

## **RESUMO DE CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

#### **1.1 Nome do produto:**

Efavirenz 50 mg

#### **1.2 Forma Farmacêutica:** Cápsulas de gelatina dura.

### **2. QUALIDADE E COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA**

Para Efavirenz USP 50 mg

<b>Sl. No.</b>	<b>Ingredientes</b>	<b>Especificação</b>
1.	Lactose Monohidratada (Pharmatose 200M)	USP-NF
2.	Glicolato de amido de sódio (Tipo-A) (Glycolys SD)	USP-NF
3.	Lauril Sulfato de Sódio (Stepanol WA-100)	USP-NF
4.	Água purificada	USP
5.	Estearato de magnésio	USP-NF

### **3. FORMA FARMACÊUTICA**

50 mg: - Ouro (tampa) / Branco (corpo), cápsula de gelatina dura tamanho '4' impressa com 'M' na tampa e '01' no corpo, preenchido com pó granular branco a esbranquiçado.

100 mg: - Ouro (tampa) / Branco (corpo), cápsula de gelatina dura tamanho '2' impressa com 'M' na tampa e '02' no corpo, preenchido com pó granular branco a esbranquiçado.

200 mg: - Ouro (tampa) / Ouro (corpo), cápsula de gelatina dura tamanho '0el' impressa com 'M' na tampa e '03' no corpo, preenchido com pó granular branco a esbranquiçado.

### **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

#### **4.1 Indicações terapêuticas**

Efavirenz é indicado no tratamento de combinação antiviral do vírus da imunodeficiência humana-1 (HIV-1) adultos, adolescentes e crianças infectados com 3 anos de idade ou mais. O efavirenz não foi estudado de forma adequada em pacientes com doença por HIV avançada, nomeadamente em pacientes com contagens de CD4 <50 células / mm<sup>3</sup>, ou após falha do inibidor da protease (PI) contendo regimes. Embora a resistência cruzada de Efavirenz com IPs não tenha sido documentada, há apresentamos dados insuficientes sobre a eficácia do uso subsequente de terapia combinada baseada em IP após falha de regimes contendo Efavirenz.

#### **4.2 Posologia e método de administração**

A terapia deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da infecção pelo HIV. Terapia antirretroviral concomitante: Efavirenz deve ser administrado em combinação com outros medicamentos anti-retrovirais. Recomenda-se que o Efavirenz seja tomado com o estômago vazio. O aumento de efavirenz concentrações observadas após a administração de Efavirenz com alimentos podem levar a um aumento na frequência das reações adversas. A fim de melhorar a tolerabilidade do sistema nervoso efeitos indesejáveis, a dosagem antes de dormir é recomendada.

Adultos: a dose recomendada de Efavirenz em combinação com análogo de nucleosídeo reverso os inibidores da transcriptase (NRTIs) com ou sem um IP é de 600 mg por via oral, uma vez ao dia. Ajuste de dose: se Efavirenz for coadministrado com voriconazol, o voriconazole a dose de manutenção deve ser aumentada para 400 mg a cada 12 horas e a dose de Efavirenz deve ser reduzido em 50%, i.e., para 300 mg uma vez ao dia. Quando o tratamento com voriconazol é interrompido, o a dose inicial de Efavirenz deve ser restaurada.

Se Efavirenz for coadministrado com rifampicina a pacientes com peso igual ou superior a 50 kg, um aumento na dose de Efavirenz a 800 mg / dia pode ser considerada.

### **Populações especiais:**

**Compromisso renal:** a farmacocinética de Efavirenz não foi estudada em pacientes com doença renal insuficiência; no entanto, menos de 1% de uma dose de Efavirenz é excretado inalterado na urina, então o impacto do compromisso renal na eliminação do efavirenz deve ser mínimo.

**Insuficiência hepática:** pacientes com doença hepática leve podem ser tratados com seus dose recomendada de Efavirenz. Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para efeitos adversos relacionados à dose reações, especialmente sintomas do sistema nervoso.

### **População pediátrica: (3 a 17 anos)**

A dose recomendada de Efavirenz em combinação com um IP e / ou NRTIs para pacientes entre 3 e 17 anos. Efavirenz cápsulas deve ser administrado apenas a crianças que são capazes de engolir cápsulas duras com segurança. A segurança e eficácia do Efavirenz em crianças com idade inferior a 3 anos ou peso inferior a 13 kg ainda não foram estabelecidos.

### **Método de administração:**

As cápsulas de efavirenz deve ser tomado por via oral uma vez ao dia com o estômago vazio, de preferência em hora de dormir. Efavirenz é indicado em combinação antiviral.

### **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes

O efavirenz não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh Classe C). Efavirenz não deve ser administrado concomitantemente com terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil ou alcalóides da cravagem (por exemplo, ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina) porque a competição pelo CYP3A4 por Efavirenz pode resultar na inibição do metabolismo e criar o potencial para efeitos indesejáveis graves e / ou com risco de vida [por exemplo, arritmias cardíacas, sedação prolongada ou depressão respiratória] Preparações de ervas contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*) não devem ser usadas enquanto tomar Efavirenz devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas e redução dos efeitos clínicos de Efavirenz.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de uso**

Efavirenz não deve ser usado como um agente único para tratar o HIV ou adicionado como um agente único para uma regime. Tal como acontece com todos os outros inibidores da transcriptase

reversa não nucleosídeos (NNRTIs), resistente o vírus surge rapidamente quando o Efavirenz é administrado em monoterapia. A escolha do novo agentes anti-retrovirais a serem usados em combinação com o Efavirenz devem ser levados em consideração o potencial de resistência cruzada viral. A co-administração de Efavirenz com o comprimido de combinação fixa contendo Efavirenz, A emtricitabina e o tenofovir disoproxil fumarato não são recomendados, a menos que sejam necessários para a dose ajuste (por exemplo, com rifampicina). O uso concomitante de extratos de Ginkgo biloba não é recomendado. Ao prescrever medicamentos concomitantemente com Efavirenz, os médicos devem consultar o Resumo das Características do Medicamento correspondente. Os pacientes devem ser informados de que a terapia antirretroviral atual, incluindo Efavirenz, não foi comprovado para prevenir o risco de transmissão do HIV a outras pessoas por contato sexual ou sangue contaminação. Precauções apropriadas devem continuar a ser empregadas. Se algum medicamento antirretroviral em um regime de combinação for interrompido devido a suspeita de intolerância, deve-se considerar seriamente a descontinuação simultânea de todos os medicamentos anti-retrovirais.

Os medicamentos anti-retrovirais devem ser reiniciados ao mesmo tempo após a resolução do sintomas de intolerância. Monoterapia intermitente e reintrodução sequencial do antirretroviral agentes não é aconselhável devido ao potencial aumentado para seleção de vírus resistentes.

Erupção cutânea: erupção cutânea leve a moderada foi relatada em estudos clínicos com Efavirenz e geralmente resolve com a continuação da terapia. Anti-histamínicos e / ou corticosteroides adequados podem melhorar a tolerabilidade e acelerar a resolução da erupção. Erupção cutânea grave associada a bolhas, úmida descamação ou ulceração foram relatadas em menos de 1% dos pacientes tratados com Efavirenz. A incidência de eritema multiforme ou síndrome de Stevens-Johnson foi de aproximadamente 0,1%. Efavirenz deve ser descontinuado em pacientes que desenvolvam erupção cutânea grave associada a bolhas, descamação, envolvimento da mucosa ou febre. Se a terapia com Efavirenz for interrompida, deve-se considerar também a interrupção da terapia com outros agentes anti-retrovirais para evitar o desenvolvimento de vírus resistentes.

Experiência com Efavirenz em pacientes que descontinuaram outros agentes antirretrovirais do NNRTI a classe é limitada. Efavirenz não é recomendado para pacientes que apresentaram risco de vida reação cutânea (por exemplo, síndrome de Stevens-Johnson) enquanto toma outro NNRTI. Sintomas psiquiátricos: foram relatadas reações adversas psiquiátricas em pacientes tratados com Efavirenz. Pacientes com história prévia de transtornos psiquiátricos parecem estar em maior risco de essas reações adversas psiquiátricas graves. Em particular, a depressão grave era mais comum em aqueles com histórico de depressão. Também houve relatos pós-comercialização de graves depressão, morte por suicídio, delírios e comportamento semelhante a psicose. Os pacientes devem ser avisados que se experimentarem sintomas como depressão grave, psicose ou ideação suicida, eles deve entrar em contato com seu médico imediatamente para avaliar a possibilidade de que os sintomas podem ser relacionados ao uso de Efavirenz e, em caso afirmativo, determinar se os riscos da terapia continuada superam os benefícios.

**Insuficiência renal:** a farmacocinética do Efavirenz não foi estudada em pacientes com insuficiência renal; no entanto, menos de 1% de uma dose de Efavirenz é excretado inalterado no

urina, portanto, o impacto do comprometimento renal na eliminação do efavirenz deve ser mínimo. Há nenhuma experiência em pacientes com insuficiência renal grave e monitoramento de segurança rigoroso é recomendado nesta população.

**Pacientes idosos:** um número insuficiente de pacientes idosos foi avaliado em estudos clínicos para determinar se eles respondem de maneira diferente do que os pacientes mais jovens.

### **População pediátrica:**

O efavirenz não foi avaliado em crianças com menos de 3 anos de idade ou com peso inferior a 13 kg. Portanto, Efavirenz não deve ser administrado a crianças com menos de 3 anos de idade.

Erupção cutânea foi relatada em 26 de 57 crianças (46%) tratadas com Efavirenz durante um período de 48 semanas e foi grave em três pacientes. Profilaxia com anti-histamínicos apropriados antes de iniciar a terapia com Efavirenz em crianças pode ser considerada.

**Lactose:** pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, a lactase de Lapp deficiência ou má absorção de glicose-galactose não deve tomar este medicamento. Indivíduos com essas condições podem tomar Efavirenz solução oral, que é isento de lactose.

O efavirenz é um indutor in vivo do CYP3A4, CYP2B6 e UGT1A1. Compostos que são substratos dessas enzimas podem ter diminuído as concentrações plasmáticas quando coadministrados com Efavirenz. Efavirenz pode ser um indutor de CYP2C19 e CYP2C9; no entanto, inibição também foi observado in vitro e o efeito líquido é da coadministração com substratos destes enzimas não está claro.

A exposição ao efavirenz pode ser aumentada quando administrado com medicamentos (por exemplo, ritonavir) ou alimentos (por exemplo, suco de toranja), que inibem a atividade do CYP3A4 ou CYP2B6. Compostos ou preparações à base de ervas (por exemplo, extratos de Ginkgo biloba e erva de São João) que induzem estas enzimas podem originar uma diminuição das concentrações plasmáticas de Efavirenz. O uso concomitante de erva de São João é contra-indicado. Uso concomitante de Ginkgo biloba extratos não é recomendado.

### **População pediátrica**

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

### **Contra-indicações de uso concomitante**

Efavirenz não deve ser administrado concomitantemente com terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil ou alcalóides da cravagem (por exemplo, ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina), uma vez que a inibição de seu metabolismo pode levar a eventos graves com risco de vida. Erva de São João (*Hypericum perforatum*): co-administração de Efavirenz e Erva de São João ou as preparações à base de ervas que contêm erva de São João são contra-indicadas. Os níveis plasmáticos de Efavirenz podem ser reduzida pelo uso concomitante de erva de São João devido à indução de enzimas metabolizadoras de Drogas e / ou proteínas de transporte pela erva de São João.

Se um paciente já está tomando erva de São João, pare a erva de São João, verifique os níveis virais e se possíveis níveis de Efavirenz. Os níveis de efavirenz podem aumentar com a interrupção

da erva de São João e a dose de Efavirenz pode precisar de ajuste. O efeito indutor da erva de São João pode persistir por pelo menos 2 semanas após a interrupção do tratamento.

#### **4.5 Interação com outros medicamentos e outras formas de interação**

O efavirenz é um indutor in vivo do CYP3A4, CYP2B6 e UGT1A1. Compostos que são substratos dessas enzimas podem ter diminuído as concentrações plasmáticas quando coadministrados com Efavirenz. Efavirenz pode ser um indutor de CYP2C19 e CYP2C9; no entanto, habitação também foi observado in vitro e o efeito líquido é da coadministração com substratos destes enzimas não está claro. A exposição ao efavirenz pode ser aumentada quando administrado com medicamentos (por exemplo, ritonavir) ou alimentos (por exemplo, suco de uva), que inibem a atividade do CYP3A4 ou CYP2B6.

Compostos ou preparações à base de ervas (por exemplo, extratos de Ginkgo biloba e erva de São João) que induzem estas enzimas podem originar uma diminuição das concentrações plasmáticas de efavirenz. O uso concomitante de erva de São João é contra-indicado. Uso concomitante de Ginkgo biloba extratos não é recomendado.

**População pediátrica:** Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Contra-indicações do uso concomitante: Efavirenz não deve ser administrado concomitantemente com terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil ou alcalóides da cravagem (por exemplo, ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina), uma vez que a inibição de seu metabolismo pode levar a eventos graves com risco de vida.

Erva de São João (*Hypericum perforatum*): coadministração de efavirenz e erva de São João ou preparações à base de ervas contendo erva de São João são contra-indicadas. Os níveis plasmáticos de efavirenz podem ser reduzido pelo uso concomitante de erva de São João. Se um paciente já está tomando erva de São João, verificar os níveis virais e, se possível, os níveis de efavirenz. Os níveis de efavirenz podem aumentar ao interromper o St. A erva-de-joão e a dose de efavirenz podem precisar de ajuste. O efeito inclusivo de São João pode ser necessário ajustar o mosto e a dose de Efavirenz. O efeito indutor da erva de São João persistir por pelo menos 2 semanas após a interrupção do tratamento.

**Outras interações:** Interações entre Efavirenz e inibidores da protease, agentes anti-retrovirais além dos inibidores da protease e outros medicamentos anti-retrovirais estão listados no

**Tabela abaixo:** aumentou indicado como, diminuiu indicado como, sem alterações como, e uma vez a cada 8 ou 12 horas como (“q8h” ou “q12h”). Se disponível, intervalos de confiança de 90% ou 95% são mostrados entre parênteses. Os estudos foram conduzidos em indivíduos saudáveis, salvo indicação em contrário.

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

**Gravidez:** houve sete relatórios retrospectivos de achados consistentes com o tubo neural defeitos, incluindo meningomielocle, todos em mães expostas a regimes contendo efavirenz (excluindo quaisquer comprimidos de combinação de dose fixa contendo Efavirenz) no primeiro trimestre.

Dois casos adicionais (1 prospectivo e 1 retrospectivo), incluindo eventos consistentes com neural

foram relatados defeitos no tubo com o comprimido de combinação de dose fixa contendo Efavirenz, Emtricitabina e tenofovir Disoproxil fumarato. Uma relação causal desses eventos com o uso de Efavirenz não foi estabelecido e o denominador é desconhecido. Como tubo neural defeitos ocorrem nas primeiras 4 semanas de desenvolvimento fetal (momento em que os tubos neurais são selado), este risco potencial diz respeito às mulheres expostas ao Efavirenz durante o primeiro trimestre da gravidez.

Em julho de 2013, o Registro de Gravidez Antiretroviral (APR) recebeu relatórios prospectivos de 904 gravidezes com exposição no primeiro trimestre a regimes contendo Efavirenz, resultando em 766 nascidos vivos. Foi relatado que uma criança tinha um defeito no tubo neural e a frequência e o padrão de outros nascimentos os defeitos foram semelhantes aos observados em crianças expostas a regimes que não contêm efavirenz, como bem como aqueles em controles HIV negativos. A incidência de defeitos do tubo neural em geral a população varia de 0,5 a 1 caso por 1.000 nascidos vivos. Foram observadas malformações em fetos de macacos tratados com Efavirenz

**Aleitamento:** o efavirenz demonstrou ser excretado no leite humano. É insuficiente informação sobre os efeitos do Efavirenz em recém-nascidos / lactentes. O risco para o bebê não pode ser excluídos. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com Efavirenz. Isto é recomendou que mulheres infectadas com HIV não amantassem seus bebês em nenhuma circunstância para evitar a transmissão do HIV.

**Fertilidade:** o efavirenz não prejudicou o acasalamento ou a fertilidade de ratos machos ou fêmeas e não afetou esperma de ratos tratados. O desempenho reprodutivo da prole nascida de ratas dadas Efavirenz não foi afetado.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas**

Efavirenz pode causar tonturas, diminuição da concentração e / ou sonolência. Os pacientes deveriam ser instruído que se eles experimentarem esses sintomas, eles devem evitar tarefas potencialmente perigosas como dirigir ou operar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Resumo do perfil de segurança: O efavirenz foi estudado em mais de 9.000 pacientes. Em um subconjunto de 1.008 pacientes adultos que receberam 600 mg de Efavirenz diariamente em combinação com IPs e / ou NRTIs em estudos clínicos controlados, as reações adversas mais frequentemente notificadas de pelo menos gravidade moderada relatada em pelo menos 5% dos pacientes foi erupção cutânea (11,6%), tontura (8,5%), náuseas (8,0%), cefaleia (5,7%) e fadiga (5,5%). As reações adversas mais notáveis associados ao Efavirenz estão erupções cutâneas e sintomas do sistema nervoso. Sintomas do sistema nervosa geralmente começa logo após o início da terapia e geralmente desaparece após as primeiras 2 a 4 semanas. Forte reações cutâneas, como síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme; adverso psiquiátrico reações incluindo depressão severa, morte por suicídio e comportamento semelhante a psicose; e convulsões foram relatadas em pacientes tratados com Efavirenz. A administração de Efavirenz com alimentos pode aumentar a exposição ao Efavirenz e pode levar a um aumento da frequência das reações adversas. O perfil de segurança a longo prazo dos regimes contendo efavirenz foi avaliado de forma controlada ensaio (006) em que os pacientes receberam Efavirenz + zidovudina + lamivudina (412,

mediana duração 180 semanas), Efavirenz + indinavir (n = 415, duração média 102 semanas), ou indinavir + zidovudina + lamivudina (n = 401, duração mediana de 76 semanas).

O uso a longo prazo de Efavirenz neste estudo não foi associado a quaisquer novas preocupações de segurança.

**Lista tabelada de reações adversas:** reações adversas de gravidade moderada ou superior com em relação mínima possível com o regime de tratamento (com base na atribuição do investigador) relatada em os ensaios clínicos de Efavirenz na dose recomendada em terapia combinada (n = 1.008) são listado abaixo. Também listadas em itálico estão as reações adversas observadas após a comercialização em associação com regimes de tratamento anti-retroviral contendo efavirenz. A frequência é definida usando o seguinte convenção: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); incomum ( $\geq 1 / 1.000$  a  $<1/100$ ); raro ( $\geq 1 / 10.000$  a  $<1 / 1.000$ ); ou muito raro ( $<1 / 10.000$ ).

<b>Doenças do sistema imunológico</b>	
incomum	hipersensibilidade
<b>Doenças do metabolismo e nutrição</b>	
comum	hipertrigliceridemia
incomum	hypercholesterolaemia
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	
comum	sonhos anormais, ansiedade, depressão, insônia
incomum	afetar a labilidade, agressão, estado confusional, humor eufórico, alucinação, mania, paranóia, psicose †, tentativa de suicídio, ideação suicida
crua	delírio ‡, neurose ‡, suicídio consumado
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
comum	coordenação cerebelar e equilíbrio distúrbios †, distúrbio na atenção (3,6%), tontura (8,5%), dor de cabeça (5,7%), sonolência (2,0%) *
incomum	agitação, amnésia, ataxia, coordenação anormal, convulsões, pensamento anormal, * tremor
<b>Desordens oculares</b>	
incomum	visão turva
<b>Doenças do ouvido e do labirinto</b>	
incomum	zumbido †, vertigem
<b>Desordens vasculares</b>	
incomum	rubor †
<b>Problemas gastrointestinais</b>	
comum	abdominal pain, diarreia, náusea, vômitos.
incomum	pancreatite
<b>Doenças hepatobiliares</b>	
comum	aspartato aminotransferase (AST) aumentou *, alanina aminotransferase (ALT) aumentada *, gama-glutamilttransferase (GGT) aumentada *
incomum	hepatite aguda
crua	insuficiência hepática

<b>Doenças da pele e do tecido subcutâneo</b>	
muito comum	erupção cutânea (11,6%)
comum	prurida
incomum	eritema multiforme, Stevens-Johnson síndrome*
crua	dermatite fotoalérgica †
<b>Sistema reprodutivo e distúrbios mamários</b>	
incomum	Ginecomastia
<b>Perturbações gerais e condições no local de administração</b>	
comum	Fadiga

**População pediátrica:** os efeitos indesejáveis nas crianças foram geralmente semelhantes aos dos adultos pacientes. A erupção cutânea foi relatada com mais frequência em crianças (em um estudo clínico que incluiu 57 crianças que receberam Efavirenz durante um período de 48 semanas, erupção cutânea foi relatada em 46%) e foi mais frequente de grau superior do que em adultos (erupção cutânea grave foi relatada em 5,3% das crianças). Profilaxia com anti-histamínicos apropriados antes de iniciar a terapia com Efavirenz em crianças podem ser considerado. Embora os sintomas do sistema nervoso sejam difíceis de serem relatados por crianças pequenas, eles parecem ser menos frequentes em crianças e geralmente são leves. No estudo de 57 crianças, 3,5% dos pacientes apresentaram sintomas do sistema nervoso de intensidade moderada, predominantemente tontura. Nenhuma criança apresentou sintomas graves ou teve que interromper o tratamento por causa do sistema nervosa sintomas.

#### 4.9 Overdose

Alguns pacientes que tomaram acidentalmente 600 mg duas vezes ao dia relataram aumento do sistema nervosa sintomas. Um paciente apresentou contrações musculares involuntárias.

O tratamento da sobredosagem com Efavirenz deve consistir em medidas gerais de suporte, incluindo monitoramento dos sinais vitais e observação do estado clínico do paciente. Administração de carvão ativado pode ser usado para auxiliar na remoção do efavirenz não absorvido. Não há nenhum específico antídoto para sobredosagem com Efavirenz. Uma vez que o Efavirenz é altamente ligado às proteínas, a diálise é improvável que remova quantidades significativas do sangue.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades Farmacodinâmicas

**Grupo farmacoterapêutico:** Antivirais para o tratamento de infecções por HIV, associações.

**ATC Código:** J05AG03.

**Mecanismo de ação:** o efavirenz é um NNRTI do HIV-1. Efavirenz é um inibidor não competitivo da transcriptase reversa (RT) do HIV-1 e não inibe significativamente a RT do HIV-2 ou celular DNA polimerases ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ou  $\delta$ ). Atividade antiviral: a concentração livre de Efavirenz necessária para a inibição de 90 a 95% do selvagem tipo ou de laboratório resistente à zidovudina e isolados clínicos in vitro variaram de 0,46 a 6,8 nM em linhas de células linfoblásticas, células mononucleares de sangue periférico (PBMCs) e culturas de macrófagos / monócitos.



## 5.2 Propriedades Farmacocinéticas

**Absorção:** as concentrações plasmáticas máximas de efavirenz de 1,6 - 9,1  $\mu\text{M}$  foram atingidas em 5 horas após doses orais únicas de 100 mg a 1.600 mg administradas a voluntários não infectados. Aumentos relacionados com a dose na  $C_{\text{max}}$  e AUC foram observados para doses até 1.600 mg; os aumentos foram menos do que proporcionais, sugerindo absorção diminuída em doses mais altas. Hora de atingir o pico as concentrações plasmáticas (3 - 5 horas) não se alteraram após doses múltiplas e no estado estacionário as concentrações plasmáticas foram atingidas em 6 - 7 dias.

Em pacientes infectados pelo HIV em estado estacionário, a  $C_{\text{max}}$  média, a  $C_{\text{min}}$  média e a AUC média foram lineares com doses diárias de 200 mg, 400 mg e 600 mg. Em 35 pacientes recebendo Efavirenz 600 mg uma vez diariamente, a  $C_{\text{max}}$  em estado estacionário foi de  $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$  (29%) [Média  $\pm$  D.P. (% C.V.)], estado estacionário  $C_{\text{min}}$  foi de  $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$  (57%) e AUC foi de  $184 \pm 73 \mu\text{M} \cdot \text{h}$  (40%).

**Efeito dos alimentos:** a biodisponibilidade de uma dose única de 600 mg de Efavirenz cápsulas em voluntários não infectados aumentaram 22% e 17%, respectivamente, quando administrados com uma refeição alta gordura ou composição normal, em relação à biodisponibilidade de uma dose de 600 mg administrada em jejum condições.

**Biodisponibilidade do conteúdo da cápsula dura misturado com veículos alimentares:** em indivíduos adultos saudáveis, o Efavirenz AUC quando administrado como o conteúdo de três cápsulas de 200 mg misturadas com 2 colheres de chá de certos veículos alimentares (compota de maçã, geléia de uva, iogurte ou fórmula infantil) atendidos critérios de bioequivalência para a AUC da formulação de cápsula intacta administrada em jejum condições.

**Distribuição:** O efavirenz liga-se fortemente (aproximadamente 99,5 - 99,75%) ao plasma humano proteínas, predominantemente albumina. Em pacientes infectados com HIV-1 (n = 9) que receberam Efavirenz 200 a 600 mg uma vez ao dia por pelo menos um mês, as concentrações de líquido cefalorraquidiano variaram de 0,26 a 1,19% (média de 0,69%) do concentração plasmática correspondente. Esta proporção é aproximadamente 3 vezes maior do que a fração não ligada às proteínas (livre) de Efavirenz no plasma. Biotransformação: estudos em humanos e estudos in vitro usando microssomas de fígado humano têm demonstraram que o efavirenz é metabolizado principalmente pelo sistema do citocromo P450 para metabolitos hidroxilados com glucuronidação subsequente destes metabolitos hidroxilados. Esses metabólitos são essencialmente inativos contra o HIV-1. Os estudos in vitro sugerem que CYP3A4 e CYP2B6 são as principais isoenzimas responsáveis pelo metabolismo do efavirenz e que inibiu as isozimas P450 2C9, 2C19 e 3A4. Em estudos in vitro, o efavirenz não inibiu o CYP2E1 e inibiu apenas o CYP2D6 e o CYP1A2 em concentrações bem acima das alcançadas clinicamente.

A exposição plasmática do efavirenz pode ser aumentada em pacientes com o gene homozigoto G516T variante da isoenzima CYP2B6. As implicações clínicas de tal associação são desconhecido; no entanto, o potencial para um aumento da frequência e gravidade do efavirenz associado eventos adversos não podem ser excluídos.

O efavirenz demonstrou induzir o CYP3A4 e o CYP2B6, resultando na sua própria indução metabólica, que pode ser clinicamente relevante em alguns pacientes. Em voluntários não infectados, doses múltiplas de 200-400 mg por dia durante 10 dias resultaram em uma extensão de acumulação (22 - 42% menor) e uma meia-vida terminal mais curta em comparação com a dose única administração (veja abaixo). O efavirenz também demonstrou induzir o UGT1A1. Exposições de raltegravir (um substrato UGT1A1) são reduzidos na presença de Efavirenz. Embora os dados in vitro sugeriram que o Efavirenz inibe o CYP2C9 e o CYP2C19, tem havido relatos contraditórios de exposições aumentadas e diminuídas a substratos dessas enzimas quando coadministrado com Efavirenz in vivo. O efeito líquido da coadministração não é claro.

**Eliminação:** Efavirenz tem uma meia-vida terminal relativamente longa de pelo menos 52 horas após solteiro doses e 40-55 horas após doses múltiplas. Aproximadamente 14 - 34% de uma dose radiomarcada de O efavirenz foi recuperado na urina e menos de 1% da dose foi excretada na urina como Efavirenz inalterado.

**Insuficiência hepática:** em um estudo de dose única, a meia-vida foi dobrada em um único paciente com insuficiência hepática grave (Child Pugh Classe C), indicando um potencial para um grau muito maior de acumulação. Um estudo de dose múltipla não mostrou nenhum efeito significativo no Efavirenz farmacocinética em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh Classe A) em comparação com controles. Não havia dados suficientes para determinar se hepática moderada ou grave a deficiência (Child-Pugh Classe B ou C) afeta a farmacocinética do Efavirenz.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Efavirenz não foi mutagênico ou clastogênico em ensaios convencionais de genotoxicidade. O efavirenz induziu reabsorções fetais em ratos. Malformações foram observadas em 3 de 20 fetos / recém-nascidos de cinomolgos tratados com Efavirenz macacos que receberam doses que resultaram em concentrações plasmáticas de efavirenz semelhantes às observadas em humanos. Anencefalia e anoftalmia unilateral com alargamento secundário da língua foram observada em um feto, microoftalmia foi observada em outro feto, e fenda palatina foi observada em um terceiro feto. Não foram observadas malformações em fetos de ratos e coelhos tratados com Efavirenz. Hiperplasia biliar foi observada em macacos cynomolgus que receberam Efavirenz por  $\geq 1$  ano em uma dose resultando em valores médios de AUC aproximadamente 2 vezes maiores do que aqueles em humanos dado o dose recomendada. A hiperplasia biliar regrediu após a cessação da dosagem. Fibrose biliar foi observada em ratos. Convulsões não sustentadas foram observadas em alguns macacos que receberam Efavirenz por  $\geq 1$  ano, em doses que produzem valores plasmáticos de AUC 4 a 13 vezes maiores do que aqueles em humanos que receberam a dose recomendada. Os estudos de carcinogenicidade mostraram um aumento da incidência de tumores hepáticos e pulmonares em ratos fêmeas, mas não em ratos machos. O mecanismo de formação do tumor e o potencial relevância para humanos não são conhecidas. Os estudos de carcinogenicidade em ratos machos, ratos machos e fêmeas foram negativos. Enquanto o o potencial carcinogênico em humanos é desconhecido, esses dados sugerem que o benefício clínico de Efavirenz supera o risco potencial carcinogênico para humanos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

1. Monohidrato de lactose / Pharmatose 200M USP-NF
2. Glicolato de amido de sódio (Tipo A) USP-NF
3. Lauril Sulfato de Sódio (Stepanol WA-100) USP-NF
4. Água Purificada USP
5. Estearato de magnésio USP-NF

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável

### **6.3 Prazo de validade**

36 meses a partir da data de fabricação

### **6.4 Precauções especiais de armazenamento**

Não armazene acima de 30°C, proteja da luz. Os frascos devem ser mantidos bem fechados. Manter fora do alcance das crianças.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco redondo de HDPE branco opaco selado com um selo de indução e um branco resistente a crianças fecho de polipropileno. (tamanhos de embalagem: 30, 60 e 90 cápsulas).

### **6.6 Precauções especiais para descarte**

Nenhum requisito especial.

## **7. FABRICANTE:**

**MICRO LABS LIMITED**

**REGD. & CORPORATE OFFICE**

# 31, Race Course Road,

Bengaluru – 560 001

Karnataka, India

Tel: +91 – 80 – 2237 0451 – 57

Fax: +91 – 80 – 2237 0463

Email: exp@microlabs.in

Website: [www.microlabsltd.com](http://www.microlabsltd.com)

## **8. Fabricante:**

**MICRO LABS LIMITED**

Plot No. S-155 to S-159 & N1,

Phase-III & IV, Verna Industrial Estate, Verna Salcette

Goa – 403 722, India

Tel: +91 – (0) – 832 – 6686262, 6686286

Fax: +91 – (0) – 832 – 6686203

**9. Importado por:**

**Afri Farmacia Lda.**

Av. Das FPLM, No. 1277, R/c

Tel. 21462248/9

Maputo – Moçambique

**10. Números de autorização de comercialização**

**Número de Registo em Moçambique: J7182**

**11. Data da primeira autorização**

**Data de Registo em Moçambique: 24/03/2024**