

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

#### 1.1 Nome do produto:

Efavirenz Cápsulas 200 mg

#### 1.2 Dosagem:

200 mg

### 2. QUALIDADE E COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA

#### Efavirenz USP 200 mg

Sl. No.	Ingredientes	Especificação
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, preenchida 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 '01' impressa com 'M' na tampa e '03' no corpo, preenchido com pó granular branco a esbranquiçado.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

O efavirenz está indicado no tratamento de combinação antiviral de adultos, adolescentes e crianças com 3 ou mais anos de idade infectados com o vírus da imunodeficiência humana-1 (VIH-1).

O efavirenz não foi estudado de forma adequada em doentes com doença VIH avançada, nomeadamente em doentes com contagens de CD4 <50 células / mm<sup>3</sup> ou após falha dos regimes contendo inibidores da protease (IP). Embora a resistência cruzada de Efavirenz com IPs não tenha sido documentada, no momento, existem dados insuficientes sobre a eficácia do uso subsequente de terapia combinada baseada em IPs após falha dos regimes contendo Efavirenz.

#### 4.2 Posologia e método de administração

A terapia deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da infeção pelo HIV.

**Terapia antirretroviral concomitante:** Efavirenz deve ser administrado em combinação com outros medicamentos antirretrovirais.

Recomenda-se que o Efavirenz seja tomado com o estômago vazio. As concentrações aumentadas de Efavirenz observadas após a administração de Efavirenz com alimentos podem levar a um aumento na frequência das reações adversas. A fim de melhorar a tolerabilidade dos efeitos indesejáveis do sistema nervoso, a dosagem ao deitar é recomendada.

Adultos: a dose recomendada de Efavirenz em combinação com inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (NRTIs) com ou sem um IP é de 600 mg por via oral, uma vez ao dia.

**Ajuste da dose:** se Efavirenz for coadministrado com voriconazol, a dose de manutenção do voriconazol deve ser aumentada para 400 mg a cada 12 horas e a dose de Efavirenz deve ser reduzida em 50%, ou seja, para 300 mg uma vez ao dia. Quando o tratamento com voriconazol é interrompido, a dose inicial de Efavirenz deve ser restaurada.

Se Efavirenz for coadministrado com rifampicina a pacientes com peso igual ou superior a 50 kg, pode-se considerar um aumento da dose de Efavirenz para 800 mg / dia.

### **Populações especiais:**

**Compromisso renal:** a farmacocinética do Efavirenz não foi estudada em doentes com insuficiência renal; no entanto, menos de 1% de uma dose de Efavirenz é excretado na forma inalterada na urina, portanto, o impacto do comprometimento renal na eliminação do Efavirenz deve ser mínimo.

**Insuficiência hepática:** os pacientes com doença hepática leve podem ser tratados com a dose normalmente recomendada de Efavirenz. Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto a reações adversas relacionadas à dose, 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 de idade. Efavirenz cápsulas deve ser administrado apenas a crianças que são capazes de engolir cápsulas duras com segurança. A segurança e eficácia de Efavirenz em crianças com idade inferior a 3 anos ou com peso inferior a 13 kg não foram ainda estabelecidas.

### **Método de administração:**

O efavirenz cápsula deve ser tomado por via oral uma vez ao dia com o estômago vazio, de preferência ao deitar. Efavirenz é indicado em combinação antiviral.

### **4.3 Contraindicações**

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, pimizida, bepridil ou alcalóides da cravagem (por exemplo, ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina) porque a competição pelo metabolismo CYP3A4 e pelo Efavirenz pode resultar na inibição criar o potencial para efeitos indesejáveis graves e / ou com risco de vida [por exemplo, arritmias cardíacas, sedação prolongada ou depressão respiratória] Preparações à base de plantas contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*) não devem ser usadas durante o tratamento com Efavirenz devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas e redução dos efeitos clínicos do 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 a um regime em falha. Tal como acontece com todos os outros inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (NNRTIs), o vírus resistente surge rapidamente quando o Efavirenz é administrado como monoterapia. A escolha de novo (s) agente (s) antirretroviral (ais) a serem usados em combinação com Efavirenz deve levar em consideração o potencial de resistência cruzada viral.

A coadministração de Efavirenz com o comprimido de combinação fixa contendo Efavirenz, Emtricitabina e Tenofovir disoproxil fumarato não é recomendada, a menos que seja necessário 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 correspondente Resumo das Características do Medicamento.

Os pacientes devem ser informados de que a terapia antirretroviral atual, incluindo Efavirenz, não demonstrou prevenir o risco de transmissão do HIV a outras pessoas por contato sexual ou contaminação sanguínea. Precauções apropriadas devem continuar a ser empregadas.

Se qualquer medicamento antirretroviral em regime de associação for interrompido devido à suspeita de intolerância, deve-se considerar seriamente a descontinuação simultânea de todos os medicamentos antirretrovirais.

Os medicamentos anti-retrovirais devem ser reiniciados ao mesmo tempo após resolução dos sintomas de intolerância. A monoterapia intermitente e a reintrodução sequencial de agentes antirretrovirais não são aconselháveis devido ao potencial aumentado de seleção de vírus resistentes.

***Erupção cutânea:*** foi relatada erupção cutânea ligeira a moderada em estudos clínicos com Efavirenz e geralmente resolve com a continuação da terapêutica. Anti-histamínicos e / ou corticosteroides adequados podem melhorar a tolerabilidade e acelerar a resolução da erupção. Erupção cutânea grave associada a bolhas, descamação úmida ou ulceração foi relatada em menos de 1% dos pacientes tratados com Efavirenz.

A incidência de eritema multiforme ou síndrome de Stevens-Johnson foi de aproximadamente 0,1%. O 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 descontinuada, deve-se considerar a interrupção da terapia com outros agentes antirretrovirais para evitar o desenvolvimento de vírus resistentes.

A experiência com Efavirenz em pacientes que descontinuaram outros agentes antirretrovirais da classe NNRTI 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 dessas reações adversas psiquiátricas graves. Em particular, a depressão grave foi mais comum em pessoas com histórico de depressão. Houve também notificações pós-comercialização de depressão grave, morte por suicídio, delírios e comportamento semelhante a psicose. Os pacientes devem ser informados de que, se apresentarem sintomas como depressão grave, psicose ou ideação suicida, devem entrar em contato com o médico

imediatamente para avaliar a possibilidade de os sintomas estarem relacionados ao uso de Efavirenz e, em caso afirmativo, para determinar se os riscos de 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 na forma inalterada na urina, portanto o impacto do comprometimento renal na eliminação do Efavirenz deve ser mínimo. Não existe experiência em doentes com insuficiência renal grave e recomenda-se uma monitorização cuidadosa da segurança 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. A profilaxia com anti-histamínicos apropriados antes de iniciar a terapia com Efavirenz em crianças pode ser considerada.

Lactose: os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem 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. Os compostos que são substratos dessas enzimas podem ter concentrações plasmáticas diminuídas quando coadministrados com Efavirenz. Efavirenz pode ser um indutor de CYP2C19 e CYP2C9; no entanto, também foi observada inibição in vitro e o efeito líquido da coadministração com substratos dessas 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.

Os compostos ou preparações à base de plantas (por exemplo, extratos de Ginkgo biloba e erva de São João) que induzem essas enzimas podem originar uma diminuição das concentrações plasmáticas de Efavirenz.

O uso concomitante de erva de São João é contraindicado. O uso concomitante de extratos de Ginkgo biloba não é recomendado.

#### ***População pediátrica***

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

#### **Contraindicações 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 graves problemas de vida eventos ameaçadores.

Erva de São João (*Hypericum perforatum*): a co-administração de Efavirenz e Erva de São João ou preparações à base de plantas contendo Erva de São João é contra-indicada. Os níveis plasmáticos de Efavirenz podem ser reduzidos 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 estiver tomando erva de São João, interrompa a erva de São João, verifique os níveis virais e, se possível, os 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. Os compostos que são substratos dessas enzimas podem ter concentrações plasmáticas diminuídas quando coadministrados com Efavirenz. Efavirenz pode ser um indutor de CYP2C19 e CYP2C9; no entanto, também foi observada habitação *in vitro* e o efeito líquido da coadministração com substratos dessas 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.

Os compostos ou preparações à base de plantas (por exemplo, extratos de Ginkgo biloba e erva de São João) que induzem essas enzimas podem dar origem à diminuição das concentrações plasmáticas de efavirenz.

O uso concomitante de erva de São João é contra-indicado. O uso concomitante de extratos de Ginkgo biloba não é recomendado.

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

**Contraindicações do uso concomitante:** Efavirenz não deve ser administrado juntamente 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*):** A co-administração de efavirenz e erva de São João ou preparações à base de plantas contendo erva de São João é contra-indicada. Os níveis plasmáticos de efavirenz podem ser reduzidos pelo uso concomitante de erva de São João. Se um paciente já está tomando erva de São João, verifique 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 de inclusão da erva de São João e a dose de Efavirenz podem precisar de ajuste. 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 que não inibidores da protease e outros medicamentos anti-retrovirais estão listados na 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 disponíveis, 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 relatos retrospectivos de resultados consistentes com defeitos do tubo neural, incluindo meningomielocelo, 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 defeitos do tubo neural, foram relatados com o comprimido de combinação de dose fixa contendo Efavirenz, Emtricitabina e tenofovir Disoproxil fumarato. Não foi estabelecidos uma relação causal entre esses eventos e o uso de Efavirenz, e o denominador é desconhecido. Como tubo neural os defeitos ocorrem nas primeiras 4 semanas de desenvolvimento fetal (altura em que os tubos neurais são selados), 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 gestações 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 defeitos de nascença 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 na população em geral 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. Não existe informação suficiente sobre os efeitos do Efavirenz em recém-nascidos / lactentes. O risco para a criança não pode ser excluído. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com Efavirenz. Recomenda-se que as mulheres infectadas pelo HIV não amamentem seus filhos em nenhuma circunstância, a fim de evitar a transmissão do HIV.

**Fertilidade:** o efavirenz não prejudicou o acasalamento ou a fertilidade de ratos machos ou fêmeas e não afetou os espermatozoides 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 devem ser instruídos de que, se sentirem esses sintomas, 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 por dia em combinação com IPs e / ou NRTIs em estudos clínicos controlados, as reações adversas mais frequentemente relatadas de gravidade pelo menos moderada relatadas em pelo menos 5% dos pacientes foram erupções cutâneas (11,6%), tontura (8,5%), náusea (8,0%), cefaleia (5,7%) e fadiga (5,5%). As reações adversas mais notáveis associadas ao Efavirenz são erupção cutânea e sintomas do sistema nervoso. Os sintomas do sistema nervoso geralmente começam logo após o início da terapia e geralmente desaparecem após as primeiras 2 a 4 semanas. Reações cutâneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme; reações adversas

psiquiátricas, incluindo depressão grave, 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 na frequência das reações adversas.

O perfil de segurança a longo prazo dos regimes contendo efavirenz foi avaliado em um ensaio controlado (006) em que os pacientes receberam Efavirenz + zidovudina + lamivudina (n = 412, mediana duração 180 semanas), Efavirenz + indinavir (n = 415, duração mediana de 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: As reações adversas de gravidade moderada ou superior com pelo menos possível relação com o regime de tratamento (com base na atribuição do investigador) relatadas em ensaios clínicos de Efavirenz na dose recomendada em terapia combinada (n = 1.008) estão listadas abaixo. Também listadas em itálico estão as reações adversas observadas após a comercialização em associação com regimes de tratamento antirretroviral contendo Efavirenz. A frequência é definida usando a 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 ( $<1 / 10.000$ ).

Doenças do sistema imunológico	
incomum	hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e nutrição	
comum	hipertrigliceridemia *
hipercolesterolemia incomum *	
Distúrbios psiquiátricos	
comum	
	sonhos anormais, ansiedade, depressão, insônia *
incomum	affect lability, aggression, confusional state, euphoric mood, hallucination, mania, paranoia, psychosis†, suicide attempt, suicide ideation*
delírio raro ‡, neurose ‡, suicídio consumado ‡, *	
Doenças do sistema nervoso	
comum	cerebellar coordination and balance disturbances†, disturbance in attention (3.6%), dizziness (8.5%), headache (5.7%), somnolence (2.0%)*
agitação incomum, amnésia, ataxia, coordenação anormal, convulsões, pensamento anormal, *	
tremor†	
Desordens oculares	vision blurred
incomum	
Doenças do ouvido e do labirinto	tinnitus†, vertigo
incomum	

Desordens vasculares	flushing†
Gastrointestinal disorders	
comum	abdominal pain, diarrhoea, nausea, vomiting
pancreatite incomum	
Doenças hepatobiliares	
comum	aspartate aminotransferase (AST) increased*, alanine aminotransferase (ALT) increased*, gamma-glutamyltransferase (GGT) increased*
hepatite aguda incomum	
insuficiência hepática rara ‡, *	
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	
muito comum	rash (11.6%)*
prurido comum	
eritema multiforme incomum, síndrome de Stevens-Johnson *	
dermatite fotoalérgica rara †	
Sistema reprodutivo e distúrbios mamários	
incomum	Gynaecomastia
Perturbações gerais e condições no local de administração	
comum	Fatigue

**População pediátrica:** Os efeitos indesejáveis nas crianças foram geralmente semelhantes aos dos doentes adultos. 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, a erupção cutânea foi relatada em 46%) e foi mais frequentemente de grau superior do que em adultos (erupção cutânea grave foi relatada em 5,3% de crianças). A profilaxia com anti-histamínicos apropriados antes de iniciar a terapia com Efavirenz em crianças pode ser considerada. 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 tonturas. Nenhuma criança apresentou sintomas graves ou teve que interromper o tratamento devido a sintomas do sistema nervoso.

#### 4.9 SOBREDOSAGEM

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

O tratamento da sobredosagem com Efavirenz deve consistir em medidas gerais de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente. 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

**Código ATC:** 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  $\mu$ M foram atingidas 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<sub>max</sub> e AUC foram observados para doses até 1.600 mg; os aumentos foram menos do que proporcionais, sugerindo absorção diminuída em doses mais altas. O tempo para atingir as concentrações plasmáticas máximas (3 - 5 horas) não se alterou após doses múltiplas e as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio foram atingidas em 6 - 7 dias.

Em pacientes infectados pelo HIV em estado estacionário, a C<sub>max</sub> média, a C<sub>min</sub> 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 ao dia, a C<sub>max</sub> no estado estacionário foi de  $12,9 \pm 3,7$   $\mu$ M (29%) [Média  $\pm$  D.P. (% C.V.)], a C<sub>min</sub> em estado estacionário foi de  $5,6 \pm 3,2$   $\mu$ M (57%) e a AUC foi de  $184 \pm 73$   $\mu$ M • h (40%).

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

**Biodisponibilidade do conteúdo das cápsulas misturadas 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, geleia de uva, iogurte ou fórmula infantil) atingiu a bioequivalência critérios para a AUC da formulação de cápsula intacta administrada em jejum.

**Distribuição:** O efavirenz liga-se fortemente (aproximadamente 99,5 - 99,75%) às proteínas plasmáticas humanas, predominantemente a 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) do Efavirenz no plasma.

**Biotransformação:** estudos em humanos e estudos in vitro usando microsomas hepáticos humanos 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 2C9, 2C19 e 3A4 de P450.

Em estudos in vitro, o efavirenz não inibiu o CYP2E1 e inibiu o CYP2D6 e o CYP1A2 apenas em concentrações bem superiores às alcançadas clinicamente.

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

O efavirenz demonstrou induzir o CYP3A4 e o CYP2B6, resultando na indução do seu próprio metabolismo, que pode ser clinicamente relevante em alguns doentes. Em voluntários não infectados, doses múltiplas de 200-400 mg por dia durante 10 dias resultaram em uma extensão de acumulação menor do que o previsto (22-42% menor) e uma meia-vida terminal mais curta em comparação com a administração de dose única (ver abaixo). O efavirenz também demonstrou induzir o UGT1A1. As exposições ao raltegravir (um substrato do UGT1A1) são reduzidas na presença de Efavirenz.

Embora os dados in vitro sugiram que o Efavirenz inibe o CYP2C9 e o CYP2C19, tem havido relatos contraditórios de exposições aumentadas e diminuídas a substratos destas enzimas quando coadministrado com Efavirenz in vivo. O efeito líquido da coadministração não é claro.

**Eliminação:** o efavirenz tem uma semivida terminal relativamente longa de pelo menos 52 horas após doses únicas 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 duplicada 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 na farmacocinética Efavirenz em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh Classe A) em comparação com controles. Não houve dados suficientes para determinar se a insuficiência hepática moderada ou grave (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.

Foram observadas malformações em 3 de 20 fetos / recém-nascidos de macacos cinomolgos tratados com Efavirenz 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 observadas em um feto, microoftalmia em outro feto e fenda palatina em um terceiro feto.

Não foram observadas malformações em fetos de ratos e coelhos tratados com Efavirenz.

A hiperplasia biliar foi observada em macacos cynomolgus que receberam Efavirenz por  $\geq 1$  ano em uma dose que resultou em valores médios de AUC aproximadamente 2 vezes maiores do que aqueles em humanos aos quais foi administrado 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 geram valores plasmáticos de AUC 4 a 13 vezes maiores do que aqueles em humanos aos quais foi administrada 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 a relevância potencial para humanos não são conhecidos.

Os estudos de carcinogenicidade em ratos machos, ratos machos e fêmeas foram negativos. Embora o potencial carcinogênico em humanos seja desconhecido, esses dados sugerem que o benefício clínico do Efavirenz supera o potencial risco carcinogênico em 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.

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

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

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

Nenhum requisito especial.

## **7. FABRICANTE DO PRODUTO ACABADO**

### **MICRO LABS LIMITED**

Plot S-155 to S-159 & N1, Phase-III & IV,

Verna Industrial Estate, Verna Salcette Goa-403 722, India

Email: [exp@microlabs.in](mailto:exp@microlabs.in)

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

**8. Números de autorização de comercialização**

-X-X-X-X-

**9. Data da primeira autorização**

-X-X-X-X-

**10. Data de Publicação**

Agosto de 2020

**11. Importado por:**

**Afri Farmácia Lda.**

Av. FPLM, n°1277, R/c

Tel.: 21462248/9

**Maputo- Moçambique**

**Número de Registo em Moçambique: J7183**

**Data de Registo em Moçambique: 24/09/2024**