

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

EFAVIRENZ SANDOZ 600 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 600 mg di efavirenz.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film contiene 100.3 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film di colore giallo a forma di capsula (9,6 x 19,2 mm) con una linea di rottura su entrambi i lati.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

EFAVIRENZ SANDOZ è indicato in associazione nel trattamento antivirale di adulti, adolescenti e bambini di 3 mesi e oltre, e con un peso di almeno 3,5 kg, infetti dal virus-1 dell'immunodeficienza umana (HIV-1).

EFAVIRENZ SANDOZ non è stato sufficientemente studiato nei pazienti con AIDS avanzato, cioè nei pazienti con conta dei CD4 inferiore a 50 cellule/mm<sup>3</sup> o in cui il trattamento con inibitori della proteasi (PI) si sia concluso senza successo. Sebbene non siano stati riportati casi di resistenza crociata di efavirenz con PI, i dati attualmente disponibili non sono sufficienti per valutare l'efficacia di terapie d'associazione basate sull'uso di PI, usate dopo l'insuccesso di una terapia con EFAVIRENZ SANDOZ.

Per un sunto di informazioni cliniche e farmacodinamiche, vedere paragrafo 5.1.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia deve essere iniziata da un medico che abbia esperienza nella gestione delle infezioni da HIV.

#### Posologia

Le compresse devono preferibilmente essere assunte intere, ma possono essere divise in due dosi uguali qualora siano necessari aggiustamenti di dose o in caso di difficoltà di deglutizione.

EFAVIRENZ SANDOZ deve essere somministrato in associazione con altri medicinali antiretrovirali (vedere paragrafo 4.5).

Per migliorare la tollerabilità delle reazioni avverse a carico del sistema nervoso, si raccomanda la somministrazione del medicinale al momento di coricarsi (vedere paragrafo 4.8).

*Adulti e adolescenti di peso superiore a 40 kg:* la dose raccomandata di EFAVIRENZ SANDOZ con gli inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa (NRTI), con o senza un PI (vedere paragrafo 4.5) è di 600 mg, da assumere per via orale una volta al giorno.

Le compresse rivestite con film di efavirenz non sono adatte per bambini che pesino meno di 40 kg. Altre formulazioni efavirenz sono disponibili per questi pazienti. Si prega di consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto per le formulazioni adatte e per la posologia pediatrica.

*Aggiustamento posologico:* se efavirenz è co-somministrato con voriconazolo, la dose di mantenimento di voriconazolo deve essere incrementata a 400 mg ogni 12 ore e la dose di efavirenz deve essere diminuita del 50%, cioè a 300 mg una volta al giorno con mezza compressa di EFAVIRENZ SANDOZ o altre formulazioni di efavirenz.

Quando il trattamento con voriconazolo viene interrotto, deve essere ripristinata la dose iniziale di efavirenz (vedere paragrafo 4.5).

Se efavirenz è co-somministrato con rifampicina a pazienti di peso uguale o superiore a 50 kg, si può considerare un incremento della dose di efavirenz a 800 mg/die (vedere paragrafo 4.5) utilizzando altre formulazioni di efavirenz.

#### *Popolazioni speciali*

##### *Danno renale:*

Le proprietà farmacocinetiche di efavirenz non sono state studiate in pazienti affetti da insufficienza renale; tuttavia meno dell'1% di ogni dose di efavirenz viene escreto inalterato nell'urina, per questo l'impatto dell'insufficienza renale sull'eliminazione di efavirenz è probabilmente minimo (vedere paragrafo 4.4).

##### *Compromissione epatica:*

Pazienti affetti da malattie epatiche lievi possono essere trattati con la loro dose di efavirenz normalmente raccomandata. I pazienti devono essere attentamente seguiti per controllare l'insorgere di reazioni avverse correlate al dosaggio, e specialmente sintomi a carico del sistema nervoso (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

##### *Popolazione Pediatrica:*

La sicurezza e l'efficacia di efavirenz nei bambini sotto i tre mesi o con peso inferiore a 3,5 Kg non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Si raccomanda di assumere efavirenz a stomaco vuoto. Le elevate concentrazioni di efavirenz osservate dopo la somministrazione di efavirenz con il cibo possono portare ad un aumento nella frequenza di reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti affetti da grave compromissione epatica (Classe C di Child Pugh) (vedere paragrafo 5.2).

Co-somministrazione con terfenadina, astemizolo, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil o gli alcaloidi dell'ergot (per esempio l'ergotamina, la diidroergotamina, l'ergonovina e la metilergonovina) poiché la competizione per il CYP3A4 da parte di efavirenz può inibire il metabolismo e creare condizioni che potrebbero portare a reazioni avverse gravi e/o fatali (per esempio aritmie cardiache, sedazione prolungata o depressione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione con elbasvir (EBR) e grazoprevir (GZR) a causa della potenziale diminuzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di EBR ed GZR (vedere paragrafo 4.5).

Le preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) a causa del rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e di diminuzione dell'effetto clinico di efavirenz (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione con elbasvir (EBR) e grazoprevir (GZR) a causa della potenziale diminuzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di EBR ed GZR (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con:

- una storia familiare di morte improvvisa o di prolungamento congenito dell'intervallo QTc visibile da elettrocardiogramma o con qualsiasi altra condizione clinica nota per prolungare l'intervallo QTc,
- una storia di aritmie cardiache sintomatiche o con bradicardia clinicamente rilevante o con insufficienza cardiaca congestizia accompagnata da una ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro,
- gravi disturbi dell'equilibrio elettrolitico, ad es. ipocaliemia o ipomagnesemia.

Pazienti che assumono farmaci che sono noti per prolungare l'intervallo QTc (proaritmico). Questi farmaci includono:

- antiaritmici di classe IA e III,
- neurolettici, agenti antidepressivi,
- alcuni antibiotici compresi alcuni agenti delle seguenti classi: macrolidi, fluorochinoloni, imidazolo e antimicotici triazolici,
- alcuni antistaminici non sedativi (terfenadina, astemizolo),
- cisapride,
- flecainide
- alcuni antimalarici
- metadone

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Efavirenz non deve essere utilizzato quale unico agente nella terapia dell'HIV, né aggiunto come unico agente a un trattamento che si dimostra inefficace. Quando efavirenz viene somministrato in monoterapia, il virus resistente si sviluppa rapidamente. Nella scelta del nuovo o dei nuovi agenti antiretrovirali da usare in associazione con efavirenz, si deve prendere in considerazione la potenziale resistenza virale crociata (vedere paragrafo 5.1).

La co-somministrazione di efavirenz con la combinazione fissa in compresse contenente efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato non è raccomandata a meno che non sia necessaria per aggiustamenti della dose (ad esempio, con rifampicina).

La co-somministrazione di sofosbuvir/velpatasvir con efavirenz non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). La co-somministrazione di velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir con efavirenz non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di glecaprevir/pibrentasvir con efavirenz può ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche di glecaprevir e pibrentasvir, con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico. La co-somministrazione di glecaprevir/pibrentasvir con efavirenz non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di estratti di *Ginkgo biloba* non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Nel prescrivere medicinali in concomitanza con efavirenz, il medico dovrà fare riferimento ai relativi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale, ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

Qualora in un regime terapeutico di associazione si debba interrompere l'impiego di uno qualsiasi dei medicinali antiretrovirali a causa di una sospetta intolleranza, è necessario prendere in seria considerazione l'interruzione simultanea di tutti i medicinali antiretrovirali. Una volta risoltisi i sintomi dell'intolleranza, si riprenderà simultaneamente la somministrazione di tutti i medicinali antiretrovirali. Una monoterapia intermittente e la sequenziale reintroduzione di agenti antiretrovirali non è consigliabile, dato che aumenta il potenziale per la selezione di virus farmacoresistenti.

#### *Eruzione cutanea:*

Negli studi clinici con efavirenz sono state segnalate eruzione cutanee da lievi a moderate che si risolvono solitamente continuando la terapia. Per rendere l'eruzione cutanea più tollerabile e accelerarne la risoluzione, si può far uso di opportuni antistaminici e/o corticosteroidi. Grave eruzione cutanea associata a vescicole, desquamazione umida o ulcerazione è stato segnalato in meno dell'1% dei pazienti trattati con efavirenz. L'incidenza dei casi di eritema multiforme o sindrome di Stevens-Johnson è stata dello 0,1% circa. Nel caso in cui in un paziente si verifichi una grave eruzione cutanea associata a vescicole, desquamazione, affezione delle mucose o febbre, la terapia con efavirenz deve essere sospesa. In questo caso si dovrà anche prendere in considerazione la sospensione degli altri agenti antiretrovirali per evitare che si sviluppino virus farmacoresistenti (vedere paragrafo 4.8).

L'esperienza con efavirenz nei pazienti che hanno interrotto la terapia con altri agenti antiretrovirali della classe NNRTI è limitata (vedere paragrafo 4.8). Efavirenz non è raccomandato per i pazienti che hanno avuto una reazione cutanea pericolosa per la vita (e.g.: sindrome di Stevens-Johnson) mentre assumevano un altro NNRTI.

#### *Sintomi psichiatrici:*

Nei pazienti trattati con efavirenz sono state riportate reazioni avverse di natura psichiatrica. Pazienti con una storia di disturbi psichiatrici sembrano essere a rischio maggiore di presentare gravi reazioni avverse di natura psichiatrica. In particolare la depressione grave è stata più comune nei pazienti con storia di depressione. Ci sono state anche segnalazioni post-marketing di grave depressione, morte per suicidio, delusioni, comportamento psicotico e catatonia. I pazienti devono essere avvertiti che se riscontrano sintomi quali depressione grave, psicosi o idee suicide, devono contattare immediatamente il loro medico per valutare la possibilità che questi sintomi siano correlati all'uso di efavirenz, e, in questo caso, stabilire se i rischi di continuare la terapia siano maggiori rispetto ai benefici (vedere paragrafo 4.8).

#### *Sintomi a carico del sistema nervoso:*

Negli studi clinici in pazienti che ricevevano 600 mg di efavirenz al giorno sono stati riportati frequentemente reazioni avverse compresi, ma non limitati solo ad essi, capogiri, insonnia, sonnolenza, diminuzione della concentrazione e sogni anormali (vedere paragrafo 4.8). I sintomi a carico del sistema nervoso centrale generalmente iniziano durante il primo o il secondo giorno di terapia e solitamente si risolvono dopo le prime 2 - 4 settimane. I pazienti devono essere informati che se si presentano questi sintomi comunemente riscontrati, è molto probabile che si risolvano con il continuare della terapia e che non sono predittivi di un seguente sviluppo di nessuno dei sintomi psichiatrici meno frequenti.

#### *Convulsioni:*

Nei pazienti adulti e bambini trattati con efavirenz si sono osservate convulsioni, in genere in soggetti con storia pregressa di convulsioni. Pazienti in trattamento concomitante con medicinali anticonvulsivi metabolizzati principalmente nel fegato, quali fenitoina, carbamazepina e fenobarbitale, possono richiedere controlli periodici dei livelli plasmatici. In uno studio di interazione farmacologica, le concentrazioni plasmatiche di carbamazepina sono diminuite

quando la carbamazepina è stata somministrata in associazione a efavirenz (vedere paragrafo 4.5). Bisogna essere prudenti nei pazienti con storia di convulsioni.

#### *Eventi epatici:*

Alcune delle segnalazioni postmarketing di insufficienza epatica si sono verificate in pazienti senza alcuna preesistente malattia epatica né altri fattori di rischio identificabili (vedere paragrafo 4.8). Per i pazienti senza preesistente disfunzione epatica o altri fattori di rischio è necessario prendere in considerazione il monitoraggio degli enzimi epatici.

#### Prolungamento dell'intervallo QTc:

È stato osservato un prolungamento dell'intervallo QTc con l'uso di efavirenz (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Si devono considerare delle alternative a efavirenz quando co-somministrato con un farmaco con un rischio noto di torsione di punta o quando somministrato a pazienti a più alto rischio di Torsione di Punta.

#### *Effetti del cibo:*

La somministrazione di efavirenz con il cibo può aumentare l'esposizione a efavirenz (vedere paragrafo 5.2) e favorire un aumento nella frequenza delle reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di assumere efavirenz a stomaco vuoto, preferibilmente prima di andare a letto.

#### *Sindrome da riattivazione immunitaria:*

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (nota come *Pneumocystis carinii*). Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, quando necessario.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

#### Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale, il peso e i valori di lipidi e glucosio nel sangue possono aumentare. Tali cambiamenti possono in parte essere collegati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, c'è in alcuni casi la prova di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non vi sono prove evidenti che lo colleghino ad un particolare trattamento. Per il monitoraggio dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disordini lipidici dovrebbero essere gestiti come appropriato clinicamente.

#### Osteonecrosi:

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

#### Popolazioni speciali:

##### *Epatopatie*

Efavirenz è controindicato in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.3 e 5.2) e non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica moderata perché i dati per determinare se è necessario un aggiustamento della dose sono insufficienti. Dato l'ampio

metabolismo di efavirenz mediato dal citocromo P450 e la limitata esperienza clinica nei pazienti con malattie epatiche croniche, si dovrà adottare cautela nella somministrazione di efavirenz a pazienti con compromissione epatica di grado lieve. I pazienti vanno controllati accuratamente per quanto riguarda le reazioni avverse legate al dosaggio, e specialmente i sintomi a carico del sistema nervoso. Si dovranno eseguire esami di laboratorio a intervalli regolari per valutare le malattie epatiche (vedere paragrafo 4.2).

La sicurezza e l'efficacia di efavirenz nei pazienti con significative patologie epatiche di base non sono state dimostrate. Il rischio di reazioni avverse gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato è aumentato nei pazienti con epatite cronica B o C trattati con terapia antiretrovirale di combinazione. Pazienti con disfunzione epatica pre-esistente compresa un'epatite cronica attiva mostrano una frequenza più elevata di anomalie della funzione epatica in corso di terapia antiretrovirale di combinazione e devono essere controllati in accordo alla pratica clinica corrente. In caso di evidenza di un peggioramento della malattia epatica o una persistente elevazione delle transaminasi sieriche maggiore di 5 volte i limiti superiori della norma, occorre valutare il beneficio del proseguimento della terapia con efavirenz alla luce del rischio potenziale di una tossicità epatica significativa. In questi pazienti, occorre considerare la sospensione o l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti trattati con altri medicinali associati a tossicità epatica, è inoltre raccomandato il controllo degli enzimi epatici. In caso di terapia antivirale concomitante per epatite B o C, fare anche riferimento alle informazioni specifiche per queste specialità medicinali in caso contenute nelle schede tecniche dei relativi medicinali.

#### *Danno renale:*

Non si è studiata la farmacocinetica di efavirenz nei pazienti con insufficienza renale, ma poiché meno dell'1% di ciascuna dose di efavirenz viene escreto inalterato con l'urina, la funzionalità renale ridotta dovrebbe avere un minimo effetto sulla sua eliminazione (vedere paragrafo 4.2). Non si ha esperienza nei pazienti con insufficienza renale grave, e di conseguenza si raccomanda un attento monitoraggio del fattore sicurezza in questa popolazione.

#### *Pazienti anziani:*

Negli studi clinici non si è valutato un numero sufficiente di pazienti anziani per poter stabilire se essi rispondono in modo diverso dai più giovani.

#### Popolazione pediatrica:

Efavirenz non è stato valutato nei bambini al di sotto dei 3 mesi di età o con peso corporeo inferiore a 3,5 kg. Perciò, efavirenz non deve essere somministrato ai bambini al di sotto dei 3 mesi di età. Efavirenz non è adatto per i bambini di peso inferiore a 40 kg.

I casi di eruzione cutanea riportati nei bambini trattati con efavirenz sono stati 59 su 182 (32%), sei dei quali gravi. Prima di iniziare la terapia pediatrica con efavirenz si dovrà prendere in considerazione la profilassi con opportuni antistaminici.

#### Lattosio:

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Efavirenz è un induttore in vivo del CYP3A4, CYP2B6 e UGT1A1. Composti, substrati, di questi enzimi, possono avere concentrazioni plasmatiche diminuite quando somministrati in associazione con efavirenz.

*In vitro* efavirenz è anche un inibitore di CYP3A4. In teoria, efavirenz potrebbe inizialmente aumentare l'esposizione ai substrati del CYP3A4 pertanto è necessaria la cautela nell'uso dei substrati CYP3A4 con ristretto indice terapeutico (vedere paragrafo 4.3). Efavirenz può essere un

induttore di CYP2C19 e CYP2C9; tuttavia, l'inibizione è stata osservata anche in vitro e l'effetto netto della co-somministrazione con substrati di tali enzimi non è chiaro (vedere paragrafo 5.2).

L'esposizione a efavirenz può essere aumentata somministrandolo in associazione con medicinali (ad esempio ritonavir) o alimenti (come per esempio il succo di pompelmo) che inibiscono l'attività del CYP3A4 o CYP2B6.

Sostanze o preparazioni erboristiche (ad esempio estratti di *Ginko biloba* ed Erba di San Giovanni) che inducono questi enzimi possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di efavirenz. L'uso concomitante di Erba di San Giovanni è controindicato (vedere paragrafo 4.3). L'uso concomitante di estratti di *Ginko biloba* non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

#### Farmaci che prolungano il QT

Efavirenz è controindicato con l'uso concomitante di farmaci (che possono causare un prolungamento dell'intervallo QTc e torsioni di punta) come: antiaritmici di classe IA e III, neurolettici e agenti antidepressivi, alcuni antibiotici compresi alcuni agenti delle seguenti classi: macrolidi, fluorochinoloni, imidazolo, e agenti antimicotici triazolici, alcuni antistaminici non sedativi (terfenadina, astemizolo), cisapride, flecainide, alcuni antimalarici e metadone (vedere paragrafo 4.3)

#### Popolazione pediatrica

Sono stati condotti studi di interazione solo su pazienti adulti.

#### Controindicazioni per l'uso in associazione

Efavirenz non deve essere somministrato in associazione con terfenadina, astemizolo, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil o gli alcaloidi dell'ergot (per esempio l'ergotamina, la diidroergotamina, l'ergonovina e la metilergonovina), in quanto l'inibizione del loro metabolismo può portare ad eventi gravi che mettono in pericolo la vita del paziente (vedere paragrafo 4.3).

#### Elbasvir / grazoprevir

La co-somministrazione di efavirenz con elbasvir/grazoprevir è controindicata perché può portare alla perdita della risposta virologica a elbasvir / grazoprevir. Questa perdita è dovuta a significative riduzioni delle concentrazioni plasmatiche di elbasvir e grazoprevir causate dall'induzione di CYP3A4 (vedere la sezione 4.3).

#### Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*):

La somministrazione combinata di efavirenz ed Erba di San Giovanni o preparazioni fitoterapiche contenenti Erba di San Giovanni è controindicata. I livelli plasmatici di efavirenz possono essere ridotti dall'uso concomitante dell'erba di S. Giovanni a causa dell'induzione di enzimi che metabolizzano il medicinale e/o di proteine di trasporto da parte dell'erba di S. Giovanni. Se un paziente sta già assumendo erba di S. Giovanni deve interromperne l'assunzione, controllare la carica virale e se possibile i livelli di efavirenz. I livelli di efavirenz possono aumentare quando si interrompe l'assunzione dell'erba di S. Giovanni e può essere necessario un aggiustamento della dose di efavirenz. L'effetto induttore dell'erba di S. Giovanni può persistere per almeno due settimane dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.3).

#### Altre interazioni

Le interazioni tra efavirenz e gli inibitori delle proteasi, altri agenti retrovirali non inibitori delle proteasi ed altri medicinali non antiretrovirali sono elencate nella Tabella 2 che segue (l'incremento è indicato con “↑”, la diminuzione con “↓”, nessuna variazione con “↔”, e una volta ogni 8 o 12 ore con “q8h” o “q12h”). Se disponibili, gli intervalli di confidenza 90% o 95% sono riportati in parentesi. Gli studi, se non altrimenti segnalato, sono stati condotti su soggetti sani.

**Tabella 1: Interazioni tra efavirenz ed altri medicinali negli adulti**

<i>Medicinali valutati per</i>	<i>Effetti sui livelli di farmaco</i>	<i>Raccomandazioni per la</i>
--------------------------------	---------------------------------------	-------------------------------

<i>area terapeutica (dose)</i>	<i>Variazione percentuale media di AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> con intervallo di confidenza, se disponibile<sup>a</sup> (meccanismo)</i>	<i>co-somministrazione con efavirenz</i>
<b>ANTINFETTIVI</b>		
<b>Antivirali HIV</b>		
<b>Inibitori delle Proteasi (PI)</b>		
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg una volta al giorno/100 mg una volta al giorno/600 mg una volta al giorno, tutti somministrati con cibo)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (da ↓9% a ↑10%) C <sub>max</sub> : ↑17%* (da ↑8% a ↑27%) C <sub>min</sub> : ↓42%* (da ↓31% a ↓51%)	La co-somministrazione di efavirenz con atazanavir/ritonavir non è raccomandata. Se è richiesta la co-somministrazione di atazanavir con un NNRTI, si può considerare, sotto attento controllo clinico, un aumento del dosaggio di atazanavir e ritonavir, rispettivamente a 400 mg e 200 mg, in combinazione con efavirenz.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg una volta al giorno/200 mg una volta al giorno/600 mg una volta al giorno, tutti somministrati con cibo).	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (da ↓10% a ↑26%) C <sub>max</sub> : ↔*/** (da ↓5% a ↑26%) C <sub>min</sub> : ↑12%*/** (da ↓16% a ↑49%) (induzione del CYP3A4). * Quando comparato ad atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg somministrati di sera, una volta al giorno, senza efavirenz. Questa diminuzione della C <sub>min</sub> di atazanavir può contrastare negativamente l'efficacia di atazanavir. ** sulla base di confronti storici	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg due volte al giorno*/100 mg due volte al giorno/600 mg una volta al giorno) * più basso della dose raccomandata.  * più basso della dose raccomandata: sono attesi risultati simili con dosi raccomandate.	Darunavir: AUC: ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 31% C <sub>max</sub> : ↓ 15% (induzione del CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C <sub>min</sub> : ↑ 17% C <sub>max</sub> : ↑ 15% (inibizione del CYP3A4)	La combinazione di Efavirenz con darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno può determinare una C <sub>min</sub> sub ottimale di darunavir. Se Efavirenz deve essere usato in combinazione con darunavir/ritonavir, deve essere utilizzato il regime darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno. Questa combinazione deve essere usata con cautela. Vedere anche la sezione sottostante su ritonavir.
Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg due volte al giorno/100 mg	Nessuna interazione farmacocinetica clinicamente	Per nessuno di questi medicinali è necessario un aggiustamento

due volte al giorno/600 mg una volta al giorno)	significativa. Non sono stati condotti studi di interazione.	della dose. Vedere anche la sezione sottostante su ritonavir.
Fosamprenavir/Nelfinavir/Efavirenz	Non sono stati condotti studi di interazione.	Per nessuno di questi medicinali è necessario un aggiustamento della dose.
Fosamprenavir/Saquinavir/Efavirenz	Non sono stati condotti studi di interazione	Non raccomandata, in quanto si prevede possa essere significativamente diminuita l'esposizione ad ambedue gli Inibitori delle Proteasi.
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg una volta al giorno)	Indinavir: AUC: ↓ 31% (da ↓ 8 a ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40% Una riduzione simile nell'esposizione di indinavir è stata osservata quando indinavir 1000 mg q8h è stato somministrato con efavirenz 600 mg al giorno. (induzione del CYP3A4) Efavirenz: Nessuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa.	Mentre non è stato stabilito il significato clinico di concentrazioni ridotte di indinavir, quando si sceglie un regime contenente sia efavirenz che indinavir, bisogna considerare le forti interazioni farmacocinetiche osservate.  Non è necessario alcun aggiustamento nella dose di efavirenz quando somministrato con indinavir o indinavir/ritonavir.
Indinavir/ritonavir/Efavirenz (800 mg due volte al giorno/100 mg due volte al giorno/600 mg una volta al giorno).	Indinavir: AUC: ↓ 25% (da ↓ 16 a ↓ 32) <sup>b</sup> C <sub>max</sub> : ↓ 17% (da ↓ 6 a ↓ 26) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> : ↓ 50% (da ↓ 40 a ↓ 59) <sup>b</sup> Efavirenz: Nessuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa. La media geometrica della C <sub>min</sub> di indinavir (0,33 mg/l), quando somministrato con ritonavir ed efavirenz, è stata più alta della media storica della C <sub>min</sub> (0,15 mg/l) dell'indinavir somministrato da solo al dosaggio di 800 mg q8h. Nei pazienti infetti dal virus dell'HIV-1 (n = 6), la farmacocinetica di indinavir ed efavirenz generalmente è stata paragonabile a quella dei dati relativi ai volontari non infetti.	Vedere più avanti la sezione relativa a ritonavir.
Lopinavir/ritonavir capsule molli o soluzione orale/Efavirenz  Lopinavir/ritonavir compresse/Efavirenz	Sostanziale diminuzione dell'esposizione di lopinavir.  Concentrazioni di lopinavir:	Con efavirenz, considerare un aumento del 33% del dosaggio di lopinavir/ritonavir capsule molli o soluzione orale (4

<p>(400/100 mg due volte al giorno/600 mg una volta al giorno) (500/125 mg due volte al giorno/600 mg una volta al giorno)</p>	<p>↓ 30-40 Concentrazioni di lopinavir: simili a lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno senza efavirenz.</p>	<p>capsule/~6,5 ml due volte al giorno piuttosto che 3 capsule/5 ml due volte al giorno). Bisogna prestare attenzione perché questo aggiustamento della dose, per alcuni pazienti, potrebbe essere insufficiente. La dose di lopinavir/ritonavir compresse deve essere aumentata a 500/125 mg due volte al giorno quando co-somministrata con efavirenz 600 mg una volta al giorno. Vedere più avanti la sezione relativa a ritonavir.</p>
<p>Nelfinavir/efavirenz (750 mg q8h/600 mg una volta al giorno)</p>	<p>Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (da ↑ 8 a ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↑ 21% (da ↑ 10 a ↑ 33) Generalmente, la combinazione è stata ben tollerata.</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio per ambedue i medicinali.</p>
<p>Ritonavir/efavirenz (500 mg due volte al giorno/600 mg una volta al giorno).</p>	<p>Ritonavir: Mattino AUC: ↑ 18% (da ↑ 6 a ↑ 33) Sera AUC: ↔ Mattino C<sub>max</sub>: ↑ 24% (da ↑ 12 a ↑ 38) Sera C<sub>max</sub>: ↔ Mattino C<sub>min</sub>: ↑ 42% (da ↑ 9 a ↑ 86)<sup>b</sup> Sera C<sub>min</sub>: ↑ 24% (da ↑ 3 a ↑ 50)<sup>b</sup> Efavirenz: AUC: ↑ 21% (da ↑ 10 a ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↑ 14% (da ↑ 4 a ↑ 26) C<sub>min</sub>: ↑ 25% (da ↑ 7 a ↑ 46)<sup>b</sup> (inibizione del metabolismo ossidativo CYP-mediato) Quando efavirenz è stato somministrato con ritonavir 500 mg o 600 mg due volte al giorno, l'associazione non è stata ben tollerata (per esempio si sono verificati: capogiro, nausea, parestesia e aumento dei livelli degli enzimi epatici). Non sono disponibili dati sufficienti sulla tollerabilità di efavirenz in combinazione con bassi dosaggi di ritonavir (100 mg, una o due volte al giorno).</p>	<p>Quando efavirenz è utilizzato con bassi dosaggi di ritonavir, si deve considerare la possibilità di un incremento dell'incidenza di effetti indesiderati associati ad efavirenz, dovuto alla possibile interazione farmacodinamica.</p>
<p>Saquinavir/ritonavir/Efavirenz</p>	<p>Non sono stati condotti studi</p>	<p>Non sono disponibili dati per</p>

	di interazione.	raccomandare un dosaggio. Vedere più avanti la sezione relativa al ritonavir. Non è raccomandato l'uso di efavirenz in combinazione con saquinavir come unico Inibitore delle Proteasi
<b>CCR5 antagonisti</b>		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg due volte al giorno/600 mg una volta al giorno)	Maraviroc: AUC <sub>12</sub> : ↓ 45% (↓ 38 to ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37 to ↓ 62) Concentrazioni di efavirenz non misurate, non sono previsti effetti.	Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del medicinale contenente maraviroc
<b>Inibitori dell'integrasi</b>		
Raltegravir/efavirenz (400 mg in somministrazione unica)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C <sub>12</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (induzione dell'UGT1A1)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per raltegravir.
<b>NRTI e NNRTI</b>		
NRTIs/efavirenz	Non sono stati effettuati studi specifici sulle interazioni tra efavirenz e altri NRTI oltre a lamivudina, zidovudina e tenofovir disoproxil fumarato. Non si prevedono interazioni clinicamente rilevanti perchè gli NRTI sono metabolizzati per via diversa da quella di efavirenz ed è improbabile che competano per gli stessi enzimi metabolici e per le stesse vie di eliminazione.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per ambedue i medicinali.
NNRTIs/efavirenz	Non sono stati effettuati studi di interazione.	Dal momento che l'uso di due NNRTI non ha dato benefici in termini di efficacia e sicurezza, la co-somministrazione di efavirenz e di un altro NNRTI non è raccomandata.
<b>Antivirali per epatite C</b>		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg 3 volte al giorno/600 mg una volta al giorno)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C <sub>max</sub> : ↔ 8% C <sub>min</sub> : ↓ 44%  Efavirenz:	Le concentrazioni plasmatiche minime di boceprevir sono risultate ridotte quando somministrato con efavirenz. L'esito clinico di questa riduzione osservata delle

	<p>AUC: ↔ 20%</p> <p>Cmax: ↔ 11%</p> <p>(induzione di CYP3A - effetto su boceprevir)</p> <p>*0-8 ore</p> <p>Nessun effetto (↔) equivale a una riduzione della stima del rapporto medio di ≤20% o un aumento della stima del rapporto medio di ≤25%</p>	<p>concentrazioni minime di boceprevir non è stato valutato direttamente.</p>
<p>Telaprevir/Efavirenz</p> <p>(1,125 mg q8h/600 mg una volta al giorno)</p>	<p>Telaprevir (relativo a 750 mg q8h):</p> <p>AUC: ↓ 18% (da ↓ 8 a ↓ 27)</p> <p>Cmax: ↓ 14% (da ↓ 3 a ↓ 24)</p> <p>Cmin: ↓ 25% (da ↓ 14 a ↓ 34)%</p> <p>Efavirenz:</p> <p>AUC: ↓ 18% (da ↓ 10 a ↓ 26)</p> <p>Cmax: ↓ 24% (da ↓ 15 a ↓ 32)</p> <p>Cmin: ↓ 10% (da ↑ 1 a ↓ 19)%</p> <p>(induzione di CYP3A da parte di efavirenz)</p>	<p>Se efavirenz e telaprevir sono co-somministrati, telaprevir deve essere usato alla dose di 1,125 mg ogni 8 ore.</p>
<p>Simeprevir/Efavirenz</p> <p>(150 mg 1 volta al giorno/ 600 mg 1 volta al giorno)</p>	<p>Simeprevir:</p> <p>AUC: ↓71% (da ↓67 a ↓74)</p> <p>Cmax: ↓51% (da ↓46 a ↓56)</p> <p>Cmin: ↓91% (da ↓88 a ↓92)</p> <p>Efavirenz:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>Cmax: ↔</p> <p>Cmin: ↔</p> <p>Nessun effetto (↔) equivale a una riduzione della stima del rapporto medio di ≤20% o un aumento della stima del rapporto medio di ≤25% (CYP3A4 induzione enzimatica)</p>	<p>Le concentrazioni plasmatiche di simeprevir sono risultate significativamente ridotte dalla concomitante somministrazione di simeprevir con efavirenz, a seguito dell'induzione di CYP3A da parte di efavirenz, da questo potrebbe risultare una perdita dell'effetto terapeutico di simeprevir.</p> <p>La co-somministrazione di simeprevir con efavirenz non è raccomandata.</p>
<p>Sofosbuvir/velpatasvir</p>	<p>↔ Sofosbuvir</p> <p>↓ Velpatasvir</p> <p>↔ Efavirenz</p>	<p>La co-somministrazione di sofosbuvir/velpatasvir con efavirenz comporta una riduzione (circa il 50%) dell'esposizione sistemica a velpatasvir. Il meccanismo dell'effetto su velpatasvir è l'induzione di CYP3A e CYP2B6 da parte di efavirenz. La co-somministrazione di sofosbuvir/velpatasvir con efavirenz non è raccomandata. Fare riferimento alle informazioni sulla prescrizione per sofosbuvir/velpatasvir per</p>

		ulteriori informazioni.
Velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir	↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir	La co-somministrazione di velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir con efavirenz non è raccomandata, poiché potrebbe ridurre le concentrazioni di velpatasvir e voxilaprevir. Fare riferimento alle informazioni sulla prescrizione di velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir
Inibitori della proteasi: Elbasvir/grazoprevir	↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir ↔ Efavirenz	La co-somministrazione di efavirenz con elbasvir / grazoprevir è controindicata perché può portare alla perdita della risposta virologica a elbasvir / grazoprevir. Questa perdita è dovuta a significative riduzioni delle concentrazioni plasmatiche di elbasvir e grazoprevir causate dall'induzione di CYP3A4. Fare riferimento alle informazioni sulla prescrizione di elbasvir/grazoprevir per ulteriori informazioni.
Glecaprevir/pibrentasvir	↓ Glecaprevir ↓ Pibrentasvir	La co-somministrazione di glecaprevir / pibrentasvir con efavirenz può ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche di glecaprevir e pibrentasvir, con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico. La co-somministrazione di glecaprevir/pibrentasvir con efavirenz non è raccomandata. Fare riferimento alle informazioni sulla prescrizione di glecaprevir / pibrentasvir per ulteriori informazioni.
<b>Antibiotici</b>		
Azitromicina/Efavirenz (600 mg in dose singola/400 mg una volta al giorno)	Nessuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per ambedue i medicinali.
Claritromicina/Efavirenz (500 mg q12h/400 mg una volta al giorno)	Claritromicina: AUC: ↓ 39% (da ↓ 30 a ↓ 46) Cmax: ↓ 26% (da ↓ 15 a ↓ 35)  Claritromicina 14 idrossimetabolita: AUC: ↑ 34% (da ↑ 18 a ↑ 53) Cmax: ↑ 49% (da ↑ 32 a ↑ 69)	La rilevanza clinica di tali cambiamenti nei livelli plasmatici di claritromicina non è nota. Possono essere presi in considerazione medicinali alternativi alla claritromicina (per es.: azitromicina). Non è necessaria una modifica della

	Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (da ↑ 3 a ↑ 19) (induzione del CYP3A4) Sviluppo di eruzione cutanea nel 46% di volontari non infetti che hanno ricevuto efavirenz e claritromicina.	dose di efavirenz.
Altri antibiotici macrolidi (per es.: eritromicina) /efavirenz	Non sono stati effettuati studi di interazione.	Non sono disponibili dati per suggerire un dosaggio.
<b>Antimicobatterici</b>		
Rifabutina/Efavirenz (300 mg una volta al giorno/600 mg una volta al giorno)	Rifabutina: AUC: ↓ 38% (da ↓ 28 a ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32% (da ↓ 15 a ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45% (da ↓ 31 a ↓ 56)  Efavirenz AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12% (da ↓ 24 a ↑ 1) (induzione del CYP3A4)	Il dosaggio giornaliero di rifabutina deve essere incrementato del 50% quando somministrata con efavirenz. Considerare il raddoppio del dosaggio di rifabutina nei regimi in cui rifabutina è somministrata 2 o 3 volte a settimana in combinazione con efavirenz.  L'effetto clinico di questo aggiustamento del dosaggio non è stato valutato adeguatamente. Nell'aggiustamento del dosaggio devono essere considerati la tollerabilità individuale e la risposta virologica (vedere paragrafo 5.2).
Rifampicina/Efavirenz (600 mg una volta al giorno/600 mg una volta al giorno)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (da ↓ 15 a ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (da ↓ 11 a ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (da ↓ 15 a ↓ 46) (induzione del CYP3A4 e del CYP2B6)	Quando somministrato in associazione con rifampicina a pazienti di peso uguale o superiore a 50 kg, la dose giornaliera di efavirenz, incrementata a 800 mg può dare un'esposizione simile ad una dose giornaliera di 600 mg quando somministrato senza rifampicina. L'effetto clinico di tale aggiustamento del dosaggio non è stato adeguatamente valutato. Nell'aggiustare il dosaggio bisogna considerare la tollerabilità individuale e la risposta virologica (vedere paragrafo "5.2"). Non è necessario un aggiustamento della dose per la rifampicina
<b>Antifungini</b>		
Itraconazolo/efavirenz (200 mg	Itraconazolo:	Poiché non può essere

q12h/600 mg una volta al giorno)	<p>AUC: ↓ 39% (da ↓ 21 a ↓ 53)  Cmax: ↓ 37% (da ↓ 20 a ↓ 51)  Cmin: ↓ 44% (da ↓ 27 a ↓ 58)  (diminuzione delle concentrazioni di itraconazolo: induzione del CYP3A4)</p> <p>Idrossitraconazolo:  AUC: ↓ 37% (da ↓ 14 a ↓ 55)  Cmax: ↓ 35% (da ↓ 12 a ↓ 52)  Cmin: ↓ 43% (da ↓ 18 a ↓ 60)</p> <p>Efavirenz:  Nessun cambiamento farmacocinetico rilevante.</p>	raccomandato alcun dosaggio si deve considerare un trattamento antifungino alternativo.
Posaconazolo/Efavirenz (--/400 mg una volta al giorno)	<p>Posaconazolo:  AUC: ↓ 50%  Cmax: ↓ 45%  (induzione dell'UDP-G)</p>	L'uso concomitante di posaconazolo ed efavirenz deve essere evitato a meno che il beneficio del paziente non superi il rischio.
Voriconazolo/Efavirenz (200 mg due volte al giorno/400 mg una volta al giorno)	<p>Voriconazolo:  AUC: ↓ 77%  Cmax: ↓ 61%</p> <p>Efavirenz:  AUC: ↑ 44%  Cmax: ↑ 38%</p>	Quando efavirenz è co-somministrato con voriconazolo, la dose di mantenimento di voriconazolo deve essere incrementata a 400 mg due volte al giorno e la dose di efavirenz deve essere ridotta del 50%, cioè a 300 mg una volta al giorno. Quando il trattamento con voriconazolo è interrotto, deve essere ripristinata la dose di efavirenz.
Voriconazolo/Efavirenz (400 mg due volte al giorno/300 mg una volta al giorno)	<p>Voriconazolo:  AUC: ↓ 7% (da ↓ 23 a ↑ 13) *  Cmax: ↑ 23% (da ↓ 1 a ↑ 53) *</p> <p>Efavirenz:  AUC: ↑ 17% (da ↑ 6 a ↑ 29)  **  Cmax: ↔**  *paragonato a 200 mg due volte al giorno da solo  ** paragonato a 600 mg una volta al giorno da solo  (inibizione competitiva del metabolismo ossidativo)</p>	
Fluconazolo/Efavirenz (200 mg una volta al giorno/400 mg una volta al giorno)	Nessuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per ambedue i medicinali.
Ketoconazolo e altri antifungini imidazolici	Non sono stati effettuati studi di interazione.	Non sono disponibili dati per suggerire un dosaggio.
<b>Antimalarici</b>		
Artemetere/lumefantrina/ Efavirenz	Artemetere: AUC: ↓ 51%	Poiché la riduzione delle concentrazioni di artemetere,

(comprese da 20/120 mg, 6 dosi da 4 compresse ciascuna per 3 giorni/600 mg una volta al giorno)	<p>Cmax: ↓ 21%</p> <p>Diidroartemisinina: AUC: ↓ 46% Cmax: ↓ 38%</p> <p>Lumefantrina: AUC: ↓ 21% Cmax: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↓ 17% Cmax: ↔ (induzione del CYP3A4)</p>	diidroartemisinina o lumefantrina può provocare una riduzione dell'efficacia antimalarica, si raccomanda cautela quando efavirenz e le compresse di artemetere/lumefantrina sono co-somministrati.
Atovaquone e proguanil idrocloruro/Efavirenz (250/100 mg dose singola/600 mg una volta al giorno)	<p>Atovaquone: AUC: ↓ 75% (↓ 62 a ↓ 84) Cmax: ↓ 44% (↓ 20 a ↓ 61)</p> <p>Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 a ↓ 65) Cmax: ↔</p>	La co-somministrazione di atovaquone/proguanil con efavirenz deve essere evitata quando possibile.
<b>ANTIACIDI</b>		
Antiacidi a base di alluminio idrossido-magnesio idrossido-simeticone/efavirenz (30 ml in dose singola/400 mg in dose singola) Famotidina/efavirenz (40 mg in dose singola/400 mg in dose singola)	Né gli antiacidi a base di idrossido di alluminio/magnesio né famotidina hanno alterato l'assorbimento di efavirenz.	Si ritiene che la co-somministrazione di efavirenz con medicinali che variano il pH gastrico non influisca sull'assorbimento di efavirenz.
<b>ANSIOLITICI</b>		
Lorazepam/efavirenz (2 mg in dose singola/600 mg una volta al giorno)	<p>Lorazepam: AUC: ↑ 7% (da ↑ 1 a ↑ 14) C<sub>max</sub>: ↑ 16% (da ↑ 2 a ↑ 32)</p> <p>Questi cambiamenti non sono considerati clinicamente rilevanti.</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per ambedue i medicinali.
<b>ANTICOAGULANTI</b>		
Warfarin/efavirenz Acenocumarolo/Efavirenz	Non sono stati effettuati studi di interazione. Le concentrazioni plasmatiche e gli effetti del warfarin sono potenzialmente aumentati o abbassati da efavirenz.	Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio delwarfarin.
<b>ANTICONVULSIVI</b>		
Carbamazepina/efavirenz (400 mg una volta al giorno/600 mg una volta al giorno)	<p>Carbamazepina: AUC: ↓ 27% (da ↓ 20 a ↓ 33) Cmax: ↓ 20% (da ↓ 15 a ↓ 24) Cmin: ↓ 35% (da ↓ 24 a ↓ 44)</p> <p>Efavirenz:</p>	Non si può raccomandare un dosaggio. Si deve prendere in considerazione il trattamento con un altro anticonvulsivo. I livelli plasmatici di

	<p>AUC: ↓ 36% (da ↓ 32 a ↓ 40)  Cmax: ↓ 21% (da ↓ 15 a ↓ 26)  Cmin: ↓ 47% (da ↓ 41 a ↓ 53)  (diminuzione delle concentrazioni di carbamazepina: induzione del CYP3A4; diminuzione delle concentrazioni di efavirenz: induzione del CYP3A4 e del CYP2B6)  L'AUC, la C max e la C min allo steady state dell'epossido, metabolita attivo della carbamazepina sono rimasti invariati. La co-somministrazione di dosaggi più alti di efavirenz o carbamazepina non è stata studiata.</p>	<p>carbamazepine devono essere monitorati periodicamente.</p>
<p>Fenitoina, fenobarbital ed altri anticonvulsivi che sono substrati degli isoenzimi CYP450</p>	<p>Non sono stati effettuati studi di interazione. Quando efavirenz viene somministrato con fenitoina, fenobarbital ed altri anticonvulsivi che sono substrati degli isoenzimi CYP450 è possibile che si verifichi una riduzione o un incremento delle concentrazioni plasmatiche di ciascun agente.</p>	<p>Quando efavirenz è co-somministrato con un anticonvulsivo che è un substrato degli isoenzimi CYP450, si devono effettuare controlli periodici dei livelli plasmatici dell'anticonvulsivo.</p>
<p>Acido valproico/efavirenz (250 mg due volte al giorno/600 mg una volta al giorno)</p>	<p>Nessun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di efavirenz. I pochi dati a disposizione suggeriscono che non c'è un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica dell'acido valproico</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose di efavirenz. I pazienti devono essere monitorati per convulsioni.</p>
<p>Vigabatrin/efavirenz  Gabapentin/efavirenz</p>	<p>Non sono stati effettuati studi di interazione. Non si aspettano interazioni clinicamente significative dal momento che vigabatrin e gabapentin sono eliminati immutati esclusivamente nelle urine ed è improbabile che competano con gli stessi enzimi metabolici e le stesse vie di eliminazione di efavirenz.</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose per tutti questi medicinali.</p>
<p><b>ANTIDEPRESSIVI</b></p>		

<b><i>Inibitori selettivi del Reuptake della Serotonina (SSRI)</i></b>		
Sertralina/efavirenz (50 mg una volta al giorno/600 mg una volta al giorno)	<p>Sertralina: AUC: ↓ 39% (da ↓ 27 a ↓ 50) C<sub>max</sub>: ↓ 29% (da ↓ 15 a ↓ 40) C<sub>min</sub>: ↓ 46% (da ↓ 31 a ↓ 58)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 11% (da ↑ 6 a ↑ 16) C<sub>min</sub>: ↔ (induzione del CYP3A4)</p>	Gli incrementi di dosaggio della sertralina devono essere stabiliti in base alla risposta clinica. Non è necessario un aggiustamento del dosaggio di efavirenz.
Paroxetina/efavirenz (20 mg una volta al giorno/600 mg una volta al giorno)	Nessuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante.	Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio per ambedue i medicinali.
Fluoxetina/efavirenz	Non sono stati effettuati studi di interazione. Dato che la fluoxetina condivide il profilo metabolico della paroxetina, cioè un forte effetto inibitorio del CYP2D6, ci si aspetta la medesima assenza di interazione anche per la fluoxetina.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per ambedue i medicinali.
<b><i>INIBITORI DELLA RICAPTAZIONE DELLA NORADRENALINA E DELLA DOPAMINA</i></b>		
Bupropione/Efavirenz [150 mg dose singola (rilascio controllato) /600 mg una volta al giorno]	<p>Bupropione: AUC: ↓ 55% (↓ 48 a ↓ 62) C<sub>max</sub>: ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 47)</p> <p>Idrossibupropione: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 50% (↑ 20 a ↑ 80) (induzione del CYP2B6)</p>	L'aumento del dosaggio di bupropione deve essere effettuato in base alla risposta clinica, senza eccedere il dosaggio massimo raccomandato di bupropione. Non è necessario aggiustamento della dose per efavirenz.
<b><i>ANTISTAMINICI</i></b>		
Cetirizina/efavirenz (10 mg in dose singola/600 mg una volta al giorno)	<p>Cetirizina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24% (da ↓ 18 a ↓ 30) Questi cambiamenti non sono considerati clinicamente significativi.</p> <p>Efavirenz: Nessuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante.</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per ambedue i medicinali.
<b><i>CARDIOVASCOLARI</i></b>		
<b><i>Calcio-antagonisti</i></b>		
Diltiazem/efavirenz (240 mg una	Diltiazem:	L'aggiustamento posologico del

<p>volta al giorno/600 mg una volta al giorno)</p>	<p>AUC: ↓ 69% (da ↓ 55 a ↓ 79)  Cmax: ↓ 60% (da ↓ 50 a ↓ 68)  Cmin: ↓ 63% (da ↓ 44 a ↓ 75)</p> <p>Desacetil diltiazem:  AUC: ↓ 75% (da ↓ 59 a ↓ 84)  Cmax: ↓ 64% (da ↓ 57 a ↓ 69)  Cmin: ↓ 62% (da ↓ 44 a ↓ 75)</p> <p>N-monodesmetil diltiazem:  AUC: ↓ 37% (da ↓ 17 a ↓ 52)  Cmax: ↓ 28% (da ↓ 7 a ↓ 44)  Cmin: ↓ 37% (da ↓ 17 a ↓ 52)</p> <p>Efavirenz:  AUC: ↑ 11% (da ↑ 5 a ↑ 18)  Cmax: ↑ 16% (da ↑ 6 a ↑ 26)  Cmin: ↑ 13% (da ↑ 1 a ↑ 26)  (induzione del CYP3A4)  L'incremento dei parametri farmacocinetici di efavirenz non è considerato clinicamente rilevante.</p>	<p>diltiazem deve essere effettuato in base alla risposta clinica (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del diltiazem). Non è necessario alcun aggiustamento della dose di efavirenz.</p>
<p>Verapamil, felodipina, nifedipina e nicardipina</p>	<p>Non sono stati effettuati studi di interazione. Quando efavirenz è cosomministrato con un calcio-antagonista che è substrato dell'enzima CYP3A4, è possibile che si verifichi una riduzione delle concentrazioni plasmatiche del calcio-antagonista.</p>	<p>L'aggiustamento posologico del calcio-antagonista deve essere effettuato in base alla risposta clinica (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del calcio antagonista).</p>
<p><b>AGENTI IPOLIPIDEMIZZANTI</b></p>		
<p><b><i>Inibitori dell'HMG Co-A Reduttasi</i></b></p>		
<p>Atorvastatina/efavirenz (10 mg una volta al giorno/600 mg una volta al giorno)</p>	<p>Atorvastatina:  AUC: ↓ 43% (da ↓ 34 a ↓ 50)  C<sub>max</sub>: ↓ 12% (da ↓ 1 a ↓ 26)</p> <p>2-idrossi atorvastatina:  AUC: ↓ 35% (da ↓ 13 a ↓ 40)  C<sub>max</sub>: ↓ 13% (da ↓ 0 a ↓ 23)</p> <p>4-idrossi atorvastatina:  AUC: ↓ 4% (da ↓ 0 a ↓ 31)  C<sub>max</sub>: ↓ 47% (da ↓ 9 a ↓ 51)</p> <p>Inibitori attivi dell'HMG Co-A Reduttasi totali:  AUC: ↓ 34% (da ↓ 21 a ↓ 41)</p>	<p>I livelli di colesterolo devono essere controllati periodicamente. Possono essere richiesti aggiustamenti del dosaggio di atorvastatina (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di atorvastatina). Non è necessario alcun aggiustamento della dose di efavirenz.</p>

	$C_{max}$ : ↓ 20% (da ↓ 2 a ↓ 26)	
Pravastatina/efavirenz (40 mg una volta al giorno/600 mg una volta al giorno)	Pravastatina: AUC: ↓ 40% (da ↓ 26 a ↓ 57) $C_{max}$ : ↓ 18% (da ↓ 59 a ↑ 12)	I livelli di colesterolo devono essere controllati periodicamente. Possono essere richiesti aggiustamenti della dose di pravastatina (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di pravastatina). Non è necessario alcun aggiustamento della dose di efavirenz.
Simvastatina/efavirenz (40 mg una volta al giorno/600 mg una volta al giorno)	Simvastatina: AUC: ↓ 69% (da ↓ 62 a ↓ 73) $C_{max}$ : ↓ 76% (da ↓ 63 a ↓ 79)  Simvastatin acid: AUC: ↓ 58% (da ↓ 39 a ↓ 68) $C_{max}$ : ↓ 51% (da ↓ 32 a ↓ 58) Inibitori attivi dell'HMG Co-A Reduttasi totali: AUC: ↓ 60% (da ↓ 52 a ↓ 68) $C_{max}$ : ↓ 62% (da ↓ 55 a ↓ 78) Inibitori dell'HMG Co-A Reduttasi totali: AUC: ↓ 60% (da ↓ 54 a ↓ 74) $C_{max}$ : ↓ 70% (da ↓ 58 a ↓ 85) (induzione del CYP3A4) La co-somministrazione di efavirenz con atorvastatina, pravastatina, o simvastatina non influenza i valori dell'AUC o della $C_{max}$ di efavirenz.	I livelli di colesterolo devono essere controllati periodicamente. Possono essere richiesti aggiustamenti della dose di simvastatina (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di simvastatina). Non è necessario alcun aggiustamento della dose di efavirenz.
Rosuvastatina/efavirenz	Non sono stati effettuati studi di interazione. Rosuvastatina è ampiamente escreta imm modificata attraverso le feci, quindi non sono previste interazioni con efavirenz.	Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio per entrambi i medicinali.
<b>CONTRACCETTIVI ORMONALI</b>		
Orale: Etinilestradiolo + norgestimate/efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg una volta al giorno/600 mg una volta al giorno)	Etinilestradiolo: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↓ 8% (↑ 14 to ↓ 25)  Norelgestromin (metabolita attivo): AUC: ↓ 64% (↓ 62 to ↓ 67) $C_{max}$ : ↓ 46% (↓ 39 to ↓ 52) $C_{min}$ : ↓ 82% (↓ 79 to ↓ 85)	Si dovranno usare validi contraccettivi meccanici in aggiunta ai contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.6).

	<p>Levonorgestrel (metabolita attivo):  AUC: ↓ 83% (↓ 79 to ↓ 87)  C<sub>max</sub>: ↓ 80% (↓ 77 to ↓ 83)  C<sub>min</sub>: ↓ 86% (↓ 80 to ↓ 90)  (induzione del metabolismo)</p> <p>Efavirenz: nessuna interazione clinicamente significativa. La rilevanza clinica di questi effetti non è nota.</p>	
<p>Iniettabile: Depomedroxiprogesterone acetato (DMPA)/efavirenz (150 mg im DMPA in dose singola)</p>	<p>In uno studio a 3 mesi di interazione farmacologica, non sono state trovate differenze significative nei parametri farmacocinetici dell'MPA tra soggetti che ricevevano una terapia antiretrovirale con efavirenz e soggetti che non ricevevano terapia antiretrovirale. Risultati simili sono stati ottenuti da altri investigatori, sebbene i livelli plasmatici dell'MPA nel secondo studio fossero più variabili. In ambedue gli studi, i livelli plasmatici di progesterone nei soggetti che avevano ricevuto efavirenz e DMPA si sono mostrati bassi, coerentemente con la soppressione dell'ovulazione.</p>	<p>Data la scarsità delle informazioni disponibili, si dovranno usare validi contraccettivi meccanici in aggiunta ai contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.6).</p>
<p>Impianto: Etonogestrel/efavirenz</p>	<p>Si può prevedere una diminuzione dell'esposizione all'etonogestrel (induzione del CYP3A4). Dopo la commercializzazione, occasionalmente sono stati riportati dei fallimenti nella contraccezione con etonogestrel in pazienti che prendevano efavirenz.</p>	<p>Si dovranno usare validi contraccettivi meccanici in aggiunta ai contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.6).</p>
<p><b>IMMUNOSOPPRESSORI</b></p>		
<p>Immunosoppressori metabolizzati dal CYP3A4 (per esempio: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus) /efavirenz</p>	<p>Non sono stati effettuati studi di interazione. È possibile una diminuita esposizione dell'immunosoppressore (induzione del CYP3A4). Non ci si aspetta che tali immunosoppressori abbiano</p>	<p>Possono essere richiesti aggiustamenti del dosaggio dell'immunosoppressore. Quando si inizia o si interrompe il trattamento con efavirenz, si raccomanda un attento controllo delle concentrazioni</p>

	un effetto sull'esposizione di efavirenz.	dell'immunosoppressore per almeno 2 settimane (fino al raggiungimento di concentrazioni stabili).
<b>OPPIOIDI</b>		
Metadone/efavirenz (dose stabile di mantenimento, 35-100 mg una volta al giorno/600 mg una volta al giorno)	Metadone: AUC: ↓ 52% (da ↓ 33 a ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (da ↓ 25 a ↓ 59) (induzione del CYP3A4) In uno studio su tossicodependenti infetti da HIV, la co-somministrazione di efavirenz e metadone ha determinato la riduzione dei livelli plasmatici del metadone e segni di astinenza da oppiacei. La dose di metadone è stata aumentata in media del 22% per alleviare tali sintomi.	I pazienti devono essere controllati per i segni di astinenza e la loro dose di metadone aumentata secondo necessità per alleviarli.
Buprenorfina/naloxone/efavirenz	Buprenorfina: AUC: ↓ 50%  Norbuprenorfina: AUC: ↓ 71%  Efavirenz: Nessuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante.	Nonostante la diminuzione dell'esposizione alla buprenorfina, nessun paziente ha mostrato scomparsa dei sintomi. Può non essere necessario un aggiustamento del dosaggio di buprenorfina o di efavirenz quando cosomministrati.

<sup>a</sup> 90% intervallo di confidenza, salvo diverse indicazioni.

<sup>b</sup> 95% intervallo di confidenza.

#### *Altre interazioni:*

Efavirenz non si lega ai recettori dei cannabinoidi. Sono stati segnalati dei risultati falsi positivi ad alcune metodiche di screening per rilevare la presenza di cannabinoidi nelle urine in soggetti non infetti e infetti da HIV ai quali era stato somministrato efavirenz. In questi casi è raccomandato condurre dei test di conferma con un metodo più specifico come gas cromatografia /spettrometria di massa.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### Donne in età fertile

Vedere sotto e paragrafo 5.3. Efavirenz non deve essere usato durante la gravidanza a meno che la condizione clinica della paziente non richieda questo trattamento.

Donne in età fertile devono eseguire test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con efavirenz.

##### *Contraccezione in uomini e donne:*

Devono essere sempre utilizzati contraccettivi meccanici in associazione con altri metodi (per esempio, contraccettivi orali o altri contraccettivi ormonali, vedere paragrafo 4.5). A causa della prolungata emivita di efavirenz, si raccomanda l'uso di adeguate misure contraccettive nelle 12 settimane successive all'interruzione del trattamento.

#### Gravidanza:

Ci sono stati sette report retrospettivi di casi riferibili a difetti del tubo neurale, incluso il meningocele, tutti in madri esposte a regimi contenenti efavirenz (escluse compresse contenenti qualsiasi combinazione in dose fissa di efavirenz) durante il primo trimestre. Sono stati riportati due casi aggiuntivi (1 prospettico e 1 retrospettivo) che includono eventi compatibili con difetti al tubo neurale con l'uso di compresse di combinazione contenenti dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato. Una relazione causale di tali eventi con l'uso di efavirenz non è stata stabilita, ed il denominatore è sconosciuto. Poiché i difetti del tubo neurale si verificano durante le prime 4 settimane di sviluppo fetale (il momento in cui i tubi neurali si saldano), questo potenziale rischio riguarderebbe donne esposte ad efavirenz durante il primo trimestre di gravidanza.

A partire da luglio 2013, il Registro delle Gravidanze in corso di trattamento con Antiretrovirali (Antiretroviral Pregnancy Registry, APR) ha ricevuto report prospettici di 904 gravidanze con esposizione nel primo trimestre a regimi contenenti efavirenz, che sono risultate in 766 nati vivi. In un bambino è stato riportato un difetto del tubo neurale, e la frequenza e l'andamento degli altri difetti alla nascita sono stati simili a quelli osservati in bambini esposti a regimi non contenenti efavirenz, così come in controlli HIV negativi. L'incidenza di difetti del tubo neurale nella popolazione generale è compresa tra 0,5 - 1 caso per 1000 nati vivi.

Sono state osservate malformazioni in feti di scimmie trattate con efavirenz (vedere paragrafo 5.3).

#### Allattamento:

Efavirenz è escreto nel latte materno. Non ci sono informazioni sufficienti sugli effetti di efavirenz nei neonati/lattanti. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con EFAVIRENZ SANDOZ. Si raccomanda alle madri con infezione da HIV di non allattare i bambini al seno in nessun caso, per evitare di trasmettere loro il virus HIV.

#### Fertilità:

L'effetto di efavirenz sulla fertilità di ratti maschi e femmine è stato valutato solo a dosaggi che hanno raggiunto l'esposizione sistemica al medicinale equivalente o inferiore a quella raggiunta nell'uomo, alle dosi di efavirenz raccomandate. In questi studi, efavirenz non ha compromesso né l'accoppiamento né la fertilità dei ratti maschi o femmine (dosi fino a 100 mg/kg/bid) e non ha interessato né lo sperma né la prole dei ratti maschi trattati (dosi fino a 200 mg/bid). La funzione riproduttiva della prole nata da ratti femmina che hanno assunto efavirenz non è stata influenzata.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Efavirenz può dar luogo a capogiri, ridotta capacità di concentrazione e/o sonnolenza. I pazienti devono essere informati che se si presentano questi sintomi, devono evitare attività potenzialmente pericolose come guidare veicoli e azionare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Sommario del profilo di sicurezza

Efavirenz è stato studiato su oltre 9.000 pazienti. In un sottogruppo di 1.008 pazienti adulti trattati con 600 mg al giorno di efavirenz in associazione con PI e/o NRTI nel corso di studi clinici controllati, le reazioni avverse di almeno moderata gravità riportate più frequentemente in almeno il 5% dei pazienti sono state: eruzione cutanea (11,6%), capogiro (8,5%), nausea (8,0%), cefalea (5,7%) e stanchezza (5,5%). Le principali reazioni avverse collegate alla terapia con efavirenz sono eruzione cutanea e sintomi a carico del sistema nervoso. Solitamente, i sintomi a carico del sistema nervoso si manifestano subito dopo l'inizio della terapia e generalmente si risolvono dopo le prime 2-4 settimane. In pazienti trattati con efavirenz sono stati riportati: reazioni cutanee gravi come la sindrome di Stevens-Johnson ed eritema multiforme; reazioni avverse psichiatriche inclusa depressione grave, morte per suicidio, comportamento simil- psicotico e convulsioni. La

somministrazione di EFAVIRENZ SANDOZ con il cibo può aumentare l'esposizione a efavirenz e favorire un aumento nella frequenza delle reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

Il profilo della sicurezza a lungo termine di trattamenti a base di efavirenz è stato valutato in uno studio clinico controllato (006) dove i pazienti hanno ricevuto efavirenz + zidovudina + lamivudina (n = 412, per una durata media di 180 settimane), efavirenz + indinavir (n = 415, per una durata media di 102 settimane) o indinavir + zidovudina + lamivudina (n = 401, per una durata media di 76 settimane). L'uso a lungo termine di efavirenz in questo studio non è stato associato ad alcun nuovo problema di sicurezza.

#### Elenco tabellare delle reazioni avverse

Di seguito sono elencate le reazioni avverse, di gravità moderata o maggiore, con almeno una possibile relazione al regime di trattamento (secondo l'attribuzione dell'investigatore) riportate in studi clinici con efavirenz al dosaggio raccomandato in terapia di combinazione (n = 1.008). Inoltre, in *italico*, sono elencate le reazioni avverse osservate dopo la commercializzazione associate a regimi di trattamento antiretrovirale contenenti efavirenz. La frequenza è stabilita dalla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ).

<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
non comune	Ipersensibilità
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
comune	<i>ipertrigliceridemia*</i>
non comune	<i>Ipercolesterolemia*</i>
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
comune	<i>sogni anormali, ansia, depressione, insonnia*</i>
non comune	<i>labilità affettiva, aggressività, stato confusionale, euforia, allucinazioni, manie, paranoia, psicosi†, tentativo di suicidio, ideazione suicidaria*, catatonia*</i>
raro	<i>delusione†, nevrosi†, suicidio†*</i>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
comune	<i>disturbi del coordinamento e dell'equilibrio cerebellare†, disturbi dell'attenzione (3,6%), capogiri (8,5%), cefalea (5,7%), sonnolenza (2,0%)*</i>
non comune	<i>agitazione, amnesia, atassia, coordinazione anormale, convulsioni, alterazioni del pensiero, * tremore†</i>
<b>Patologie dell'occhio</b>	
non comune	<i>visione offuscata</i>
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	

non comune	<i>tinnito</i> †, vertigine
<b>Patologie vascolari</b>	
non comune	<i>arrossamento</i> †
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
comune	dolore addominale, diarrea, nausea, vomito
non comune	pancreatite
<b>Patologie epatobiliari</b>	
comune	aumento di aspartato aminotransferasi (AST)*, alanina aminotransferasi (ALT)*, gamma-glutamyltransferasi (GGT)*
non comune	epatite acuta
raro	<i>insufficienza epatica</i> ‡*
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
molto comune	eruzione cutanea (11,6%)*
comune	prurito
non comune	eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson*
raro	<i>dermatite fotoallergica</i> †
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
non comune	ginecomastia
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
comune	affaticamento

\*, †, ‡ Per maggiori dettagli vedere paragrafo *c. Descrizione di reazioni avverse selezionate*.

#### Descrizione di una selezione di eventi avversi

#### Informazioni derivanti dalla sorveglianza post-marketing

† Queste reazioni avverse sono state identificate attraverso la sorveglianza successiva alla commercializzazione; comunque, la frequenza è stata determinata utilizzando i dati di 16 studi clinici (n=3.969).

‡ Queste reazioni avverse sono state identificate attraverso la sorveglianza successiva alla commercializzazione ma non sono state riportate come eventi correlati al medicinale per quanto riguarda i pazienti trattati con efavirenz nei 16 studi clinici. La categoria "raro", relativa alla

frequenza, è stata definita in base a "A Guideline on Summary of product Characteristic (SmPC)" (revisione 2, Settembre 2009) sulla base di un estremo superiore del 95% dell'intervallo di confidenza per 0 eventi dato il numero di pazienti trattati con efavirenz questi studi clinici (n=3.969).

#### *Eruzione cutanea:*

Negli studi clinici, il 26% dei pazienti trattati con 600 mg di efavirenz ha manifestato esantema della cute contro il 17% dei pazienti dei gruppi di controllo. Nel 18% dei pazienti trattati con efavirenz le eruzioni cutanee sono state ritenute correlate al medicinale. Meno dell'1% dei pazienti trattati con efavirenz è stato colpito da eruzione cutanea grave e l'1,7% ha interrotto la terapia in seguito a eruzione cutanea. L'incidenza dell'eritema multiforme o sindrome di Stevens-Johnson è stata dello 0,1% circa.

In genere si tratta di eruzioni cutanee maculopapulari da lievi a moderate che insorgono nelle prime due settimane di terapia con efavirenz. Nella maggior parte dei casi, le eruzioni cutanee si risolvono entro un mese senza interrompere la terapia. Ai pazienti che hanno interrotto la terapia a causa delle eruzioni cutanee, si consiglia di incominciare nuovamente a somministrare efavirenz insieme a opportuni antistaminici e/o corticosteroidi.

È limitata la casistica di pazienti trattati con efavirenz che hanno interrotto altri medicinali antiretrovirali della classe degli NNRTI. Sono stati segnalati casi di eruzione cutanea ricorrente a seguito del passaggio da una terapia con nevirapina a una con efavirenz, principalmente sulla base di dati da studi retrospettivi di coorte pubblicati, range da 13 a 18%, comparabile al tasso osservato in pazienti trattati con efavirenz negli studi clinici (vedere paragrafo 4.4).

#### *Disturbi psichiatrici:*

Nei pazienti trattati con efavirenz sono state riportate gravi reazioni avverse psichiatriche. In studi controllati la frequenza di specifici eventi psichiatrici gravi è stata:

	Regimi contenenti efavirenz (n=1.008)	Regimi di controllo (n=635)
- depressione grave	1,6%	0,6%
- ideazione suicidaria	0,6%	0,3%
- tentativo non fatale di suicidio	0,4%	0%
- comportamento aggressivo	0,4%	0,3%
- reazioni paranoiche	0,4%	0,3%
- reazioni maniacali	0,1%	0%

Pazienti con storia di disturbi psichiatrici appaiono a maggior rischio per queste gravi reazioni avverse psichiatriche con frequenze variabili da 0,3% per reazioni maniacali a 2,0% per grave depressione e progetto di suicidio. Si sono anche avute segnalazioni post-marketing di morte per suicidio, episodi deliranti e comportamento simil-psicotico.

#### *Patologie del sistema nervoso:*

Sintomi quali (ma non esclusivamente) capogiro, insonnia, sonnolenza, difficoltà di concentrazione e anormale attività onirica sono reazioni avverse frequentemente segnalate negli studi clinici controllati. Il 19% (gravi 2%) dei pazienti ha accusato sintomi a carico del sistema nervoso di intensità da moderata a grave contro il 9% (gravi 1%) dei pazienti dei gruppi di controllo. Negli studi clinici il 2% dei pazienti trattati con efavirenz ha interrotto la terapia a causa di tali sintomi.

I sintomi a carico del sistema nervoso insorgono di solito nel primo o nei primi due giorni di terapia e in genere si risolvono dopo le prime 2 - 4 settimane.

In uno studio su volontari non infetti, un sintomo rappresentativo del sistema nervoso centrale ha avuto una mediana del tempo di insorgenza di 1 un'ora dopo la somministrazione ed ha avuto una durata mediana di 3 ore.

I sintomi relativi al sistema nervoso possono manifestarsi più frequentemente quando l'efavirenz viene assunto contemporaneamente al cibo a causa probabilmente degli aumentati livelli plasmatici (vedere paragrafo 5.2). Assumere la dose al momento di coricarsi sembra migliorare la tollerabilità di questi sintomi e perciò lo si può consigliare nelle prime settimane di terapia e nei pazienti che continuano ad accusare questi sintomi (vedere paragrafo 4.2). La riduzione o la suddivisione della dose giornaliera non hanno determinato benefici.

L'analisi dei dati a lungo termine ha mostrato che, dopo 24 settimane di terapia, l'incidenza della comparsa di nuovi sintomi a carico del sistema nervoso tra i pazienti trattati con efavirenz è stata generalmente simile a quella osservata nel braccio di controllo.

#### *Insufficienza epatica:*

Alcune delle segnalazioni postmarketing di insufficienza epatica, inclusi casi di pazienti senza malattie epatiche preesistenti né altri fattori di rischio identificabili, sono stati caratterizzati da decorso fulminante, in alcuni casi fino al trapianto o alla morte.

#### *Sindrome da riattivazione immunitaria:*

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Nei pazienti affetti da HIV con grave immuno-deficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale combinata (CART), può insorgere una reazione infiammatoria e infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

#### *Osteonecrosi:*

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). La frequenza di tali casi è non nota (vedere paragrafo 4.4).

#### *Anomalie nei test di laboratorio:*

Enzimi epatici: aumenti della AST e della ALT superiori a cinque volte i limiti superiori della norma (LSN) sono stati osservati nel 3% dei 1.008 pazienti trattati con 600 mg di efavirenz (5-8% dopo trattamento a lungo termine nello studio 006). Analoghi aumenti sono stati osservati nei pazienti in trattamenti di controllo (5% dopo trattamento a lungo termine). Incrementi della GGT superiori a 5 volte i limiti superiori della norma (LSN), sono stati osservati nel 4% di tutti i pazienti trattati con 600 mg di efavirenz e nel 1,5-2% dei pazienti trattati con il controllo (7% dei pazienti trattati con efavirenz e 3% dei pazienti trattati con il controllo dopo trattamento a lungo termine). Aumenti isolati della GGT nei pazienti in trattamento con efavirenz può riflettere

induzione enzimatica. Nello studio clinico a lungo termine (006), in ciascun braccio di trattamento, l'1% dei pazienti ha interrotto lo studio per disturbi epatici o biliari.

Amilasi: in un sottogruppo di 1.008 pazienti in uno studio clinico, sono stati osservati aumenti asintomatici dei livelli di amilasi sierica superiori a 1,5 volte i limiti superiori della norma nel 10% dei pazienti trattati con efavirenz e nel 6% dei pazienti di controllo. Il significato clinico degli aumenti asintomatici dell'amilasi sierica non è noto.

#### *Parametri metabolici*

Il peso e i livelli di glucosio e dei lipidi nel sangue possono aumentare durante la terapia antiretrovirale (vedere paragrafo 4.4):

#### Popolazione pediatrica

Gli effetti indesiderati nei bambini sono stati generalmente simili a quelli osservati nei pazienti adulti. Nei bambini è stata riportata una maggiore incidenza di eruzione cutanea (59 bambini su 182 (32%) trattati con efavirenz) e spesso è stato di grado più elevato che non negli adulti (eruzione cutanea grave è stata riportata in 6 dei 182 bambini (3.3%). Prima di iniziare la terapia pediatrica con efavirenz si dovrà prendere in considerazione la profilassi con opportuni antistaminici.

#### Altre popolazioni speciali

*Enzimi epatici in pazienti co-infetti da epatite B o C*: nei dati a lungo termine dallo studio 006, 137 pazienti trattati con schemi a base di efavirenz (durata mediana della terapia 68 settimane) e 84 trattati con uno schema terapeutico di controllo (durata mediana del trattamento 56 settimane) erano sieropositivi allo screening per epatite B (positività dell'antigene di superficie) e/o C (positività dell'anticorpo dell'epatite C). Tra i pazienti co-infetti nello studio 006, aumenti delle AST superiori a 5 volte i LSN si sono sviluppati nel 13% dei pazienti trattati con efavirenz e nel 7% di quelli del controllo, mentre aumenti delle ALT superiori a 5 volte i LSN si sono sviluppati nel rispettivamente nel 20% e nel 7% dei pazienti. Tra i pazienti co-infetti, il 3% di quelli trattati con efavirenz ed il 2% di quelli trattati nel braccio di controllo hanno interrotto lo studio a causa di disturbi epatici (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

## **4.9 Sovradosaggio**

Alcuni pazienti che hanno ingerito accidentalmente 600 mg di efavirenz due volte al giorno hanno riportato un aumento dei sintomi a carico del sistema nervoso. Un paziente ha riportato contrazioni muscolari involontarie.

Il trattamento del sovradosaggio di efavirenz consiste in provvedimenti di supporto generali, tra cui il monitoraggio delle manifestazioni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente. Si può somministrare carbone attivo per promuovere l'eliminazione dell'efavirenz non assorbito. Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di efavirenz. Poiché efavirenz è altamente legato alle proteine, è assai improbabile che la dialisi riesca a eliminare quantità significative di medicinale dal sangue.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirale per uso sistemico, inibitori non- nucleosidi della trascrittasi inversa. Codice ATC: J05AG03

### Meccanismo di azione:

Efavirenz è un NNRTI dell'HIV-1. Efavirenz è un inibitore non competitivo della transcriptasi inversa (RT) dell'HIV-1 e non inibisce in modo significativo né la RT dell'HIV-2 né le DNA polimerasi ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  o  $\delta$ ).

### Elettrofisiologia Cardiaca

L'effetto di efavirenz sull'intervallo QTc è stato valutato in uno studio sul QT in aperto, in crossover articolato in singola sequenza di 3-periodi con 3 trattamenti, controllato con placebo, con controllo positivo, su 58 soggetti sani con polimorfismi del CYP2B6 noti. La Cmax media di efavirenz in soggetti con genotipo CYP2B6 \*6/\*6 dopo la somministrazione della dose giornaliera di 600 mg per 14 giorni era di 2,25 volte la Cmax media osservata in soggetti con genotipo CYP2B6 \*1 / \*1. È stata osservata una correlazione positiva tra la concentrazione di efavirenz e il prolungamento del QTc. Sulla base della correlazione concentrazione-QTc, il prolungamento medio del QTc e il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 90% sono di 8,7 ms e 11,3 ms in soggetti con genotipo CYP2B6 \*6/\*6 dopo la somministrazione della dose giornaliera di 600 mg per 14 giorni (vedi paragrafo 4.5).

### Attività antivirale:

La concentrazione libera di efavirenz richiesta per inibire del 90 - 95% gli isolati di tipo selvaggio o di laboratorio e clinici zidovudina-resistenti *in vitro* ha mostrato variazioni da 0,46 a 6,8 nM in linee cellulari linfoblastoidi, in colture di cellule ematiche mononucleate periferiche (PBMC) e macrofagiche/monocitiche.

### Resistenza:

La potenza di efavirenz in colture cellulari contro le varianti virali con sostituzioni di aminoacidi nelle posizioni 48, 108, 179, 181, o 236 dell'RT oppure contro le varianti con sostituzioni di aminoacidi nella proteasi si è dimostrata simile a quella osservata contro i ceppi di tipo selvaggio. Le uniche sostituzioni che hanno portato alla massima resistenza a efavirenz nelle colture cellulari corrispondono alla variazione da leucina a isoleucina nella posizione 100 (L100I: resistenza da 17 a 22 volte) e da lisina ad asparagina nella posizione 103 (K103N: resistenza da 18 a 33 volte). Contro le varianti dell'HIV che manifestavano la K103N oltre ad altre sostituzioni di aminoacidi dell'RT si è osservata una perdita di suscettibilità più di 100 volte maggiore.

La sostituzione K103N è quella osservata più frequentemente nell'RT di isolati virali da pazienti che mostravano un ritorno significativo della carica virale durante gli studi clinici con efavirenz in combinazione con indinavir o con zidovudina + lamivudina. Questa mutazione è stata osservata nel 90% dei pazienti trattati con efavirenz che hanno avuto fallimento virologico. Si sono anche osservate sostituzioni nelle posizioni 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 o 225 dell'RT, ma con minor frequenza e spesso solo in associazione con la K103N. L'insieme delle sostituzioni di aminoacidi dell'RT associate alla resistenza a efavirenz è indipendente dagli altri antivirali usati in associazione con efavirenz.

### Resistenza crociata:

I profili di resistenza crociata per efavirenz, nevirapina e delavirdina in colture cellulari hanno dimostrato che la sostituzione K103N conferisce una perdita di sensibilità a tutti e tre gli NNRTI. Due dei tre isolati clinici resistenti alla delavirdina esaminati hanno presentato resistenza crociata a efavirenz e contenevano la sostituzione K103N. Il terzo isolato, che presentava una sostituzione nella posizione 236 dell'RT, non aveva resistenza crociata con efavirenz.

Gli isolati virali ottenuti da PBMC di pazienti arruolati negli studi clinici con efavirenz e nei quali la terapia si era dimostrata inefficace (ritorno della carica virale), sono stati valutati sotto il profilo della loro suscettibilità agli NNRTI. Tredici isolati precedentemente caratterizzati come resistenti a efavirenz sono risultati resistenti anche alla nevirapina e alla delavirdina. Cinque di questi isolati resistenti agli NNRTI presentavano o la sostituzione K103N o quella da valina a isoleucina nella posizione 108 (V108I) dell'RT. Tre isolati testati dopo insuccesso del trattamento con efavirenz si sono mantenuti suscettibili a efavirenz nelle colture cellulari, così come si sono mantenuti suscettibili alla nevirapina e alla delavirdina.

La potenziale resistenza crociata tra efavirenz e PI è scarsa, dato che sono diversi gli obiettivi enzimatici interessati. La potenzialità di resistenza crociata tra efavirenz e NRTI è scarsa, dato che sono diversi i siti di legame presenti sul bersaglio e il meccanismo di azione.

#### Efficacia clinica:

Efavirenz non è stato oggetto di studi controllati in pazienti con malattia da HIV avanzata, ossia con conta dei CD4 inferiore a 50 cellule/mm<sup>3</sup>, o in pazienti precedentemente trattati con PI o con NNRTI. Si ha scarsa esperienza clinica in studi controllati con combinazioni che includano didanosina e zalcitabina.

Due studi controllati (006 e ACTG 364) della durata di circa un anno, eseguiti con efavirenz associato a NRTI e/o PI, hanno dimostrato una riduzione della carica virale al di sotto del limite di quantificazione e un aumento dei linfociti CD4 in pazienti con infezione da HIV, sia trattati per la prima volta con terapia antiretrovirale, sia già trattati in precedenza con NRTI. Lo studio 020 ha presentato analoghe attività in pazienti già precedentemente trattati con NRTI su un periodo di 24 settimane. In questi studi la dose di efavirenz era di 600 mg una volta al giorno, quella di indinavir era di 1.000 mg ogni 8 ore se usato con efavirenz e di 800 mg ogni 8 ore se usato senza efavirenz. La dose di nelfinavir era di 750 mg tre volte al giorno. In ciascuno di questi studi gli NRTI sono stati somministrati alle dosi standard ogni 12 ore.

Lo studio 006, randomizzato, in aperto, ha confrontato efavirenz + zidovudina + lamivudina o efavirenz + indinavir con indinavir + zidovudina + lamivudina in 1.266 pazienti non precedentemente trattati con efavirenz-, lamivudina-, NNRTI- e PI. La conta basale dei CD4 era di 341 cellule/mm<sup>3</sup> e la conta basale del livello di HIV-RNA era di 60.250 copie/ml. Nella Tabella 2 sono riportati i risultati dello studio 006 sull'efficacia del trattamento in un sottogruppo di 614 pazienti arruolati per almeno 48 settimane. Nell'analisi delle percentuali di risposta (dove un trattamento non completato equivale a insuccesso [NC = F], i pazienti che per qualsiasi motivo hanno interrotto lo studio prematuramente oppure che hanno presentato un valore di HIV-RNA mancante, preceduto o seguito da un valore al di sopra del limite di quantificazione della rilevazione, sono stati classificati come se avessero HIV-RNA superiore a 50 o superiore a 400 copie/ml al momento del dato mancante.

**Tabella 2: Risultati dell'efficacia per lo studio 006**

		Percentuale di risposta (NC = F <sup>a</sup> ) HIV-RNA plasmatico		Variazione media conta dei CD4 rispetto al basale cell/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>c</sup> )
		< 400 copie/ml (95% C.I. <sup>b</sup> )	< 50 copie/ml (95% C.I. <sup>b</sup> )	
Schema di trattamento <sup>d</sup>	n	48 sett	48 sett	48 sett
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)

<sup>a</sup> NC = F, incompleti = fallimento.

<sup>b</sup> C.I., intervallo di confidenza.

<sup>c</sup> S.E.M., errore standard della media.

<sup>d</sup> EFV, efavirenz; ZDV, zidovudina; 3TC, lamivudina; IDV, indinavir.

I risultati a lungo termine dello studio 006 a 168 settimane (hanno completato lo studio rispettivamente: 160 pazienti in trattamento con efavirenz + indinavir, 196 pazienti in trattamento con efavirenz + zidovudina + lamivudina e 127 pazienti con indinavir + zidovudina + lamivudina) indicano una risposta a lungo termine valutata sia come proporzione di pazienti con HIV RNA < 400 copie/ml, sia come proporzione di pazienti con HIV RNA < 50 copie/ml, sia come variazione media della conta dei CD4 rispetto al basale.

I risultati di efficacia per gli studi ACTG 364 e 020 sono illustrati nella Tabella 3. Nello studio ACTG 364 sono stati arruolati 196 pazienti stati trattati con NRTI ma non con PI o NNRTI. Nello studio 020 sono stati arruolati 327 pazienti trattati con NRTI ma non con PI o NNRTI. Ai medici è stato permesso di cambiare lo schema con NRTI dei loro pazienti fino all'entrata dello studio. Il tasso di risposta è stato massimo nei pazienti inseriti nel trattamento con NRTI.

**Tabella 3: Risultati dell'efficacia per gli studi ACTG 364 e 020**

Studio No. Trattamento <sup>b</sup>	n	Risposta (%) (NC = F <sup>a</sup> ) HIV-RNA plasmatico				Variazione media conta dei CD4 rispetto al basale	
		%	(95% C.I. <sup>c</sup> )	%	(95% C.I.)	cellule /mm <sup>3</sup>	(S.E.M. <sup>d</sup> )
Studio ACTG 364		< 500 copie/ml		< 50 copie/ml			
48 settimane							
EFV + NFV + NRTI	65	70	(59, 82)	-	---	107	(17,9)
EFV + NRTI	65	58	(46, 70)	-	---	114	(21,0)
NFV + NRTI	66	30	(19, 42)	-	---	94	(13,6)
Studio 020		< 400 copie/ml		< 50 copie/ml			
24 settimane							
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)

<sup>a</sup> NC = F, incompleti = fallimento

<sup>b</sup> EFV, efavirenz; ZDV, zidovudina; 3TC, lamivudina; IDV, indinavir; NRTI, inibitore nucleosidico della transcriptasi inversa; NFV, nelfinavir

<sup>c</sup> C.I., intervallo di confidenza per la proporzione dei pazienti in risposta terapeutica

<sup>d</sup> S.E.M., errore standard della media

---, non eseguito

#### Popolazione pediatrica:

Lo studio AI266922 era uno studio in, aperto per valutare la farmacocinetica, la sicurezza, la tollerabilità e l'attività antivirale di efavirenz in associazione con didanosina e emtricitabina in pazienti pediatrici naive e in quelli già sottoposti al trattamento antivirale. 37 pazienti dai 3 mesi a 6 anni di età (mediana 0,7 anni) sono stati trattati con efavirenz. Al basale, la mediana del valore plasmatico di HIV-1 RNA era 5,88 log<sub>10</sub> copie/ml, la conta cellulare mediana dei CD4+ era 1144 cellule/mm<sup>3</sup>, e la percentuale mediana delle cellule CD4+ era 25%. Il tempo mediano della terapia durante lo studio era 132 settimane; 27% dei pazienti hanno discontinuato la terapia prima di 48 settimane. Utilizzando l'analisi ITT, nel complesso le proporzioni di pazienti con HIV RNA < 400 copie/ml e < 50 copie/ml a 48 settimane erano 57% (21/37) e 46% (17/37), rispettivamente.

L'incremento mediano della conta delle cellule CD4+ dal basale a 48 settimane era di 215 cellule/mm<sup>3</sup> e l'incremento mediano della percentuale delle cellule CD4+ era del 6%.

Lo studio PACTG 1021 era uno studio in aperto per valutare la farmacocinetica, la sicurezza, la tollerabilità e l'attività antivirale di efavirenz in associazione con didanosina e emtricitabina in pazienti pediatriche che erano naive al trattamento antivirale. 43 pazienti dai 3 mesi a 21 anni di età (mediana 9,6 anni) erano trattati con efavirenz. Al basale, la mediana del valore plasmatico di HIV-1 RNA era 4,8 log<sub>10</sub> copie/ml, la conta cellulare mediana dei CD4+ era 367 cellule/mm<sup>3</sup>, e la percentuale mediana delle cellule CD4+ era 18%. Il tempo mediano della terapia durante lo studio era 181 settimane; 16% dei pazienti hanno discontinuato la terapia prima della settimana 48. Utilizzando l'analisi ITT, nel complesso le proporzioni di pazienti con HIV RNA <400 copie/ml e <50 copie/ml a 48 settimane erano 77% (33/43) e 70% (30/43), rispettivamente. L'incremento mediano della conta delle cellule CD4+ dal basale a 48 settimane di terapia era di 238 cellule/mm<sup>3</sup> e l'incremento mediano della percentuale delle cellule CD4+ era del 13%.

Lo studio PACTG 382 era uno studio in aperto per valutare la farmacocinetica, la sicurezza, la tollerabilità e l'attività antivirale di efavirenz in associazione con nelfinavir e un NRTI in pazienti pediatriche naive al trattamento antivirale e in quelli già sottoposti a trattamento NRTI. 102 pazienti dai 3 mesi a 16 anni di età (mediana 5,7 anni) erano trattati con efavirenz. L'87% dei pazienti aveva ricevuto una precedente terapia antivirale. Al basale, la mediana del valore plasmatico di HIV-1 RNA era 4,57 log<sub>10</sub> copie/ml, la conta cellulare mediana dei CD4+ era 755 cellule/mm<sup>3</sup>, e la percentuale mediana delle cellule CD4+ era 30%. Il tempo mediano della terapia durante lo studio era 118 settimane; 25% dei pazienti hanno discontinuato la terapia prima di 48 settimane. Utilizzando l'analisi ITT, nel complesso le proporzioni di pazienti con HIV RNA <400 copie/ml e <50 copie/ml a 48 settimane erano 57% (58/102) e 43% (44/102), rispettivamente. L'incremento mediano della conta delle cellule CD4+ dal basale a 48 settimane di terapia era di 128 cellule/mm<sup>3</sup> e l'incremento mediano della percentuale delle cellule CD4+ era del 5%.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Concentrazioni massime di efavirenz nel plasma, con valori di 1,6 - 9,1 µM, sono state raggiunte entro 5 ore dalla somministrazione a volontari non infetti di dosi uniche per via orale compresse fra 100 mg e 1.600 mg. Si sono osservati aumenti correlati al dosaggio nel C<sub>max</sub> e nell'AUC per dosi fino a 1.600 mg; gli aumenti erano meno che proporzionali, facendo così ritenere che l'assorbimento diminuisse con i dosaggi più elevati. Il tempo necessario per raggiungere le concentrazioni massime nel plasma (3 - 5 ore) non è cambiato con dosi multiple e si sono ottenute concentrazioni di stato stazionario in 6 - 7 giorni.

Nei pazienti infetti da HIV, allo stato stazionario il valore medio per C<sub>max</sub>, il valore medio per C<sub>min</sub> e il valore medio per l'AUC hanno manifestato una correlazione lineare con le dosi giornaliere di 200 mg, 400 mg e 600 mg. In 35 pazienti trattati con efavirenz in dosi uniche giornaliere di 600 mg, allo stato stazionario la C<sub>max</sub> è stata di 12,9 ± 3,7 µM (29%) [media ± DS (%CV)], allo steady state la C<sub>min</sub> è stata di 5,6 ± 3,2 µM (57%) e il valore per l'AUC è stato di 184 ± 73 µM·h (40%).

### Effetti del cibo

L'AUC e la C<sub>max</sub> di una dose singola da 600 mg di efavirenz in compresse rivestite in volontari non infetti sono rispettivamente aumentate del 28% (IC 90%: 22-33%) e del 79% (IC 90%: 58-102%), quando somministrata con un pasto ad alto contenuto di grasso rispetto alla biodisponibilità di una dose da 600 mg in compresse somministrata senza cibo (vedere paragrafo 4.4).

### Distribuzione

Efavirenz si lega molto facilmente (circa 99,5 - 99,75%) con le proteine del plasma umano, prevalentemente con l'albumina. Nei pazienti infetti da HIV-1 (n = 9) trattati con una dose unica giornaliera di efavirenz di 200 - 600 mg per almeno un mese, le concentrazioni nel liquido

cerebrospinale sono risultate comprese tra lo 0,26% e l'1,19% (in media lo 0,69%) della corrispondente concentrazione plasmatica. Questi valori sono circa 3 volte più elevati di quelli della frazione non legata alle proteine (libera) di efavirenz nel plasma.

#### Biotrasformazione

Studi compiuti sia nell'uomo che in vitro usando microsomi di fegato umano hanno dimostrato che efavirenz viene principalmente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 in metaboliti idrossilati con successiva glucuronidazione degli stessi. Questi metaboliti sono essenzialmente inattivi contro l'HIV-1. Gli studi in vitro fanno ritenere che CYP3A4 e CYP2B6 siano i principali isoenzimi responsabili per il metabolismo di efavirenz che inibisce gli isoenzimi 2C9, 2C19 e 3A4 del sistema P450. Negli studi in vitro efavirenz non ha inibito CYP2E1 e ha inibito CYP2D6 e CYP1A2 solo a concentrazioni molto superiori a quelle ottenute clinicamente.

L'esposizione plasmatica di efavirenz può essere incrementata nei pazienti omozigoti per la variante genetica G516T dell'isoenzima CYP2B6. Le implicazioni cliniche di tale associazioni non sono note; tuttavia, l'aumento e la gravità potenziali degli eventi avversi associati ad efavirenz non possono essere esclusi.

È stato dimostrato che efavirenz esercita un'induzione su CYP3A4 e CYP2B6 e, di conseguenza, sul suo stesso metabolismo, che può essere clinicamente rilevante in alcuni pazienti. In volontari non infetti, con dosi multiple di 200 - 400 mg al giorno per 10 giorni, si è avuto un accumulo minore del previsto (inferiore del 22- 42%) e una più breve emivita finale in confronto alla somministrazione di una dose singola (vedere di seguito). È stato inoltre dimostrato che efavirenz induce UGT1A1. L'esposizione a raltegravir (un substrato di UGT1A1) è ridotta in presenza di efavirenz (vedere paragrafo 4.5, tabella 1). Sebbene dati in vitro suggeriscono che efavirenz inibisce CYP2C9 e CYP2C19, ci sono stati report contraddittori sia dell'aumento sia della riduzione della esposizione a substrati di questi enzimi quando co-somministrati con efavirenz in vivo. L'effetto netto della cosomministrazione non è chiaro.

#### Eliminazione

Efavirenz ha un'emivita finale relativamente lunga: almeno 52 ore se somministrato in un'unica dose, e dalle 40 alle 55 ore nel caso di dosi multiple. Di una dose di efavirenz radiomarcato, nelle urine è stato recuperato circa il 14% - 34% e meno dell'1% come efavirenz non modificato.

#### Compromissione epatica

In uno studio clinico a dose singola, nell'unico paziente con compromissione epatica grave l'emivita è raddoppiata (Classe C di Child Pugh), facendo pensare a un potenziale per un grado di accumulo molto maggiore. Uno studio a dose multipla non ha mostrato effetti significativi sulla farmacocinetica di efavirenz in pazienti con compromissione epatica lieve (Classe A di Child Pugh) confrontati a quelli di controllo. Non ci sono stati dati sufficienti per determinare se la compromissione epatica moderata o grave (Classe B o C di Child Pugh) influenza la farmacocinetica di efavirenz.

#### Sesso, razza, anziani

Alcuni dati sembrano indicare che le donne, i pazienti asiatici e quelli provenienti dalle isole del Pacifico possano presentare una maggiore esposizione a efavirenz, ma non sembra che la loro tolleranza verso efavirenz sia più bassa. Non sono stati effettuati studi farmacocinetici negli anziani.

#### Popolazione pediatrica

I parametri farmacocinetici per efavirenz allo stato stazionario in pazienti pediatrici erano previsti da un modello di farmacocinetica di popolazione e sono riassunti in Tabella 4 per intervalli di peso che corrispondono alle dosi raccomandate.

**Tabella 4: parametri farmacocinetici allo steady-state previsti per efavirenz (capsule/capsule dispersibili) in pazienti pediatrici infetti da HIV**

Peso Corporeo	Dose	Media AUC (0-24) µM·h	Media Cmax µg/mL	Media Cmin 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

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test convenzionali di genotossicità efavirenz si è dimostrato non mutagenico e non clastogenico.

Efavirenz ha causato riassorbimento fetale nei ratti. Si sono osservate malformazioni in 3 dei 20 feti/neonati di scimmie del genere *Cynomolgus* trattate con dosi che producono concentrazioni plasmatiche di efavirenz simili a quelle osservate nell'uomo. Un feto presentava anencefalia e anoftalmia unilaterale con secondaria macroglossia, un altro micro-oftalmia e un terzo palatoschisi. Non si sono osservate malformazioni nei feti di ratti e conigli trattati con efavirenz.

Si è osservata un'iperplasia biliare nel fegato di scimmie *Cynomolgus* trattate con efavirenz per periodi  $\geq$  1 anno con dosaggi che portavano a valori medi di AUC di circa due volte superiori a quelli ottenuti nell'uomo con la dose raccomandata. L'iperplasia è regredita con l'interruzione della somministrazione del medicinale. Si è osservata fibrosi biliare nei ratti. Si sono osservate convulsioni non ripetitive in alcune scimmie trattate con efavirenz per periodi  $\geq$  1 anno con dosaggi che portavano a valori plasmatici di AUC da 4 a 13 volte maggiori di quelli ottenuti nell'uomo con la dose raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Gli studi di cancerogenicità hanno mostrato un aumento dell'incidenza di tumori epatici e polmonari nei topi femmina, ma non nei maschi. Il meccanismo di formazione dei tumori e la potenziale rilevanza nell'uomo non sono noti.

Studi di cancerogenicità nei topi maschi e nei ratti maschi e femmine hanno avuto esito negativo. Anche se il potenziale cancerogeno nell'uomo non è noto, comunque questi dati indicano che il beneficio clinico di efavirenz supera il potenziale rischio cancerogeno nell'uomo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Nucleo della compressa:

Croscarmellosa sodica  
Cellulosa microcristallina  
Sodio laurilsolfato  
Idrossipropilcellulosa  
Lattosio monoidrato  
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa (E464)

Giallo di chinolina- lacca di alluminio (E104)

Titanio diossido(E171)

Macrogol 400

Ossido di ferro rosso(E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Validità dopo la prima apertura del flacone: 2 mesi

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

- Flaconi HDPE con chiusura in polipropilene a prova di bambino, sigillate con fodera e contenenti un pacchetto di silica gel.
- Blister in PVC/Aclar/Alluminio color bianco opaco

Confezioni:

Flaconi: confezioni da 30,90 (3 x 30) o 120 (4 x 30) compresse rivestite con film.

Blister: 10,28,30,50,60,84,90,100 o 120 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz SpA

Largo Umberto Boccioni, 1

21040 – Origgio, Varese

## **8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC N. 041913017 - "600 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/AL  
AIC N. 041913029 - "600 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/AL  
AIC N. 041913031 - "600 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/AL  
AIC N. 041913043 - "600 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/AL  
AIC N. 041913056 - "600 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/AL  
AIC N. 041913068 - "600 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/AL  
AIC N. 041913070 - "600 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/AL  
AIC N. 041913082 - "600 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/AL  
AIC N. 041913094 - "600 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 120 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/AL  
AIC N. 041913106 - "600 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE  
AIC N. 041913118 - "600 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 (3X30) COMPRESSE IN FLACONE HDPE  
AIC N. 041913120 - "600 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 120 (4X30) COMPRESSE IN FLACONE HDPE

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Marzo 2014

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**