uma vez por dia)	<p>Voriconazol: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38%</p>	Quando o efavirenz é coadministrado com voriconazol, a dose de manutenção do voriconazol deve ser aumentada para 400 mg duas vezes por dia e a dose de efavirenz tem de ser reduzida em 50 %, i.e., para

<p>Voriconazol/Efavirenz (400 mg duas vezes por dia/300 mg uma vez por dia)</p>	<p>Voriconazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 a ↑ 13) * C_{max}: ↑ 23% (↓ 1 a ↑ 53) *</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 a ↑ 29) ** C_{max}: ↔** *comparada com 200 mg isoladamente duas vezes por dia. ** comparada com 600 mg isoladamente uma vez por dia. (inibição competitiva do metabolismo oxidativo)</p>	<p>300 mg uma vez por dia. Quando o tratamento com voriconazol é interrompido, deve ser reinstituída a dose inicial de efavirenz.</p>
<p>Fluconazol/Efavirenz (200 mg uma vez por dia/400 mg uma vez por dia)</p>	<p>Interação farmacocinética sem significado clínico.</p>	<p>Não é necessário ajuste posológico de qualquer um destes medicamentos.</p>
<p>Cetoconazol e outros antifúngicos imidazólicos</p>	<p>Interação não estudada</p>	<p>Não há informação disponível que permita fazer uma recomendação sobre a dose.</p>
<p>Antimaláricos</p>		
<p>Arteméter/lumefantrina/Efavirenz (comprimido 20/120 mg, 6 doses de 4 comprimidos cada durante 3 dias/600mg uma vez por dia)</p>	<p>Arteméter: AUC: ↓ 51% C_{max}: ↓ 21%</p> <p>Dihidroartemisinina: AUC: ↓ 46% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>Lumefantrina: AUC: ↓ 21% C_{max}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↓ 17% C_{max}: ↔ (indução CYP3A4)</p>	<p>Dado que a redução das concentrações de arteméter, dihidroartemisinina ou lumefantrina poderá resultar numa diminuição da eficácia antimalárica, recomenda-se precaução na coadministração de efavirenz e comprimidos de arteméter/lumefantrina.</p>
<p>Atovaquona e cloridrato de proguanilo/Efavirenz (dose única de 250 mg/100 mg/600 mg uma vez por dia)</p>	<p>Atovaquona: AUC: ↓ 75% (↓ 62 a ↓84) C_{max}: ↓ 44% (↓ 20 a ↓61)</p> <p>Proguanilo: AUC: ↓ 43% (↓ 7 a ↓65) C_{max}: ↔</p>	<p>A administração concomitante de atovaquona/proguanilo com efavirenz deve ser evitada sempre que possível.</p>

ANTIÁCIDOS		
<p>Antiácido hidróxido de alumínio-hidróxido de magnésio-Simeticone/Efavirenz (dose única de 30 ml/dose única de 400 mg)</p> <p>Famotidina/Efavirenz (dose única de 40 mg/dose única de 400 mg)</p>	<p>Nem os antiácidos de hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio nem a famotidina alteraram a absorção do efavirenz.</p>	<p>Não é de esperar que a coadministração de efavirenz com outros medicamentos que alteram o pH gástrico afete a absorção do efavirenz.</p>
ANSIOLÍTICOS		
<p>Lorazepam/Efavirenz (dose única de 2 mg/600 mg uma vez por dia)</p>	<p>Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 a ↑ 14) C_{max}: ↑ 16% (↑ 2 a ↑ 32) Estas alterações não são consideradas clinicamente significativas.</p>	<p>Não é necessário ajuste posológico de qualquer um destes medicamentos.</p>
ANTICOAGULANTES		
<p>Varfarina/Efavirenz Acenocumarol/Efavirenz</p>	<p>Interação não estudada. As concentrações plasmáticas e os efeitos da varfarina ou acenocumarol são potencialmente aumentados ou diminuídos pelo efavirenz.</p>	<p>Pode ser necessário ajuste posológico de varfarina ou acenocumarol.</p>
ANTICONVULSIVANTES		
<p>Carbamazepina/Efavirenz (400 mg uma vez por dia/600 mg uma vez por dia)</p>	<p>Carbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20 a ↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (↓ 15 a ↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (↓ 24 a ↓ 44)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 a ↓ 40) C_{max}: ↓ 21% (↓ 15 a ↓ 26) C_{min}: ↓ 47% (↓ 41 a ↓ 53) (diminuição das concentrações de carbamazepina: Indução do CYP3A4; diminuição das concentrações de efavirenz: indução do CYP3A4 e do CYP2B6)</p> <p>A AUC, a C_{max} e a C_{min} no estado estacionário do metabolito epóxido ativo da carbamazepina permaneceram inalteradas. A coadministração</p>	<p>Não podem ser feitas recomendações posológicas. Deve ser considerado um tratamento anticonvulsivante alternativo. Os níveis plasmáticos de carbamazepina devem ser monitorizados periodicamente.</p>

	de doses superiores de efavirenz ou carbamazepina não foi estudada.	
Fenitoína, Fenobarbital e outros anticonvulsivantes que sejam substratos das isoenzimas do CYP450	Interação não estudada. Existe um potencial de redução ou aumento das concentrações plasmáticas de fenitoína, fenobarbital ou outros anticonvulsivantes que sejam substratos das isoenzimas do CYP450, quando coadministrados com efavirenz.	Deve ser efetuada a monitorização periódica dos níveis plasmáticos do anticonvulsivante quando o efavirenz é coadministrado com anticonvulsivantes que sejam substratos das isoenzimas do CYP450.
Ácido valpróico/Efavirenz (250 mg duas vezes por dia/600 mg uma vez por dia)	Não existe efeito clinicamente significativo na farmacocinética do efavirenz. Os dados limitados sugerem que não existe efeito clinicamente significativo na farmacocinética do ácido valpróico.	Não é necessário ajuste posológico de qualquer um destes medicamentos. Os doentes devem ser monitorizados para controle das convulsões.
Vigabatrina/Efavirenz Gabapentina/Efavirenz	Interação não estudada. Não são de esperar interações clinicamente significativas, uma vez que a vigabatrina e a gabapentina são exclusivamente eliminadas inalteradas na urina, e é improvável que compitam para as mesmas enzimas metabólicas e vias de eliminação do efavirenz.	Não é necessário ajuste posológico de qualquer um destes medicamentos.
ANTIDEPRESSIVOS		
Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs)		
Sertralina/Efavirenz (50 mg uma vez por dia/600 mg uma vez por dia)	<p>Sertralina: AUC: ↓ 39% (↓ 27 a ↓ 50) C_{max}: ↓ 29% (↓ 15 a ↓ 40) C_{min}: ↓ 46% (↓ 31 a ↓ 58)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 6 a ↑ 16) C_{min}: ↔ (indução do CYP3A4)</p>	Os aumentos da dose de sertralina deverão ser efetuados de acordo com a resposta clínica. Não é necessário qualquer ajuste posológico para o efavirenz.
Paroxetina/Efavirenz	Interação farmacocinética sem	Não é necessário ajuste

(20 mg uma vez por dia/600 mg uma vez por dia)	significado clínico.	posológico de qualquer um destes medicamentos.
Fluoxetina/Efavirenz	Interação não estudada. Uma vez que a fluoxetina tem um perfil metabólico semelhante ao da paroxetina, i.e., um forte efeito inibidor do CYP2D6, poder-se-á esperar uma semelhante ausência de interação para a fluoxetina.	Não é necessário ajuste posológico de qualquer um destes medicamentos.
Norepinefrina e inibidores da recaptção de dopamina		
Bupropiom/Efavirenz [dose única de 150 mg (libertação prolongada)/600 mg uma vez por dia]	<p>Bupropiom: AUC: ↓ 55% (↓ 48 to ↓ 62) C_{max}: ↓ 34% (↓ 21 to ↓ 47)</p> <p>Hidroxibupropiom: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 50% (↑ 20 to ↑ 80) (indução do CYP2B6)</p>	O aumento da dose de bupropiom deve ser orientado pela resposta clínica, mas a dose máxima recomendada de bupropiom não deve ser excedida. Não é necessário qualquer ajuste posológico para o efavirenz.
ANTI-HISTAMÍNICOS		
Cetirizina/Efavirenz (dose única de 10 mg /600 mg uma vez por dia)	<p>Cetirizina: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 18 a ↓ 30) Estas alterações não são consideradas clinicamente significativas</p> <p>Efavirenz: Interação farmacocinética sem significado clínico.</p>	Não é necessário ajuste posológico de qualquer um destes medicamentos.
MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES		
Bloqueadores dos Canais de Cálcio		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg uma vez por dia/600 mg uma vez por dia)	<p>Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 a ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 a ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 a ↓ 75)</p> <p>Diltiazem desacetilo: AUC: ↓ 75% (↓ 59 a ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 a ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 a ↓ 75)</p> <p>Diltiazem N-monodesmetilo: AUC: ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 a ↓ 44)</p>	Os ajustes posológicos do diltiazem devem basear-se na resposta clínica (consultar o Resumo das Características do Medicamento do diltiazem). Não é necessário qualquer ajuste posológico para o efavirenz.

	<p>C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 a ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 a ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 a ↑ 26) (indução do CYP3A4) O aumento dos parâmetros farmacocinéticos do efavirenz não é considerado clinicamente significativo.</p>	
Verapamilo, Felodipina, Nifedipina e Nicardipina	<p>Interação não estudada. Quando o efavirenz é coadministrado com bloqueadores dos canais de cálcio que são substratos da enzima CYP3A4, existe um potencial de redução nas concentrações plasmáticas do bloqueador dos canais de cálcio.</p>	Os ajustes posológicos dos bloqueadores dos canais de cálcio devem basear-se na resposta clínica (consultar o Resumo das Características dos Medicamento dos bloqueadores dos canais de cálcio).
MEDICAMENTOS ANTI-DISLIPIDÉMICOS		
Inibidores da redutase da HMG-CoA		
Atorvastatina/Efavirenz (10 mg uma vez por dia/600 mg uma vez por dia)	<p>Atorvastatina: AUC: ↓ 43% (↓ 34 a ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 a ↓ 26)</p> <p>2-hidroxi atorvastatina: AUC: ↓ 35% (↓ 13 a ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 a ↓ 23)</p> <p>4-hidroxiatorvastatina: AUC: ↓ 4% (↓ 0 a ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 a ↓ 51)</p> <p>Totalidade dos inibidores da redutase da HMG-CoA ativos: AUC: ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 a ↓ 26)</p>	Os níveis de colesterol devem ser monitorizados periodicamente. Podem ser necessários ajustes posológicos da atorvastatina (consultar o Resumo das Características do Medicamento da atorvastatina). Não é necessário qualquer ajuste posológico para o efavirenz.
Pravastatina/Efavirenz (40 mg uma vez por dia/600 mg uma vez por dia)	<p>Pravastatina: AUC: ↓ 40% (↓ 26 a ↓ 57) C_{max}: ↓ 18% (↓ 59 a ↑ 12)</p>	Os níveis de colesterol devem ser monitorizados periodicamente. Podem ser necessários ajustes posológicos da pravastatina (consultar o Resumo das

		Características do Medicamento da pravastatina). Não é necessário qualquer ajuste posológico para o efavirenz.
Sinvastatina/Efavirenz (40 mg uma vez por dia/600 mg uma vez por dia)	<p>Sinvastatina: AUC: ↓ 69% (↓ 62 a ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 a ↓ 79)</p> <p>Ácido da sinvastatina: AUC: ↓ 58% (↓ 39 a ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 a ↓ 58)</p> <p>Totalidade dos inibidores da redutase da HMG-CoA ativos: AUC: ↓ 60% (↓ 52 a ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 a ↓ 78) (Indução do CYP3A4)</p> <p>A coadministração de efavirenz com atorvastatina, pravastatina ou sinvastatina não afetou os valores de AUC ou C_{max} do efavirenz.</p>	Os níveis de colesterol devem ser monitorizados periodicamente. Podem ser necessários ajustes posológicos da sinvastatina (consultar o Resumo das Características do Medicamento da sinvastatina). Não é necessário qualquer ajuste posológico para o efavirenz.
Rosuvastatina/Efavirenz	<p>Interação não estudada.</p> <p>A rosuvastatin é largamente excretada inalterada nas fezes, pelo que não é de esperar interação com o efavirenz.</p>	Não é necessário ajuste posológico de qualquer um destes medicamentos.
CONTRACETIVOS HORMONAIIS		
<p>Oral: Etinilestradiol+ Norgestimato//Efavirenz (0.035 mg+0.25 mg uma vez por dia/600 mg uma vez por dia)</p>	<p>Etinilestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8 % (↑ 14 a ↓ 25)</p> <p>Norelgestromina (metabolito ativo): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 a ↓ 67) C_{max}: ↓ 46 % (↓ 39 a ↓ 52) C_{min}: ↓ 82 % (↓ 79 a ↓ 85)</p> <p>Levonorgestrel (metabolito ativo): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 a ↓ 87) C_{max}: ↓ 80 % (↓ 77 a ↓ 83) C_{min}: ↓ 86 % (↓ 80 a ↓ 90)</p>	Terá que ser utilizado um método fiável de contraceção de barreira além dos contraceptivos hormonais (ver secção 4.6).

	(indução do metabolismo) Efavirenz: sem interação clinicamente significativa. Desconhece-se o significado clínico destes efeitos	
Injeção: Acetato de medroxiprogesterona (DMPA)/Efavirenz (150 mg IM dose única de DMPA)	Num estudo de interação com duração de 3 meses não foi detetada diferença significativa nos parâmetros farmacocinéticos da MPA entre indivíduos sujeitos à terapia antiretroviral com efavirenz e os não sujeitos à terapia antiretroviral. Foram encontrados resultados similares por outros investigadores, embora os níveis séricos de MPA fossem mais elevados no 2º estudo. Em ambos os estudos, as concentrações plasmáticas de progesterona em indivíduos sujeitos à terapia com efavirenz e DMPA manteve-se baixa, consistente com a supressão da ovulação.	Dada a limitação da informação existente, terá de ser utilizado um método fiável de contraceção de barreira além dos contraceptivos hormonais (ver secção 4.6).
Implante: Etonogestrel/Efavirenz	Interação não estudada. Pode existir redução da exposição ao etonogestrel (indução do CYP3A4). Existem notificações ocasionais pós-comercialização de falência do contraceptivo com etonogestrel em doentes expostos a efavirenz.	Terá de ser utilizado um método fiável de contraceção de barreira além dos contraceptivos hormonais (ver secção 4.6).
IMUNOSSUPRESSORES		
Imunossupressores metabolizados pelo CYP3A4 (por ex., ciclosporina, tacrolímus, sirolímuss)/Efavirenz	Interação não estudada. Pode esperar-se uma diminuição da exposição do imunossupressor (indução do CYP3A4). Não se espera que estes imunossupressores afetem a exposição do efavirenz.	Podem ser necessários ajustes posológicos dos imunossupressores. É recomendada a monitorização cuidadosa das concentrações dos imunossupressores durante pelo menos 2 semanas (até que sejam atingidas

		concentrações estáveis) quando se inicia ou para o tratamento com efavirenz.
OPIÁCEOS		
Metadona/Efavirenz (manutenção estável, 35-100 mg uma vez por dia/600 mg uma vez por dia)	Metadona: AUC: ↓ 52% (↓ 33 a ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 a ↓ 59) (indução do CYP3A4) Num estudo realizado em utilizadores de drogas intravenosas, infetados por VIH, a coadministração de efavirenz com metadona conduziu a uma diminuição dos níveis plasmáticos de metadona e a sinais de privação de opiáceos. A dose de metadona foi aumentada em média 22 %, para aliviar os sintomas de privação.	Os doentes devem ser monitorizados em relação a sinais de privação, e a sua dose de metadona ser aumentada de modo a aliviar os sintomas de privação.
Buprenorfina/naloxona/Efavirenz	Buprenorfina: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfina: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Não existe interação clinicamente significativa	Apesar da redução na exposição à buprenorfina, nenhum doente manifestou sintomas de privação. Pode não ser necessário ajuste posológico de buprenorfina ou efavirenz quando coadministrados.

^a intervalos de confiança de 90% exceto se for referido o contrário.

^b intervalos de confiança de 95%.

Outras interações: o efavirenz não se liga aos recetores dos canabinoides. Foram notificados resultados falso-positivos no teste do doseamento de canabinoides na urina em indivíduos não infetados e infetados com VIH que receberam efavirenz. Nestes casos, são recomendados testes de confirmação por um método mais específico como a cromatografia gasosa/espectrometria de massa.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção masculina e feminina

Deve ser sempre utilizada a contraceção de barreira em associação com outros métodos contraceptivos (por exemplo, contraceptivos orais ou outros contraceptivos hormonais, ver

secção 4.5). É recomendada a utilização de medidas contraceptivas adequadas durante 12 semanas após a interrupção da terapêutica com efavirenz, devido ao longo tempo de semivida do efavirenz.

Gravidez

Efavirenz não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da doente exija este tratamento. As mulheres com potencial para engravidar devem fazer um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com efavirenz (ver secção 5.3).

Foram notificados retrospectivamente sete casos consistentes com deficiências do tubo neural, incluindo meningocele, em que todas as mães foram expostas a um regime terapêutico com efavirenz (excluindo quaisquer comprimidos de associação de dose fixa contendo efavirenz) durante o primeiro trimestre de gravidez. Foram notificados dois casos adicionais (um prospetivo e outro retrospectivo) com comprimidos de associação de dose fixa contendo efavirenz, emtricitabina, e tenofovir disoproxil fumarato que incluíram acontecimentos consistentes com deficiências do tubo neural. Não foi estabelecida uma relação causal entre estes casos e a utilização de efavirenz, desconhecendo-se o denominador comum. Uma vez que as deficiências do tubo neural ocorrem durante as primeiras 4 semanas do desenvolvimento fetal (altura em que os tubos neurais são selados), este risco potencial visa mulheres expostas ao efavirenz durante o primeiro trimestre de gravidez.

O sistema de Registo Antirretrovírico de Gravidez recebeu, desde julho de 2013, 904 notificações prospetivas de resultados de gravidezes com exposição ao efavirenz durante o primeiro trimestre, que resultaram em 766 nascimentos. Foi notificado o nascimento de uma criança com deficiência do tubo neural e a frequência e padrão de outras deficiências à nascença foram semelhantes às observadas em crianças não expostas a regimes terapêuticos com efavirenz, assim como às do grupo de controlo negativo para o VIH. A incidência de deficiências no tubo neural na população geral varia entre 0,5 – 1 casos por 1000 nascimentos.

Foram observadas malformações em fetos de macacos tratados com efavirenz (ver secção 5.3).

Amamentação

Demonstrou-se que o efavirenz é excretado no leite humano. Existe informação insuficiente sobre os efeitos de efavirenz em recém-nascidos/lactentes. Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com efavirenz. Recomenda-se que as mulheres infetadas por VIH não amamentem os seus lactentes em quaisquer circunstâncias, de modo a evitar a transmissão do VIH.

Fertilidade

O efeito de efavirenz na fertilidade de ratos macho e fêmea só foi avaliado com doses que atingiram uma exposição sistêmica do medicamento equivalente ou inferior à atingida em humanos, a que foram administradas as doses de efavirenz recomendadas. Nestes estudos, o efavirenz não alterou o acasalamento nem a fertilidade de ratos macho e fêmea (doses até 100 mg/Kg/bid), nem afetou o esperma ou descendentes de ratos macho tratados (doses até 200 mg/bid). O desempenho reprodutivo de descendentes de ratos fêmea tratados com efavirenz não foi afetado.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O efavirenz pode causar tonturas, incapacidade de concentração e/ou sonolência. Os doentes devem ser aconselhados a evitar tarefas potencialmente perigosas como conduzir ou utilizar máquinas, se sentirem estes sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O efavirenz foi estudado em mais de 9.000 doentes. Num subgrupo de 1.008 doentes adultos que receberam 600 mg de efavirenz por dia em associação com inibidores da protease e/ou inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleósidos em estudos clínicos controlados, as reações adversas relacionadas com o tratamento mais frequentemente notificados com uma gravidade pelo menos moderada, notificados em pelo menos 5% dos doentes foram erupção cutânea (11,6%), tonturas (8,5%), náuseas (8,0%), cefaleias (5,7%) e fadiga (5,5%). Os sintomas a nível do sistema nervoso, habitualmente têm início logo após o princípio da terapêutica e resolvem-se geralmente após as primeiras 2 – 4 semanas. As reações adversas mais notórias associadas ao efavirenz são erupção cutânea e sintomas a nível do sistema nervoso. Foram reportadas em doentes tratados com efavirenz reações cutâneas graves como o síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme; reações adversas de foro psiquiátrico, incluindo depressão grave, morte por suicídio e comportamento mimetizando psicose, assim como crises convulsivas. A administração de efavirenz com alimentos pode aumentar a exposição ao efavirenz e pode conduzir a um aumento da frequência de reações adversas (ver secção 4.4).

O perfil de segurança a longo prazo de regimes contendo efavirenz foi avaliado num ensaio clínico controlado (006), no qual os doentes receberam efavirenz + zidovudina + lamivudina (n = 412, mediana da duração foi 180 semanas), efavirenz + indinavir (n = 415, mediana da duração foi 102 semanas) ou indinavir + zidovudina + lamivudina (n = 401, mediana da duração foi 76 semanas).

A utilização de efavirenz neste estudo a longo prazo não foi associada a quaisquer novos problemas de segurança.

Lista tabelar de reações adversas

São a seguir enumeradas as reações adversas de gravidade moderada ou superior, que têm pelo menos uma possível relação com o regime de tratamento (atribuída pelo investigador), notificadas em ensaios clínicos com efavirenz na dose recomendada em terapêutica combinada (n = 1.008). Encontram-se também enumeradas, em itálico, reações adversas observadas durante o período de pós-comercialização, em associação com regimes de tratamento antirretrovírico contendo efavirenz. A frequência é definida usando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) ou muito raros ($< 1/10.000$).

Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes:	hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes:	hipertrigliceridemia*
Pouco frequentes:	hipercolesterolemia*
Doenças do foro psiquiátrico	
Frequentes:	sonhos anómalos, ansiedade, depressão, insónia*
Pouco frequentes:	instabilidade emocional, agressividade, estado confusional, humor eufórico, alucinações, mania, paranoia, psicose [‡] , tentativa de suicídio, ideação suicida
Raros:	delírio ^{‡‡} , neurose ^{‡‡} , suicídio consumado ^{‡‡*}
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes:	perturbações da coordenação cerebelar e de equilíbrio [‡] , perturbações da concentração (3,6%), tonturas (8,5%), cefaleias (5,7%), sonolência (2,0%)*
Pouco frequentes:	agitação, amnésia, ataxia, coordenação anómala, convulsões, pensamento anómalo, tremor [‡]
Afeções oculares	
Pouco frequentes:	Visão turva
Afeções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequentes:	tinido [‡] , vertigens
Vasculopatias	
Pouco frequentes:	rubor [‡]

Doenças gastrointestinais	
Frequentes:	dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos
Pouco frequentes:	pancreatite
Afeções hepatobiliares	
Frequentes:	aspartato aminotransferase (AST) aumentada*, alanina aminotransferase (ALT) aumentada*, gama-glutamilttransferase (GGT) aumentada*
Pouco frequentes:	hepatite aguda
Raros:	insuficiência hepática ^{††*}
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes:	erupção cutânea (11,6%) [*]
Frequentes	prurido
Pouco frequentes:	eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson [*]
Raros:	dermatite fotoalérgica [†]
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Pouco frequentes:	ginecomastia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes:	fadiga

* ver secção Descrição de reações adversas seleccionadas, para mais detalhes.

Descrição de reações adversas seleccionadas

[†] Estas reações adversas foram identificadas através da experiência pós-comercialização; no entanto, as frequências foram determinadas recorrendo a informação de 16 ensaios clínicos (n=3.969).

^{††} Estas reações adversas foram identificadas na experiência pós-comercialização mas não notificadas como acontecimentos relacionados com o medicamento para os doentes tratados com efavirenz em 16 ensaios clínicos. A categoria da frequência de ocorrência "raro" foi definida de acordo com A Norma Orientadora para o Resumo das Características do Medicamento (RCM), (ver 2, setembro 2009) com base no limite superior do intervalo de confiança de 95% para 0 reações, dado o número de doentes tratados com efavirenz nestes ensaios clínicos (n=3.969).

Erupção cutânea

Em estudos clínicos, 26% dos doentes tratados com 600 mg de efavirenz apresentaram erupção cutânea em comparação com 17% dos doentes tratados em grupos de controlo. Considerou-se que a erupção cutânea estava relacionada com o tratamento em 18% dos doentes tratados com efavirenz. Ocorreu erupção cutânea grave em menos de 1% dos doentes tratados com efavirenz e 1,7% interromperam a terapêutica devido à erupção cutânea. A incidência de eritema multiforme ou de síndrome de Stevens-Johnson foi de aproximadamente 0,1%.

As erupções cutâneas consistiram normalmente em erupções cutâneas maculopapulares ligeiras a moderadas que ocorreram nas primeiras duas semanas do início da terapêutica com efavirenz. Na maioria dos doentes, a erupção cutânea resolveu-se continuando a terapêutica com efavirenz no período de um mês. O efavirenz pode ser reiniciado em doentes que interrompem a terapêutica devido à erupção cutânea. Recomenda-se a utilização de anti-histamínicos e/ou corticosteroides apropriados quando efavirenz é reiniciado.

A experiência com efavirenz em doentes que interromperam outros agentes antiretrovirais da classe dos inibidores da transcriptase reversa não-nucleósidos é limitada. As taxas de erupções cutâneas recorrentes notificadas após a troca de nevirapina para a terapêutica com efavirenz, principalmente baseadas em dados de coortes retrospectivas de literatura publicada, variaram de 13 a 18% comparativamente às taxas observadas em doentes tratados com efavirenz em ensaios clínicos (ver secção 4.4).

Sintomas psiquiátricos

Foram notificadas reações adversas psiquiátricas graves em doentes tratados com efavirenz. Em estudos controlados, a frequência de acontecimentos psiquiátricos graves específicos é:

	Regime com efavirenz (n=1.008)	Regime de controlo (n=635)
- depressão grave	1,6%	0,6%
- ideação de suicídio	0,6%	0,3%
- tentativas de suicídio não fatais	0,4%	0%
- comportamento agressivo	0,4%	0,3%
- reações de paranoia	0,4%	0,3%
- reações maníacas	0,1%	0%

Os doentes com história de perturbações psiquiátricas parecem apresentar um risco superior destas reações adversas psiquiátricas graves, situando-se as frequências de cada um dos eventos acima mencionados em 0,3% para reações maníacas e 2,0% para depressão grave e ideação de suicídio. Houve também notificações de morte por suicídio, delírios e comportamento mimetizando psicose na pós-comercialização.

Sintomas do sistema nervoso

Em estudos clínicos controlados, as reações adversas frequentemente notificadas incluíram, mas não se limitaram a: tonturas, insónia, sonolência, incapacidade de concentração e sonhos anómalos. Os sintomas do sistema nervoso de intensidade moderada a grave foram experimentados por 19% (grave 2,0%) dos doentes, em comparação com 9% (grave 1%) dos doentes que estavam a receber regimes de controlo.

Nos estudos clínicos, 2% dos doentes tratados com efavirenz interromperam a terapêutica devido a estes sintomas.

Os sintomas do sistema nervoso começam normalmente durante o primeiro ou segundo dia da terapêutica e resolvem-se normalmente após as primeiras 2 a 4 semanas. Num estudo de indivíduos voluntários não infetados infetados, um sintoma representativo do sistema nervoso demorou um tempo mediano de 1 hora para se manifestar, tendo uma duração mediana de 3 horas. Os sintomas do sistema nervoso podem ocorrer mais frequentemente quando o efavirenz é tomado concomitantemente com refeições, possivelmente devido ao aumento dos níveis plasmáticos de efavirenz (ver secção 5.2). A administração ao deitar parece melhorar a tolerabilidade destes sintomas e pode ser recomendada durante as primeiras semanas da terapêutica e em doentes que continuem a sentir estes sintomas (ver secção 4.2). A redução da dose ou a divisão da dose diária não demonstraram proporcionar benefícios.

A análise dos dados a longo prazo demonstrou que, para além das 24 semanas de terapêutica, as incidências de reinício de sintomas do sistema nervoso nos doentes tratados com efavirenz foram de modo geral semelhantes às dos doentes do grupo controlo.

Falência hepática

Algumas das notificações de falência hepática provenientes de experiência pós-comercialização, incluindo casos em doentes sem doença hepática pré-existente ou outros fatores de risco identificados, foram caracterizadas como fulminantes, conduzindo em alguns casos a transplante ou morte.

Síndrome de reativação imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. (ver secção 4.4).

Lipodistrofia e distúrbios metabólicos

A terapêutica antiretrovívica combinada de medicamentos antirretrovirais foi associada à redistribuição do tecido adiposo corporal (lipodistrofia) em doentes infetados pelo VIH, incluindo a perda da camada adiposa subcutânea periférica e facial, aumento de tecido adiposo intra-abdominal e visceral, hipertrofia mamária e acumulação de gordura dorsocervical (pescoço de búfalo).

A terapêutica combinada de medicamentos antiretrovirais foi associada a alterações metabólicas, tais como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlactacidemia (ver secção 4.4).

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a terapêutica antiretroviral combinada (TARC). A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

Alterações dos testes laboratoriais:

Enzimas hepáticas: foram observadas elevações da AST e da ALT para valores superiores a cinco vezes o intervalo do limite superior normal (LSN) em 3 % de 1.008 doentes tratados com 600 mg de efavirenz (5-8% após o tratamento a longo prazo no estudo 006). Observaram-se aumentos semelhantes em doentes tratados com regimes de controlo (5% após o tratamento a longo prazo).

Observaram-se aumentos da GGT para níveis mais de cinco vezes superiores ao LSN em 4 % do total de doentes tratados com 600 mg de efavirenz e em 1,5 - 2% dos doentes tratados com regimes controlo (7% dos doentes tratados com efavirenz e 3% dos doentes do grupo de controlo após o tratamento a longo prazo). Os aumentos isolados da GGT em doentes a tomar efavirenz podem refletir indução enzimática. No estudo a longo prazo (006), 1% dos doentes em cada grupo de tratamento, interrompeu a terapêutica devido a afeções dos sistemas hepático ou biliar.

Amilase: no subgrupo de 1.008 doentes do ensaio clínico, foram observados aumentos assintomáticos nos níveis de amilase sérica superiores a 1,5 vezes o limite superior normal em 10% dos doentes tratados com efavirenz e 6% dos doentes tratados com regimes de controlo. Desconhece-se o significado clínico de aumentos assintomáticos da amilase sérica.

Lípidos: observaram-se aumentos do colesterol total de 10 - 20 % em alguns voluntários não infetados que receberam efavirenz. Em ensaios clínicos com vários regimes contendo efavirenz realizados com doentes sem terapêutica prévia, o colesterol total, o colesterol-HDL e os triglicéridos aumentaram ao longo das 48 semanas de tratamento (respetivamente, em 21-31%, 23-34% e 23-49%). A proporção de doentes com um rácio de colesterol total/colesterol-HDL superior a 5 permaneceu inalterada. A extensão das alterações nos níveis lipídicos pode ser influenciada por factores como a duração da terapêutica e outros componentes do regime antirretroviral.

População pediátrica

Os efeitos indesejáveis em crianças foram de um modo geral semelhantes aos observados em doentes adultos. A erupção cutânea foi notificada mais frequentemente em crianças (num estudo clínico que incluiu 57 crianças que receberam efavirenz durante um período

de 48 semanas, a erupção cutânea foi notificada em 46%) e foi habitualmente de gravidade maior do que nos adultos (erupção cutânea grave foi notificada em 5,3% das crianças). Pode considerar-se a profilaxia com anti-histamínicos adequados antes do início da terapêutica com efavirenz em crianças. Apesar dos sintomas do sistema nervoso serem difíceis de comunicar pelas crianças mais novas, estes parecem ser menos frequentes em crianças e foram, de modo geral, ligeiros. No estudo que envolveu 57 crianças, 3,5% dos doentes apresentaram sintomas do sistema nervoso de intensidade moderada, predominantemente, tonturas. Nenhuma criança apresentou sintomas graves ou teve que interromper a terapêutica devido a sintomas do sistema nervoso.

Outras populações especiais

Enzimas hepáticas em doentes coinfectados infetados com hepatite B ou C: na informação decorrente do estudo de longo termo 006, 137 doentes tratados com regimes terapêuticos com efavirenz (duração média da terapia, 68 semanas) e 84 tratados com um regime de controlo (duração mediana, 56 semanas) eram seropositivos para a hepatite B (antigénio de superfície positivo) e/ou C (positivo para anticorpo da hepatite C). Entre os doentes coinfectados infetados, no estudo 006, desenvolveram-se elevações da AST cinco vezes superiores a ULN em 13% dos doentes tratados com efavirenz e em 7% dos controlos e, elevações da AST cinco vezes superiores a ULN desenvolveram-se em 20% e 7%, respetivamente. Entre os doentes coinfectados infetados, 3% dos quais tratados com efavirenz, e 2% no braço de controlo descontinuaram o tratamento devido a perturbações hepáticas (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado abaixo:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Alguns doentes que tomaram acidentalmente 600 mg duas vezes por dia relataram um aumento dos sintomas do sistema nervoso. Um doente teve contrações musculares involuntárias.

O tratamento da sobredosagem com efavirenz deverá consistir em medidas genéricas de suporte, incluindo a monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente. Pode efetuar-se a administração de carvão ativado para auxiliar a remoção do efavirenz não absorvido. Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com efavirenz. Como o efavirenz se encontra altamente ligado às proteínas, é improvável que a diálise remova quantidades significativas deste fármaco do sangue.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.3.1.2. - Medicamentos Anti-infecciosos. Antivíricos. Antirretrovirais. Análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase inversa reversa), código ATC: J05AG03.

Mecanismo de acção

O efavirenz é um NNRTI do VIH-1. O efavirenz é um inibidor não competitivo da transcriptase reversa (TR) do VIH-1 e não inibe significativamente a TR do VIH-2 nem as polimerases do ADN celular (α , β , γ ou δ).

Atividade antiviral in vitro

A concentração livre necessária para se obter uma inibição de 90 a 95% da estirpe selvagem ou de isolados laboratoriais e clínicos resistentes à zidovudina in vitro variou entre 0,46 e 6,8 nM em linhas celulares linfoblastoides, células mononucleares do sangue periférico (CMSP) e culturas de macrófagos/monócitos.

Resistência

A potência do efavirenz em cultura de células contra as variantes virais com substituições de aminoácidos nas posições 48, 108, 179, 181 ou 236 da TR ou contra variantes com substituições de aminoácidos na protease foi semelhante à que foi observada contra as estirpes do tipo selvagem. As substituições únicas que levaram a uma resistência mais elevada ao efavirenz em cultura de células corresponderam à mudança de leucina para isoleucina na posição 100 (L100I, resistência 17 a 22 vezes mais elevada) e à da lisina para asparagina na posição 103 (K103N, resistência 18 a 33 vezes mais elevada). Observou-se uma perda de suscetibilidade superior a 100 vezes contra as variantes do VIH com expressão de K103N além de outras substituições de aminoácidos na TR.

Durante estudos clínicos do efavirenz em associação com indinavir ou com zidovudina + lamivudina, a substituição em K103N na TR foi a observada com maior frequência em isolados virais de doentes que sofreram uma exacerbação significativa na carga viral. Esta mutação foi observada em 90% dos doentes a receber efavirenz com falência virológica. Observaram-se também substituições nas posições 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ou 225 da TR, mas com frequências mais baixas, e muitas vezes apenas em associação com K103N. O padrão das substituições de aminoácidos na TR associado à resistência ao efavirenz foi independente das outras medicações antivíricas utilizadas em associação com efavirenz.

Resistência cruzada

Os perfis de resistência cruzada para o efavirenz, nevirapina e delavirdina em culturas de células demonstraram que a substituição de K103N confere uma perda de suscetibilidade aos três NNRTIs. Dois dos três isolados clínicos resistentes à delavirdina examinados apresentaram uma resistência cruzada ao efavirenz e continham a substituição de K103N. Um terceiro isolado portador de uma substituição na posição 236 da TR não apresentou resistência cruzada ao efavirenz.

Os isolados virais recuperados das células mononucleares do sangue periférico (CMSP) dos doentes recrutados para os estudos clínicos de efavirenz, que mostraram evidência de falência terapêutica (exacerbação da carga viral) foram avaliados em relação à sua suscetibilidade a outros NNRTIs. Treze isolados anteriormente caracterizados como resistentes ao efavirenz foram também resistentes à nevirapina e à delavirdina. Verificou-se que cinco destes isolados resistentes aos NNRTIs possuíam substituições de K103N ou uma substituição valina para isoleucina na posição 108 (V108I) da TR.

Três dos isolados testados com falência terapêutica do efavirenz permaneceram sensíveis ao efavirenz em cultura de células e foram também sensíveis à nevirapina e à delavirdina.

O potencial para uma resistência cruzada entre o efavirenz e os inibidores da protease (PIs) é baixo devido aos diferentes alvos enzimáticos envolvidos. O potencial para uma resistência cruzada entre o efavirenz e os inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleósidos (NRTIs) é baixo, devido aos diferentes locais de ligação no alvo e devido ao mecanismo de ação.

Eficácia clínica

O efavirenz não foi estudado em estudos controlados em doentes com doença avançada por VIH, nomeadamente com contagens de CD4 < 50 células/mm³ ou em doentes que já tomaram PIs ou NNRTIs. A experiência clínica em estudos controlados com associações incluindo didanosina ou zalcitabina é limitada.

Dois estudos controlados (006 e ACTG 364) de, aproximadamente, um ano de duração, com o efavirenz em associação com NRTIs e/ou PIs, demonstraram uma redução da carga viral para valores inferiores ao limite de quantificação do doseamento e aumento do número de linfócitos CD4 em doentes infetados com VIH sem terapêutica antiretroviral.

prévia e em doentes já submetidos a terapêutica com NRTIs. O estudo 020 demonstrou atividade semelhante em doentes já submetidos a terapêutica com NRTIs durante 24 semanas. Nestes estudos a dose de efavirenz foi de 600 mg uma vez por dia; a dose de indinavir foi de 1.000 mg de 8 em 8 horas quando usado com efavirenz e de 800 mg de 8 em 8 horas quando usado sem efavirenz. A dose de nelfinavir foi de 750 mg administradas três vezes por dia. Em cada um destes estudos foram usadas as doses convencionais de NRTIs administradas de 12 em 12 horas.

O estudo 006 é um ensaio aberto, aleatorizado, que comparou efavirenz + zidovudina + lamivudina ou efavirenz + indinavir com indinavir + zidovudina + lamivudina em 1.266 doentes que nunca tinham feito terapêutica com efavirenz, lamivudina, NNRTIs e PIs até à data de entrada no estudo. A contagem média inicial de células CD4 era de 341 células/mm³ e o nível médio de VIH-ARN inicial era de 60.250 cópias/ml. No Quadro 2 são apresentados os resultados da eficácia do estudo 006 num subgrupo de 614 doentes que estiveram envolvidos pelo menos durante 48 semanas. Na análise das taxas de resposta (doentes que não completaram o estudo corresponde a insucesso da análise [NC= I]), os doentes que terminaram antecipadamente o estudo por qualquer razão, ou que tinham perdido uma determinação de VIH-ARN, que tinha sido precedida ou seguida de uma determinação acima do limite da quantificação do doseamento, consideraram-se como tendo VIH-ARN acima de 50 ou acima de 400 cópias/ml aos tempos de determinação em falta.

Quadro 2 – Resultados de eficácia para o estudo 006

	n	Taxas de resposta (NC= I ^a) VIH-ARN plasmático		Variação relativamente à contagem inicial de células CD4 células/mm ³ (E.P.M.) ^c
		< 400 cópias/ml (I.C. 95% ^b)	< 50 cópias/ml (I.C. 95% ^b)	
Regime de tratamento ^d		48 semanas	48 semanas	48 semanas
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12,3)

^a NC = I, não-completo = insucesso.

^b I.C., intervalo de confiança.

^c E.P.M., erro padrão da média.

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

Os resultados da eficácia a longo prazo do estudo 006, às 168 semanas (completaram o estudo, respetivamente, 160 doentes em tratamento com EFV+IDV, 196 doentes com EFV+ZDV+3TC e 127 doentes com IDV+ZDV+3TC) sugerem durabilidade da resposta

em termos de proporções de doentes com VIH-ARN < 400 cópias/ml, VIH-ARN < 50 cópias/ml e em termos da variação média relativamente à contagem inicial de células CD4.

No Quadro 3 são apresentados os resultados de eficácia para os estudos ACTG 364 e 020. O estudo ACTG 364 envolveu 196 doentes que tinham sido tratados com NRTIs, mas não com PIs ou NNRTIs.

O estudo 020 envolveu 327 doentes que tinham sido tratados com NRTIs, mas não com PIs ou NNRTIs. Os médicos podiam mudar o regime de NRTI dos seus doentes na altura da entrada no estudo. As taxas de resposta mais elevadas foram as dos doentes que trocaram de NRTIs.

Quadro 3 – Resultados de eficácia para os estudos ACTG 364 e 020

Número do estudo/ Regimes de tratamento ^b	n	%	Taxas de resposta (NC = I ^a) VIH ARN Plasmático			Variação relativamente às contagem inicial de células CD4	média (E.P.M. ^d)
			(I.C. 95% ^c)	%	(I.C. 95%)		
Estudo ACTG 364 48 semanas			<500 cópias/ml		<50 cópias/ml		
EFV+NfV+NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV+NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NfV+NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Estudo 020 24 semanas			<400 cópias/ml		<50 cópias/ml		
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^a NC = I, não-completo = insucesso.

^b EFV, efavirenz; ZDV, zidovudina; 3TC, lamivudina; IDV, indinavir; NRTI, análogo nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa; NFV, nelfinavir.

^c I.C., intervalo de confiança para a proporção de doentes na resposta.

^d E.P.M., erro padrão da média.

---, não realizado.

População pediátrica

O ACTG 382 é um estudo não controlado em curso de 57 doentes pediátricos (3 - 16 anos) anteriormente submetidos ao tratamento com NRTIs que caracteriza a farmacocinética, a atividade antivírica e a segurança de efavirenz em associação com nelfinavir (20 - 30 mg/kg administrados três vezes por dia) e um ou mais NRTIs. A dose inicial de efavirenz foi a equivalente a uma dose de 600 mg (ajustada através do cálculo da dimensão corporal, com base no peso). A taxa de resposta, com base na análise NC = I da percentagem de doentes com VIH-ARN plasmático < 400 cópias/ml após 48 semanas

foi de 60% (95%, I.C. 47, 72), e 53% (I.C. 40, 66) com base na percentagem de doentes com VIH-ARN plasmático < 50 cópias/ml. As contagens médias de células CD4 sofreram um aumento de $63 \pm 34,5$ células/mm³ em relação ao valor inicial. A durabilidade da resposta foi semelhante à observada em doentes adultos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

As concentrações plasmáticas máximas de efavirenz de 1,6 - 9,1 µM foram atingidas ao fim de 5 horas após doses orais únicas de 100 mg a 1.600 mg administradas a voluntários não infetados.

Os aumentos relacionados com a dose da C_{max} e da AUC foram observados em relação a doses até 1600 mg; os aumentos foram menos do que proporcionais sugerindo uma absorção diminuída em doses mais elevadas. O período de tempo para se atingirem as concentrações plasmáticas máximas (3 - 5 horas) não se alterou após a administração múltipla e foram atingidas concentrações plasmáticas no estado estacionário em 6 - 7 dias.

Em doentes infetados pelo VIH em estado estacionário, a C_{max} média, C_{min} média e a AUC média foram lineares com as doses de 200 mg, 400 mg e de 600 mg por dia. Em 35 doentes que tomaram 600 mg de efavirenz uma vez por dia, a C_{max} em estado estacionário foi de $12,9 \pm 3,7$ µM (29%) [média ± D.P. (% C.V.)], a C_{min} em estado estacionário foi de $5,6 \pm 3,2$ µM (57%), e a AUC foi de 184 ± 73 µM·h (40%).

Efeito dos alimentos: a AUC e a C_{max} de uma dose única de 600 mg de efavirenz em comprimidos revestidos por película em indivíduos voluntários não infetados aumentou respetivamente em 28% (90% I.C.: 22 - 33%) e 79% (90% I.C.: 58 - 102%), quando tomada com uma refeição rica em gorduras, relativamente à administração em jejum (ver secção 4.4).

Distribuição

O efavirenz está altamente ligado (aproximadamente 99,5 - 99,75%) às proteínas plasmáticas humanas, predominantemente à albumina. Em doentes infetados com VIH-1 (n = 9) que receberam efavirenz na dose de 200 a 600 mg uma vez por dia durante pelo menos um mês, as concentrações no líquido cefalorraquidiano variaram entre 0,26 e 1,19% (média de 0,69%) da concentração plasmática correspondente. Esta proporção é aproximadamente 3 vezes superior à fração de efavirenz não ligado às proteínas (fração livre) no plasma.

Biotransformação

Estudos em humanos e estudos in vitro utilizando microssomas hepáticos humanos demonstraram que o efavirenz é metabolizado principalmente pelo sistema do citocromo P450 em metabolitos hidroxilados com glucuronidação subsequente destes metabolitos hidroxilados. Estes metabolitos são essencialmente inativos contra o VIH-1. Os estudos in vitro sugerem que o CYP3A4 e o CYP2B6 são as principais isoenzimas responsáveis pelo metabolismo do efavirenz e que este inibe as isoenzimas 2C9, 2C19 e 3A4 do P450. Em estudos in vitro, o efavirenz não inibiu o CYP2E1 e inibiu o CYP2D6 e o CYP1A2 apenas em concentrações muito superiores às que são alcançadas clinicamente.

A exposição plasmática ao efavirenz pode estar aumentada em doentes com a variante genética G516T homozigótica da isoenzima CYP2B6. Desconhecem-se as implicações clínicas de tal associação; contudo, não pode ser excluída a possibilidade de um aumento da frequência e gravidade dos acontecimentos adversos associados ao efavirenz.

Demonstrou-se que o efavirenz induz o CYP3A4 e o CYP2B6, resultando na indução do seu próprio metabolismo, o que pode ser clinicamente relevante em alguns doentes. Em voluntários não infetados, doses múltiplas de 200 - 400 mg por dia durante 10 dias originaram uma extensão de acumulação inferior à prevista (22 - 42% mais baixa) e uma semivida terminal mais curta em comparação com a administração de uma dose única (ver a seguir). Também se demonstrou que o efavirenz induz o UGT1A1. As exposições de raltegravir (um substrato de UGT1A1) são reduzidas na presença de efavirenz (ver secção 4.5, Quadro 1).

Embora os dados in vitro sugiram que o efavirenz inibe o CYP2C9 e CYP2C19, existem relatos contraditórios de exposições aumentadas e diminuídas a substratos destas enzimas, quando coadministrados com efavirenz in vivo. O efeito final da coadministração não é claro.

Eliminação

O efavirenz tem uma semivida terminal relativamente longa de pelo menos 52 horas após doses únicas e de 40 - 55 horas após doses múltiplas. Aproximadamente 14 - 34% de uma dose marcada radioactivamente de efavirenz foi recuperada na urina e menos de 1% da dose foi excretada na urina como efavirenz inalterado.

Insuficiência hepática

Num estudo de dose-única, verificou-se duplicação da semivida no doente com insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh), indicando um potencial para um grau de acumulação muito superior. Um estudo de dose múltipla revelou não existir um efeito significativo na farmacocinética do efavirenz em doentes com insuficiência hepática ligeira (Classe A de Child-Pugh), comparativamente aos controlos. Não existe informação suficiente para determinar se a insuficiência hepática moderada a grave (Graus B e C de Child-Pugh) afeta a farmacocinética do efavirenz.

Sexo, raça, idosos

Apesar de dados limitados sugerirem que as mulheres bem como os doentes Asiáticos e das Ilhas do Pacífico podem ter uma exposição superior ao efavirenz, estes não parecem ser menos tolerantes ao efavirenz. Não foram efetuados estudos farmacocinéticos nos idosos.

População pediátrica

Em 49 doentes pediátricos que tomaram o equivalente a uma dose de 600 mg de efavirenz (dose ajustada a partir da dimensão corporal calculada com base no peso), a C_{max} no estado estacionário foi de 14,1 μ M, a C_{min} no estado estacionário foi de 5,6 μ M e a AUC foi de 216 μ M·h. A farmacocinética do efavirenz em doentes pediátricos foi semelhante à dos adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O efavirenz não foi mutagénico nem clastogénico nos ensaios de genotoxicidade convencionais.

O efavirenz induziu a reabsorção fetal em ratos. Observaram-se malformações em 3 de um total de 20 fetos/recém-nascidos de macacos cinomolgos, tratados com efavirenz aos quais foram administradas doses que produzem concentrações plasmáticas de efavirenz similares àquelas observadas em humanos. Observou-se anencefalia e anoftalmia unilateral com aumento secundário do volume da língua num feto, microftalmia num outro feto e observou-se fenda do palato num terceiro feto. Não se observaram malformações em fetos de ratos e coelhos tratados com efavirenz.

Observou-se uma hiperplasia biliar em macacos cinomolgos aos quais se administrou efavirenz, durante ≥ 1 ano, numa dose que produziu valores médios de AUC aproximadamente 2 vezes superiores aos dos humanos a quem se administrou a dose recomendada. A hiperplasia biliar regrediu após interrupção da administração. Foi observada fibrose biliar em ratos. Foram observadas convulsões não-prolongadas em alguns macacos a tomar efavirenz durante ≥ 1 ano, em doses que originaram valores de AUC plasmática 4 a 13 vezes superiores à dos humanos a quem se administrou a dose recomendada (ver secções 4.4 e 4.8).

Os estudos de carcinogenicidade demonstraram um aumento da incidência de tumores hepáticos e pulmonares em ratinhos fêmea, mas não em ratinhos macho. Não se conhece o mecanismo da formação de tumores e a potencial relevância para o ser humano.

Os estudos de carcinogenicidade em ratinhos macho, ratos macho e fêmea foram negativos. Embora se desconheça o potencial carcinogénico no ser humano, estes dados sugerem que o benefício clínico do efavirenz ultrapassa o potencial risco carcinogénico para o ser humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina

Lactose mono-hidratada

Laurilsulfato de sódio

Croscarmelose sódica

Hidroxipropilcelulose

Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Macrogol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens contendo 10, 30 ou 120 comprimidos em blisters de PVC-Alu branco opaco ou em blisters de PVC-Alu-OPA/Alu.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7.TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz – Sociedade Técnico Medicinal SA
Rua da Tapada Grande, 2
Abrunheira
2710-89 Sintra
Portugal

8.NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9.DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10.DATA DA REVISÃO DO TEXTO