

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SUSTIVA 50 mg capsule rigide  
SUSTIVA 100 mg capsule rigide  
SUSTIVA 200 mg capsule rigide

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

### SUSTIVA 50 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene: 50 mg di efavirenz.

Eccipiente con effetto noto

Ogni capsula rigida contiene 28,5 mg di lattosio (come monoidrato).

### SUSTIVA 100 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene: 100 mg di efavirenz.

Eccipiente con effetto noto

Ogni capsula rigida contiene 57,0 mg di lattosio (come monoidrato).

### SUSTIVA 200 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene: 200 mg di efavirenz

Eccipiente con effetto noto

Ogni capsula rigida contiene 114,0 mg di lattosio (come monoidrato).

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsule rigide

### SUSTIVA 50 mg capsule rigide

Di colore giallo scuro e bianco hanno il marchio "SUSTIVA" sulla chiusura gialla scura e "50 mg" sul corpo bianco.

### SUSTIVA 100 mg capsule rigide

Bianche hanno il marchio "SUSTIVA" sul corpo e "100 mg" sulla chiusura.

### SUSTIVA 200 mg capsule rigide

Di colore giallo scuro hanno il marchio "SUSTIVA" sul corpo e "200 mg" sulla chiusura.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

SUSTIVA è indicato in associazione nel trattamento antivirale di adulti, adolescenti e bambini, dai 3 mesi di età o più e con peso corporeo di almeno 3,5 kg, infetti dal virus-1 dell'immunodeficienza umana (HIV-1).

SUSTIVA 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 SUSTIVA.

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

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

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

##### *Adulti*

La dose raccomandata di efavirenz in associazione 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.

##### *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. 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).

##### *Bambini e adolescenti (dai 3 mesi ai 17 anni)*

Nella tabella 1 sono riportate le dosi raccomandate di efavirenz in associazione con un PI e/o con gli NRTI, per i pazienti di età compresa tra i 3 mesi e i 17 anni. Le capsule rigide intatte di efavirenz devono essere somministrate ai bambini solo quando si abbia la certezza che siano in grado di deglutire capsule rigide.

**Tabella 1: Dosi pediatriche da somministrare una volta al giorno\***

<b>Peso corporeo kg</b>	<b>efavirenz Dose (mg)</b>	<b>Numero di Capsule o Compresse e Dose da somministrare</b>
da 3,5 a < 5	100	una capsula da 100 mg
da 5 a < 7,5	150	una capsula da 100 mg + una capsula da 50 mg
da 7,5 a < 15	200	una capsula da 200 mg
da 15 a < 20	250	una capsula da 200 mg + una capsula da 50 mg
da 20 a < 25	300	tre capsule da 100 mg
da 25 a < 32,5	350	tre capsule da 100 mg + una capsula 50 mg
da 32,5 a < 40	400	due capsule da 200 mg
≥ 40	600	una compressa da 600 mg o tre capsule da 200 mg

\*Per informazioni sulla biodisponibilità del contenuto della capsula mescolato con il cibo come veicolo, vedere paragrafo 5.2.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione 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*

I pazienti affetti da malattie epatiche lievi o moderate 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 di età inferiore ai 3 mesi o che pesano meno di 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).

#### *Pazienti che non sono in grado di deglutire*

Capsule dispersibili: per pazienti di almeno 3 mesi di età e che pesano almeno 3,5 kg che non sono in grado di deglutire le capsule, il contenuto della capsula può essere somministrato con una piccola quantità di cibo usando il metodo di somministrazione delle capsule dispersibili (vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni). Nelle 2 ore successive alla somministrazione di efavirenz non deve essere consumato altro cibo.

### **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).

La co-somministrazione con terfenadina, astemizolo, cisapride, midazolam, triazolam, pimozone, bepridil o gli alcaloidi della segale cornuta (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 possono 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).

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 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 *Ginko 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 farmaco-resistenti.

### Rash

Negli studi clinici con efavirenz sono stati segnalati rash cutanei da lievi a moderati che si risolvono solitamente continuando la terapia. Per renderli più tollerabili e accelerarne la risoluzione, si può far uso di opportuni antistaminici e/o corticosteroidi. Grave rash associato a pustole, 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 verificano rash gravi associati a pustole, 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 farmaco-resistenti (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, mania, 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

Sintomi che includono, ma non sono limitati ad essi, come capogiri, insonnia, sonnolenza, diminuzione della concentrazione e sogni vividi sono reazioni avverse frequentemente riportate in studi clinici in pazienti che ricevevano 600 mg di efavirenz al giorno (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 pediatrici 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

E' 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, se necessario. Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'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 livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare. Tali cambiamenti possono in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

### 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 caso contenute nelle schede tecniche dei relativi medicinali.

#### *Insufficienza 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.

I casi di rash cutanei 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 con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di mancanza di Lapp 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 di CYP3A4, CYP2B6 e UGT1A1. Altri 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 può 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 di 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 della segale cornuta (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 co-somministrazione 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 2: Interazioni tra efavirenz ed altri medicinali negli adulti**

Medicinali valutati per area terapeutica (dose)	Effetti sui livelli di farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervallo di confidenza, se disponibile <sup>a</sup> (meccanismo)	Raccomandazioni per la co-somministrazione con efavirenz
<b>ANTINFETTIVI</b>		
<b>Antivirali per HIV</b>		
<b>Inibitori delle Proteasi (PI)</b>		
<p>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)</p> <p>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)</p>	<p>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)</p> <p>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</p>	<p>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.</p>
<p>Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg due volte al giorno*/100 mg due volte al giorno/600 mg una volta al giorno)</p> <p>* dosi più basse di quelle raccomandate: sono attesi risultati simili con dosi raccomandate.</p>	<p>Darunavir: AUC: ↓ 13% C<sub>min</sub>: ↓ 31% C<sub>max</sub>: ↓ 15% (induzione del CYP3A4)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21% C<sub>min</sub>: ↑ 17% C<sub>max</sub>: ↑ 15% (inibizione del CYP3A4)</p>	<p>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.</p>
<p>Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg due volte al giorno/100 mg due volte al giorno/600 mg una volta al giorno)</p> <p>Fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz</p> <p>Fosamprenavir/saquinavir/efavirenz</p>	<p>Nessuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa. Non sono stati condotti studi di interazione.</p> <p>Non sono stati condotti studi di interazione</p> <p>Non sono stati condotti studi di interazione</p>	<p>Per nessuno di questi medicinali è necessario un aggiustamento della dose. Vedere anche la sezione sottostante su ritonavir.</p> <p>Per nessuno di questi medicinali è necessario un aggiustamento della dose.</p> <p>Non raccomandata, in quanto si prevede possa essere significativamente diminuita l'esposizione ad ambedue gli Inibitori delle Proteasi.</p>
<p>Indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg una volta al giorno)</p>	<p>Indinavir: AUC : ↓ 31% (da ↓ 8 a ↓ 47) C<sub>min</sub> : ↓ 40%</p> <p>Una riduzione simile nell'esposizione di indinavir è stata osservata quando indinavir 1000 mg q8h è stato somministrato con efavirenz 600 mg al</p>	<p>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</p>

Medicinali valutati per area terapeutica (dose)	Effetti sui livelli di farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervallo di confidenza, se disponibile <sup>a</sup> (meccanismo)	Raccomandazioni per la co-somministrazione con efavirenz
	giorno. (induzione del CYP3A4) Efavirenz: Nessuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa.	farmacocinetiche osservate.
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.	Non è necessario alcun aggiustamento nella dose di efavirenz quando somministrato con indinavir o indinavir/ritonavir.  Vedere più avanti la sezione relativa a ritonavir.
Lopinavir/ritonavir capsule molli o soluzione orale/efavirenz  Lopinavir/ritonavir compresse/efavirenz (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)	Sostanziale diminuzione dell'esposizione di lopinavir.  Concentrazioni di lopinavir: ↓ 30-40%  Concentrazioni di lopinavir: simili a lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno senza efavirenz.	Con efavirenz, considerare un aumento del 33% del dosaggio di lopinavir/ritonavir capsule molli o soluzione orale (4 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, può 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.
Nelfinavir/efavirenz (750 mg q8h/600 mg una volta al giorno)	Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (da ↑ 8 a ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 21% (da ↑ 10 a ↑ 33) Generalmente, la combinazione è stata ben tollerata.	Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio per ambedue i medicinali.
Ritonavir/efavirenz (500 mg due volte al giorno/600 mg una volta al giorno)	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:	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.

Medicinali valutati per area terapeutica (dose)	Effetti sui livelli di farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervallo di confidenza, se disponibile <sup>a</sup> (meccanismo)	Raccomandazioni per la co-somministrazione con efavirenz
	<p>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>	
Saquinavir/ritonavir/efavirenz	Non sono stati condotti studi di interazione.	Non sono disponibili dati per 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% (da ↓ 38 a ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (da ↓ 37 a ↓ 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>		
NRTI/efavirenz	Non sono stati effettuati studi specifici sulle interazioni tra efavirenz e altri NRTI oltre a lamivudina, zidovudina e tenofovir disoproxil. Non si prevedono interazioni clinicamente rilevanti perché 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.

Medicinali valutati per area terapeutica (dose)	Effetti sui livelli di farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervallo di confidenza, se disponibile <sup>a</sup> (meccanismo)	Raccomandazioni per la co-somministrazione con efavirenz
<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: AUC: ↔ 20% C <sub>max</sub> : ↔ 11% (induzione di CYP3A - effetto su boceprevir) *0-8 ore Nessun effetto (↔) equivale a una riduzione della stima del rapporto medio di ≤20% o un aumento della stima del rapporto medio di ≤25%	Le concentrazioni plasmatiche minime di boceprevir sono risultate ridotte quando somministrato con efavirenz. L'esito clinico di questa riduzione osservata delle concentrazioni minime di boceprevir non è stato valutato direttamente.
Telaprevir/Efavirenz (1,125 mg q8h/600 mg una volta al giorno)	Telaprevir (relativo a 750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (da ↓ 8 a ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14% (da ↓ 3 a ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25% (da ↓ 14 a ↓ 34)% Efavirenz: AUC: ↓ 18% (da ↓ 10 a ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (da ↓ 15 a ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10% (da ↑ 1 a ↓ 19)% (induzione di CYP3A da parte di efavirenz)	Se efavirenz e telaprevir sono co-somministrati, telaprevir deve essere usato alla dose di 1,125 mg ogni 8 ore.
Simeprevir/Efavirenz (150 mg 1 volta al giorno/ 600 mg 1 volta al giorno)	Simeprevir: AUC: ↓71% (da ↓67 a ↓74) C <sub>max</sub> : ↓51% (da ↓46 a ↓56) C <sub>min</sub> : ↓91% (da ↓88 a ↓92) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ 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)	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 può risultare una perdita dell'effetto terapeutico di simeprevir. La co-somministrazione di simeprevir con efavirenz non è raccomandata.
Sofosbuvir/Velpatasvir	↔sofosbuvir ↓velpatasvir ↔efavirenz	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 ulteriori informazioni.
Velpatasvir/Sofosbuvir/ Voxilaprevir	↓velpatasvir ↓voxilaprevir	La co-somministrazione di velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir con efavirenz non è

Medicinali valutati per area terapeutica (dose)	Effetti sui livelli di farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervallo di confidenza, se disponibile <sup>a</sup> (meccanismo)	Raccomandazioni per la co-somministrazione con efavirenz
		raccomandata, poiché potrebbe ridurre le concentrazioni di velpatasvir e voxilaprevir. Fare riferimento alle informazioni sulla prescrizione di velpatasvir /sofosbuvir/voxilaprevir per ulteriori informazioni.
Inibitore delle 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) C <sub>max</sub> : ↓ 26% (da ↓ 15 a ↓ 35) Claritromicina 14-idrossimetabolita: AUC: ↑ 34% (da ↑ 18 a ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49% (da ↑ 32 a ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (da ↑ 3 a ↑ 19) (induzione del CYP3A4) Sviluppo di rash nel 46% di volontari non infetti che hanno ricevuto efavirenz e claritromicina.	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 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.

Medicinali valutati per area terapeutica (dose)	Effetti sui livelli di farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervallo di confidenza, se disponibile <sup>a</sup> (meccanismo)	Raccomandazioni per la co-somministrazione con efavirenz
<b>Antimicobatterici</b>		
Rifabutin/efavirenz (300 mg una volta al giorno/600 mg una volta al giorno)	Rifabutin: 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 rifabutin deve essere incrementato del 50% quando somministrata con efavirenz. Considerare il raddoppio del dosaggio di rifabutin nei regimi in cui rifabutin 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 un aumento della dose giornaliera di efavirenz a 800 mg può dare un'esposizione simile alla 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, incluso il dosaggio da 600 mg.
<b>Antifungini</b>		
Itraconazolo/efavirenz (200 mg q12h/600 mg una volta al giorno)	Itraconazolo: AUC: ↓ 39% (da ↓ 21 a ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (da ↓ 20 a ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (da ↓ 27 a ↓ 58) (diminuzione delle concentrazioni di itraconazolo: induzione del CYP3A4) Idrossitraconazolo: AUC: ↓ 37% (da ↓ 14 a ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (da ↓ 12 a ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (da ↓ 18 a ↓ 60) Efavirenz: Nessun cambiamento farmacocinetico rilevante.	Poiché non può essere raccomandato alcun dosaggio si deve considerare un trattamento antifungino alternativo.
Posaconazolo/efavirenz (400 mg una volta al giorno)	Posaconazolo: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45%	L'uso concomitante di posaconazolo ed efavirenz deve essere evitato a meno che il

Medicinali valutati per area terapeutica (dose)	Effetti sui livelli di farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervallo di confidenza, se disponibile <sup>a</sup> (meccanismo)	Raccomandazioni per la co-somministrazione con efavirenz
	(induzione dell'UDP-G)	beneficio del paziente non superi il rischio
<p>Voriconazolo/efavirenz (200 mg due volte al giorno/400 mg una volta al giorno)</p> <p>Voriconazolo/efavirenz (400 mg due volte al giorno/300 mg una volta al giorno)</p>	<p>Voriconazolo: AUC: ↓ 77% C<sub>max</sub>: ↓ 61%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 44% C<sub>max</sub>: ↑ 38%</p> <p>Voriconazolo: AUC: ↓ 7% (da ↓ 23 a ↑ 13) * C<sub>max</sub>: ↑ 23% (da ↓ 1 a ↑ 53) *</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 17% (da ↑ 6 a ↑ 29) ** C<sub>max</sub>: ↔**</p> <p>*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>	<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 iniziale di efavirenz.</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 (compresse da 20/120 mg, 6 dosi da 4 compresse ciascuna per 3 giorni/600 mg una volta al giorno)	<p>Artemetere: AUC: ↓ 51% C<sub>max</sub>: ↓ 21%</p> <p>Diidroartemisinina: AUC: ↓ 46% C<sub>max</sub>: ↓ 38%</p> <p>Lumefantrina: AUC: ↓ 21% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↓ 17% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>(induzione del CYP3A4)</p>	<p>Poichè la riduzione delle concentrazioni di artemetere, diidroartemisinina o lumefantrina può provocare una riduzione dell'efficacia antimalarica, si raccomanda cautela quando efavirenz e le compresse di artemetere/lumefantrina sono co-somministrati.</p>
Atovaquone e proguanil idrocloruro/Efavirenz (250/100 mg dose singola/600 mg una volta al giorno)	<p>Atovaquone: AUC: ↓ 75% (↓ 62 a ↓ 84) C<sub>max</sub>: ↓ 44% (↓ 20 a ↓ 61)</p> <p>Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 a ↓ 65) C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>La co-somministrazione di atovaquone/proguanil con efavirenz dovrebbe essere evitata.</p>
<b>ANTIACIDI</b>		
<p>Antiacidi a base di alluminio idrossido-magnesio idrossido-simeticone/efavirenz (30 ml in dose singola/400 mg in dose singola)</p> <p>Famotidina/efavirenz (40 mg in dose singola/400 mg in dose singola)</p>	<p>Né gli antiacidi a base di idrossido di alluminio/magnesio né famotidina hanno alterato l'assorbimento di efavirenz.</p>	<p>Si ritiene che la co-somministrazione di efavirenz con medicinali che variano il pH gastrico non influisca sull'assorbimento di efavirenz.</p>



Medicinali valutati per area terapeutica (dose)	Effetti sui livelli di farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervallo di confidenza, se disponibile <sup>a</sup> (meccanismo)	Raccomandazioni per la co-somministrazione con efavirenz
<b>ANSIOLITICI</b>		
Lorazepam/efavirenz (2 mg in dose singola/600 mg una volta al giorno)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (da ↑ 1 a ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (da ↑ 2 a ↑ 32) Questi cambiamenti non sono considerati clinicamente rilevanti.	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 o dell'acenocumarolo sono potenzialmente aumentati o abbassati da efavirenz.	Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio del warfarin o dell'acenocumarolo.
<b>ANTICONVULSIVI</b>		
Carbamazepina/efavirenz (400 mg una volta al giorno/600 mg una volta al giorno)	Carbamazepina: AUC: ↓ 27% (da ↓ 20 a ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (da ↓ 15 a ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (da ↓ 24 a ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (da ↓ 32 a ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (da ↓ 15 a ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (da ↓ 41 a ↓ 53) (diminuzione delle concentrazioni di carbamazepina: induzione del CYP3A4; diminuzione delle concentrazioni di efavirenz: induzione del CYP3A4 e del CYP2B6n) L'AUC, la C <sub>max</sub> e la C <sub>min</sub> allo <i>steady state</i> dell'eossido, metabolita attivo della carbamazepina sono rimasti invariati. La co-somministrazione di dosaggi più alti di efavirenz o carbamazepina non è stata studiata.	Non si può raccomandare un dosaggio. Si deve prendere in considerazione il trattamento con un altro anticonvulsivo. I livelli plasmatici di carbamazepine devono essere monitorati periodicamente.
Fenitoina, fenobarbital ed altri anticonvulsivi che sono substrati degli isoenzimi CYP450	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.	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.
Acido valproico/efavirenz (250 mg due volte al giorno/600 mg una volta al giorno)	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	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di efavirenz. I pazienti devono essere monitorati per convulsioni.
Vigabatrin/efavirenz Gabapentin/efavirenz	Non sono stati effettuati studi di interazione. Non si aspettano ininterazioni clinicamente significative dal momento che vigabatrin e gabapentin sono eliminati immodificati esclusivamente nelle urine ed è improbabile che competano con gli stessi enzimi metabolici e le stesse vie di eliminazione di efavirenz.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per tutti questi medicinali.

Medicinali valutati per area terapeutica (dose)	Effetti sui livelli di farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervallo di confidenza, se disponibile <sup>a</sup> (meccanismo)	Raccomandazioni per la co-somministrazione con efavirenz
<b>ANTIDEPRESSIVI</b>		
<b>Inibitori selettivi del Reuptake della Serotonina (SSRI)</b>		
Sertralina/efavirenz (50 mg una volta al giorno/600 mg una volta al giorno)	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) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (da ↑ 6 a ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (induzione del CYP3A4)	Gli incrementi di dosaggio della sertralina devono essere stabiliti in base alla risposta clinica. Non è necessario un aggiustamento della dose 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 della dose 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>INIBITORI DELLA RICAPTAZIONE DELLA NORADRENALINA E DELLA DOPAMINA</b>		
Bupropione/Efavirenz [150 mg dose singola(rilascio controllato)/600 mg una volta al giorno]	Bupropione: AUC: ↓ 55% (↓ 48 a ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 47) Idrossibupropione: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 a ↑ 80) (induzione del CYP2B6)	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>ANTISTAMINICI</b>		
Cetirizina/efavirenz (10 mg in dose singola/600 mg una volta al giorno)	Cetirizina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24% (da ↓ 18 a ↓ 30) Questi cambiamenti non sono considerati clinicamente significativi. Efavirenz: Nessuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per ambedue i medicinali.
<b>CARDIOVASCOLARI</b>		
<b>Calcio-antagonisti</b>		
Diltiazem/efavirenz (240 mg una volta al giorno/600 mg una volta al giorno)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (da ↓ 55 a ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (da ↓ 50 a ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (da ↓ 44 a ↓ 75) Desacetil diltiazem: AUC: ↓ 75% (da ↓ 59 a ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (da ↓ 57 a ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (da ↓ 44 a ↓ 75) N-monodesmetil diltiazem: AUC: ↓ 37% (da ↓ 17 a ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (da ↓ 7 a ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (da ↓ 17 a ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (da ↑ 5 a ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (da ↑ 6 a ↑ 26)	L'aggiustamento posologico del 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.

Medicinali valutati per area terapeutica (dose)	Effetti sui livelli di farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervallo di confidenza, se disponibile <sup>a</sup> (meccanismo)	Raccomandazioni per la co-somministrazione con efavirenz
	C <sub>min</sub> : ↑ 13% (da ↑ 1 a ↑ 26) (induzione del CYP3A4) L'incremento dei parametri farmacocinetici di efavirenz non è considerato clinicamente rilevante.	
Verapamil, felodipina, nifedipina e nicardipina	Non sono stati effettuati studi di interazione. Quando efavirenz è co-somministrato con un calcio-antagonista che è sustrato dell'enzima CYP3A4, è possibile che si verifichi una riduzione delle concentrazioni plasmatiche del calcio-antagonista.	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).
<b>AGENTI IPOLIPIDEMIZZANTI</b>		
<b>Inibitori dell'HMG Co-A Reduttasi</b>		
Atorvastatina/efavirenz (10 mg una volta al giorno/600 mg una volta al giorno)	Atorvastatina: AUC: ↓ 43% (da ↓ 34 a ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12% (da ↓ 1 a ↓ 26) 2-idrossi atorvastatina: AUC: ↓ 35% (da ↓ 13 a ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (da ↓ 0 a ↓ 23) 4-idrossi atorvastatina: AUC: ↓ 4% (da ↓ 0 a ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (da ↓ 9 a ↓ 51) Inibitori attivi dell'HMG Co-A Reduttasi totali: AUC: ↓ 34% (da ↓ 21 a ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (da ↓ 2 a ↓ 26)	I livelli di colesterolo devono essere controllati periodicamente. Possono essere richiesti aggiustamenti della dose di atorvastatina (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di atorvastatina). Non è necessario alcun aggiustamento della dose di efavirenz.
Pravastatina/efavirenz (40 mg una volta al giorno/600 mg una volta al giorno)	Pravastatina: AUC: ↓ 40% (da ↓ 26 a ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (da ↓ 59 a ↑ 12)	I livelli di colesterolo devono essere controllati periodicamente. Possono essere richiesti aggiustamenti del dosaggio di pravastatina (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di pravastatina). Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di efavirenz.
Simvastatina/efavirenz (40 mg una volta al giorno/600 mg una volta al giorno)	Simvastatina: AUC: ↓ 69% (da ↓ 62 a ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (da ↓ 63 a ↓ 79) Simvastatin acid: AUC: ↓ 58% (da ↓ 39 a ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (da ↓ 32 a ↓ 58) Inibitori attivi dell'HMG Co-A Reduttasi totali: AUC: ↓ 60% (da ↓ 52 a ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (da ↓ 55 a ↓ 78) (induzione del CYP3A4) La co-somministrazione di efavirenz con atorvastatina, pravastatina, o simvastatina non influenza i valori dell'AUC o della C <sub>max</sub> 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 della dose per entrambi i medicinali.

Medicinali valutati per area terapeutica (dose)	Effetti sui livelli di farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervallo di confidenza, se disponibile <sup>a</sup> (meccanismo)	Raccomandazioni per la co-somministrazione con efavirenz
<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 <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8% (da ↑ 14 a ↓ 25) Norelgestromin (metabolita attivo): AUC: ↓ 64% (da ↓ 62 a ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46% (da ↓ 39 a ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82% (da ↓ 79 a ↓ 85) Levonorgestrel (metabolita attivo): AUC: ↓ 83% (da ↓ 79 a ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80% (da ↓ 77 a ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86% (da ↓ 80 a ↓ 90) (induzione del metabolismo) Efavirenz: nessuna interazione clinicamente significativa. La rilevanza clinica di questi effetti non è nota.	Si dovranno usare validi contraccettivi meccanici in aggiunta ai contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.6).
Iniettabile: Depomedroxiprogesterone acetato (DMPA)/efavirenz (150 mg im DMPA in dose singola)	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.	Data la scarsità delle informazioni disponibili, si dovranno usare validi contraccettivi meccanici in aggiunta ai contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.6).
Impianto: Etonogestrel/efavirenz	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.	Si dovranno usare validi contraccettivi meccanici in aggiunta ai contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.6).
<b>IMMUNOSOPPRESSORI</b>		
Immunosoppressori metabolizzati dal CYP3A4 (per esempio: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus)/efavirenz	Non sono stati effettuati studi di interazione. E' possibile una diminuita esposizione dell'immunosoppressore (induzione del CYP3A4). Non ci si aspetta che tali immunosoppressori abbiano un effetto sull'esposizione di efavirenz.	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 dell'immunosoppressore per almeno 2 settimane (fino al raggiungimento di concentrazioni stabili).

Medicinali valutati per area terapeutica (dose)	Effetti sui livelli di farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervallo di confidenza, se disponibile <sup>a</sup> (meccanismo)	Raccomandazioni per la co-somministrazione con efavirenz
<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.	La somministrazione concomitante con efavirenz deve essere evitata per via del rischio di prolungamento del QTc (vedere paragrafo 4.3)
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 co-somministrati.

<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

stabilità, 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 esitate 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 deve essere interrotto durante il trattamento con SUSTIVA. 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 ne' l'accoppiamento ne' la fertilità dei ratti maschi o femmine (dosi fino a 100 mg/kg/bid) e non ha interessato ne' lo sperma ne' 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, per cui si deve proibire ai pazienti di svolgere attività potenzialmente pericolose come guidare veicoli e azionare macchine se avvertono questi disturbi.

## **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: rash (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 rash 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 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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) o molto raro ( $< 1/10.000$ ).

<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
non comune	Ipersensibilità
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
comune	ipertrigliceridemia*
non comune	Ipercolesterolemia*
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
comune	alterazioni dell'attività onirica, ansia, depressione, insonnia*
non comune	labilità affettiva, aggressività, stato confusionale, euforia, allucinazioni, manie, paranoia, <i>psicosi</i> <sup>†</sup> , tentativo di suicidio, ideazione suicidaria, catatonìa*
raro	<i>delusione</i> <sup>‡</sup> , <i>nevrosi</i> <sup>‡</sup> , <i>suicidio</i> <sup>‡*</sup>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
comune	<i>disturbi del coordinamento dell'equilibrio cerebellare</i> <sup>‡</sup> , disturbi dell'attenzione(3,6%), capogiri (8,5%), cefalea (5,7%), sonnolenza (2,0%)*
non comune	agitazione, amnesia, atassia, coordinazione anormale, convulsioni, alterazioni del pensiero,* <i>tremore</i> <sup>‡</sup>
<b>Patologie dell'occhio</b>	
non comune	visione offuscata
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
non comune	<i>tinnito</i> <sup>‡</sup> , vertigine
<b>Patologie vascolari</b>	
non comune	<i>arrossamento</i> <sup>‡</sup>
<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-glutamilttransferasi (GGT)*
non comune	epatite acuta
raro	<i>insufficienza epatica</i> <sup>‡*</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
molto comune	rash (11,6%)*
comune	prurito
non comune	eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson*
raro	<i>dermatite fotoallergica</i> <sup>‡</sup>
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
non comune	ginecomastia
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
comune	affaticabilità

\* , † , ‡ Per maggiori dettagli vedere paragrafo *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 in questi studi clinici (n=3.969).

### *Rash*

Negli studi clinici, il 26% dei pazienti trattati con 600 mg di efavirenz ha manifestato rash cutanei contro il 17% dei pazienti dei gruppi di controllo. Nel 18% dei pazienti trattati con efavirenz i rash cutanei sono stati ritenuti correlati al medicinale. Meno dell'1% dei pazienti trattati con efavirenz è stato colpito da rash grave e l'1,7% ha interrotto la terapia in seguito a rash cutaneo. 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, i rash si risolvono entro un mese senza interrompere la terapia. Ai pazienti che hanno interrotto la terapia a causa di rash cutanei, 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 rash 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 esperienza di disturbi psichiatrici appaiono a maggior rischio per queste gravi reazioni avverse psichiatriche. Si sono anche avute segnalazioni post-marketing di morte per suicidio, episodi deliranti, comportamento simil-psicotico e catatonia.



## *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. 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 ha 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 e 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. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'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 sconosciuta (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 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*

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (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 rash ( 59 su 182 (32%) in terapia con efavirenz) e spesso è stato di grado più elevato che negli adulti (rash grave è stato riportato in 6 bambini su 182 (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 media della terapia 68 settimane) e 84 trattati con uno schema terapeutico di controllo (durata media 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 riportato [nell'Allegato V](#)**.

## **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**

Gruppo farmacoterapeutico: 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. E' 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 analoga 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 3 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 3: Risultati dell'efficacia per lo studio 006**

Schema di trattamento <sup>d</sup>	n	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> )	
		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 4. 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 4: Risultati di 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 SUSTIVA in associazione con didanosina e emtricitabina in pazienti pediatriche 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 SUSTIVA. 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 SUSTIVA 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 SUSTIVA. 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 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 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 SUSTIVA in associazione con nelfinavir e un NRTI in pazienti pediatrici 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 SUSTIVA. 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 comprese fra 100 mg e 1.600 mg. Si sono osservati aumenti correlati al dosaggio nella 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 la C<sub>max</sub>, il valore medio per la 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

La biodisponibilità di una dose singola da 600 mg di efavirenz capsule rigide in volontari non infetti è aumentata rispettivamente del 22% e 17% quando somministrata con un pasto ad alto contenuto di grasso o di normale composizione rispetto alla biodisponibilità di una dose da 600 mg somministrata senza cibo (vedere paragrafo 4.4).

### Biodisponibilità del contenuto della capsula rigida mescolato con il cibo come veicolo

In soggetti adulti sani, l'AUC di efavirenz somministrato come contenuto di 3 capsule rigide da 200 mg mescolato con 2 cucchiaini di tè con del cibo come veicolo (succo di mela, marmellata d'uva, yogurt o latte per bambini) ha rispettato i criteri di bioequivalenza verso l'AUC della capsula intera somministrata a digiuno.

### 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). E' 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 2). 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 co-somministrazione 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 5 per intervalli di peso che corrispondono alle dosi raccomandate.

**Tabella 5: Farmacocinetica allo stadio stazionario di efavirenz (capsule/capsule dispersibili) prevista nei pazienti pediatrici infetti da HIV**

Peso Corporeo	Dose	AUC media <sub>(0-24)</sub> μM·h	C <sub>max</sub> media μg/mL	C <sub>min</sub> media 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-ofthalmia 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  $\geq$  a 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  $\geq$  a 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

#### SUSTIVA 50 mg capsule rigide

Contenuto della capsula: Sodio laurilsolfato, Lattosio monoidrato, Magnesio stearato, Amido sodioglicolato

Involucro della capsula: Gelatina, Sodio laurilsolfato, Ossido di ferro giallo (E172), Biossido di titanio (E171), Biossido di silicio (E551)

Inchiostro per le diciture: Acido carminico dalla cocciniglia (E120), indaco carminio (E132), biossido di titanio (E171)



#### SUSTIVA 100 mg capsule rigide

Contenuto della capsula: Sodio laurilsolfato, Lattosio monoidrato, Magnesio stearato, Amido sodioglicolato

Involucro della capsula: Gelatina, Sodio laurilsolfato, Biossido di titanio (E171), Biossido di silicio (E171)

Inchiostro per le diciture: Acido carminico dalla cocciniglia (E120), indaco carminio (E132), biossido di titanio (E171)

#### SUSTIVA 200 mg capsule rigide

Contenuto della capsula: Sodio laurilsolfato, Lattosio monoidrato, Magnesio stearato, Amido sodioglicolato

Involucro della capsula: Gelatina, Sodio laurilsolfato, Ossido di ferro giallo (E172), Biossido di silicio (E171)

Inchiostro per le diciture: Acido carminico dalla cocciniglia (E120), indaco carminio (E132), biossido di titanio (E171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

#### SUSTIVA 50 mg capsule rigide

#### SUSTIVA 100 mg capsule rigide

3 anni.

#### SUSTIVA 200 mg capsule rigide

Per i flaconi: 3 anni.

Per i blister: 2 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

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

#### SUSTIVA 50 mg capsule rigide

Flaconi HDPE con chiusura in polipropilene a prova di bambino. Ogni astuccio contiene 1 flacone da 30 capsule rigide.

#### SUSTIVA 100 mg capsule rigide

Flaconi HDPE con chiusura in polipropilene a prova di bambino. Ogni astuccio contiene 1 flacone da 30 capsule rigide.

#### SUSTIVA 200 mg capsule rigide

Flaconi HDPE con chiusura in polipropilene a prova di bambino. Ogni astuccio contiene 1 flacone da 90 capsule rigide.

Confezioni da 42 x 1 capsule rigide in blister in alluminio/PVC divisibili per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

### Uso nella popolazione pediatrica

Per pazienti di almeno 3 mesi di età e che pesano almeno 3,5 kg che non sono in grado di deglutire capsule rigide, il contenuto della capsula può essere somministrato con una piccola quantità (1-2 cucchiaini da thé) di cibo utilizzando il metodo di somministrazione delle capsule dispersibili. I pazienti e le persone che si prendono cura di loro devono essere istruiti ad aprire la capsula con attenzione per evitare la fuoriuscita o la dispersione nell'aria del contenuto della stessa. Si raccomanda di tenere la capsula con la testa verso l'alto, togliere la testa dal corpo della capsula e mescolarne il contenuto con il cibo in un piccolo contenitore. La miscela deve essere somministrata appena possibile, ma non oltre 30 minuti dal mescolamento. Dopo la somministrazione della miscela efavirenz-cibo, una ulteriore piccola quantità di cibo (circa 2 cucchiaini da thé) deve essere aggiunta nel contenitore di miscelazione vuoto, mescolata per disperdere eventuali residui del medicinale e deve essere somministrata al paziente. Nelle 2 ore successive alla somministrazione di efavirenz non deve essere consumato altro cibo.

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

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

EU/1/99/110/001-004

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

Data della prima autorizzazione: 28 maggio 1999  
Data dell'ultimo rinnovo: 23 aprile 2014

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SUSTIVA 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 249,6 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film

di colore giallo scuro a forma di capsula, con il marchio "SUSTIVA" stampato sui due lati.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

SUSTIVA è indicato in associazione nel trattamento antivirale di adulti, adolescenti e bambini dai 3 mesi di età o più e con peso corporeo di almeno 3,5 kg, infetti dal virus-1 dell'immunodeficienza umana (HIV-1).

SUSTIVA 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 SUSTIVA.

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

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

Per migliorare la tollerabilità di 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 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. Per questi pazienti sono disponibili le capsule rigide di efavirenz.

#### *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. 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).

#### Popolazioni speciali

##### *Compromissione 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*

I 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 di età inferiore ai 3 mesi o che pesano meno di 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).

La co-somministrazione con terfenadina, astemizolo, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil o gli alcaloidi della segale cornuta (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 possono portare a indesiderati 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).

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 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 *Ginko 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.

### Rash

Negli studi clinici con efavirenz sono stati segnalati rash cutanei da lievi a moderati che si risolvono solitamente continuando la terapia. Per renderli più tollerabili e accelerarne la risoluzione, si può far uso di opportuni antistaminici e/o corticosteroidi. Grave rash associato a pustole, 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 verificano rash gravi associati a pustole, 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, mania, 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

Sintomi che includono, ma non sono limitati ad essi, come capogiri, insonnia, sonnolenza, diminuzione della concentrazione e sogni vividi sono reazioni avverse frequentemente riportate in studi clinici in pazienti che ricevevano 600 mg di efavirenz al giorno (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 pediatrici 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

E' 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, se necessario. Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'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 livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare. Tali cambiamenti possono in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

### 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 caso contenute nelle schede tecniche dei relativi medicinali.

### *Insufficienza 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 compresse rivestite con film non sono adatte ai bambini di peso corporeo inferiore ai 40 kg.

I casi di rash cutanei 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

Li pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di mancanza di Lapp 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 di CYP3A4, CYB2B6 e UGT1A1. Altri 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 può 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 di 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 della segale cornuta (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 co somministrazione 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**

Medicinali valutati per area terapeutica (dose)	Effetti sui livelli di farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervallo di confidenza, se disponibile <sup>a</sup> (meccanismo)	Raccomandazioni per la co-somministrazione con efavirenz
<b>ANTINFETTIVI</b>		
<b>Antivirali per 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)  * dosi più basse di quelle raccomandate: 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 due volte al giorno/600 mg una volta al giorno)	Nessuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa. Non sono stati condotti studi di interazione.	Per nessuno di questi medicinali è necessario un aggiustamento 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

Medicinali valutati per area terapeutica (dose)	Effetti sui livelli di farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervallo di confidenza, se disponibile <sup>a</sup> (meccanismo)	Raccomandazioni per la co-somministrazione con efavirenz
		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.
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.	Non è necessario alcun aggiustamento nella dose di efavirenz quando somministrato con indinavir o indinavir/ritonavir.  Vedere più avanti la sezione relativa a ritonavir.
Lopinavir/ritonavir capsule molli o soluzione orale/efavirenz  Lopinavir/ritonavir compresse/efavirenz  (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)	Sostanziale diminuzione dell'esposizione di lopinavir.  Concentrazioni di lopinavir: ↓ 30-40%  Concentrazioni di lopinavir: simili a lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno senza efavirenz.	Con efavirenz, considerare un aumento del 33% del dosaggio di lopinavir/ritonavir capsule molli o soluzione orale (4 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, può 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.

<b>Medicinali valutati per area terapeutica (dose)</b>	<b>Effetti sui livelli di farmaco Variazione percentuale media di AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> con intervallo di confidenza, se disponibile<sup>a</sup> (meccanismo)</b>	<b>Raccomandazioni per la co-somministrazione con efavirenz</b>
Nelfinavir/efavirenz (750 mg q8h/600 mg una volta al giorno)	Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (da ↑ 8 a ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 21% (da ↑ 10 a ↑ 33) Generalmente, la combinazione è stata ben tollerata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per ambedue i medicinali.
Ritonavir/efavirenz (500 mg due volte al giorno/600 mg una volta al giorno)	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).	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.
Saquinavir/ritonavir/efavirenz	Non sono stati condotti studi di interazione.	Non sono disponibili dati per 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% (da ↓ 38 a ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (da ↓ 37 a ↓ 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>		
NRTI/efavirenz	Non sono stati effettuati studi specifici sulle interazioni tra efavirenz e altri NRTI oltre a lamivudina, zidovudina e tenofovir disoproxil. Non si prevedono interazioni clinicamente rilevanti perché gli NRTI sono metabolizzati per via diversa da quella di efavirenz ed è	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per ambedue i medicinali.

Medicinali valutati per area terapeutica (dose)	Effetti sui livelli di farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervallo di confidenza, se disponibile <sup>a</sup> (meccanismo)	Raccomandazioni per la co-somministrazione con efavirenz
	improbabile che competano per gli stessi enzimi metabolici e per le stesse vie di eliminazione.	
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: AUC: ↔ 20% C <sub>max</sub> : ↔ 11% (induzione di CYP3A - effetto su boceprevir) *0-8 ore Nessun effetto (↔) equivale a una riduzione della stima del rapporto medio di ≤20% o un aumento della stima del rapporto medio di ≤25%	Le concentrazioni plasmatiche minime di boceprevir sono risultate ridotte quando somministrato con efavirenz. L'esito clinico di questa riduzione osservata delle concentrazioni minime di boceprevir non è stato valutato direttamente.
Telaprevir/Efavirenz (1,125 mg q8h/600 mg una volta al giorno)	Telaprevir (relativo a 750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (da ↓ 8 a ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14% (da ↓ 3 a ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25% (da ↓ 14 a ↓ 34)% Efavirenz: AUC: ↓ 18% (da ↓ 10 a ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (da ↓ 15 a ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10% (da ↑ 1 a ↓ 19)% (induzione di CYP3A da parte di efavirenz)	Se efavirenz e telaprevir sono co-somministrati, telaprevir deve essere usato alla dose di 1,125 mg ogni 8 ore.
Simeprevir/Efavirenz (150 mg 1 volta al giorno/ 600 mg 1 volta al giorno)	Simeprevir: AUC: ↓71% (da ↓67 a ↓74) C <sub>max</sub> : ↓51% (da ↓46 a ↓56) C <sub>min</sub> : ↓91% (da ↓88 a ↓92) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ 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)	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 può risultare una perdita dell'effetto terapeutico di simeprevir. La co-somministrazione di simeprevir con efavirenz non è raccomandata.
Sofosbuvir/Velpatasvir	↔sofosbuvir ↓velpatasvir ↔efavirenz	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

Medicinali valutati per area terapeutica (dose)	Effetti sui livelli di farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervallo di confidenza, se disponibile <sup>a</sup> (meccanismo)	Raccomandazioni per la co-somministrazione con efavirenz
		sofosbuvir/velpatasvir con efavirenz non è raccomandata. Fare riferimento alle informazioni sulla prescrizione per sofosbuvir/velpatasvir per 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 per ulteriori informazioni.
Inibitore delle 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) C <sub>max</sub> : ↓ 26% (da ↓ 15 a ↓ 35) Claritromicina 14-idrossimetabolita: AUC: ↑ 34% (da ↑ 18 a ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49% (da ↑ 32 a ↑ 69) Efavirenz:	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

Medicinali valutati per area terapeutica (dose)	Effetti sui livelli di farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervallo di confidenza, se disponibile <sup>a</sup> (meccanismo)	Raccomandazioni per la co-somministrazione con efavirenz
	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (da ↑ 3 a ↑ 19) (induzione del CYP3A4) Sviluppo di rash nel 46% di volontari non infetti che hanno ricevuto efavirenz e claritromicina.	necessaria una modifica alla 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)	Rifabutin: 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 un aumento della dose giornaliera di efavirenz a 800 mg può dare un'esposizione simile alla 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, incluso il dosaggio da 600 mg.
<b>Antifungini</b>		
Itraconazolo/efavirenz (200 mg q12h/600 mg una volta al giorno)	Itraconazolo: AUC: ↓ 39% (da ↓ 21 a ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (da ↓ 20 a ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (da ↓ 27 a ↓ 58) (diminuzione delle concentrazioni di itraconazolo: induzione del CYP3A4) Idrossitraconazolo:	Poiché non può essere raccomandato alcun dosaggio si deve considerare un trattamento antifungino alternativo.

<b>Medicinali valutati per area terapeutica (dose)</b>	<b>Effetti sui livelli di farmaco Variazione percentuale media di AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> con intervallo di confidenza, se disponibile<sup>a</sup> (meccanismo)</b>	<b>Raccomandazioni per la co-somministrazione con efavirenz</b>
	AUC: ↓ 37% (da ↓ 14 a ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (da ↓ 12 a ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (da ↓ 18 a ↓ 60) Efavirenz: Nessun cambiamento farmacocinetico rilevante.	
Posaconazolo/efavirenz --/(400 mg una volta al giorno)	Posaconazolo: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (induzione dell'UDP-G)	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)  Voriconazolo/efavirenz (400 mg due volte al giorno/300 mg una volta al giorno)	Voriconazolo: AUC: ↓ 77% C <sub>max</sub> : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C <sub>max</sub> : ↑ 38% Voriconazolo: AUC: ↓ 7% (da ↓ 23 a ↑ 13) * C <sub>max</sub> : ↑ 23% (da ↓ 1 a ↑ 53) * Efavirenz: AUC: ↑ 17% (da ↑ 6 a ↑ 29) ** C <sub>max</sub> : ↔ ** *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)	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 iniziale di efavirenz.
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 (compresse da 20/120 mg, 6 dosi da 4 compresse ciascuna per 3 giorni/600 mg una volta al giorno)	Artemetere: AUC: ↓ 51% C <sub>max</sub> : ↓ 21% Diidroartemisinina: AUC: ↓ 46% C <sub>max</sub> : ↓ 38% Lumefantrina: AUC: ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C <sub>max</sub> : ↔ (induzione del CYP3A4)	Poichè la riduzione delle concentrazioni di artemetere, 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)	Atovaquone: AUC: ↓ 75% (↓ 62 a ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20 a ↓ 61)  Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 a ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	La co-somministrazione di atovaquone/proguanil con efavirenz dovrebbe essere evitata.



<b>Medicinali valutati per area terapeutica (dose)</b>	<b>Effetti sui livelli di farmaco Variazione percentuale media di AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> con intervallo di confidenza, se disponibile<sup>a</sup> (meccanismo)</b>	<b>Raccomandazioni per la co-somministrazione con efavirenz</b>
<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)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (da ↑ 1 a ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (da ↑ 2 a ↑ 32) Questi cambiamenti non sono considerati clinicamente rilevanti.	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 o dell'acenocumarolo sono potenzialmente aumentati o abbassati da efavirenz.	Può essere necessario un aggiustamento della dose del warfarin o dell'acenocumarolo.
<b>ANTICONVULSIVI</b>		
Carbamazepina/efavirenz (400 mg una volta al giorno/600 mg una volta al giorno)	Carbamazepina: AUC: ↓ 27% (da ↓ 20 a ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (da ↓ 15 a ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (da ↓ 24 a ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (da ↓ 32 a ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (da ↓ 15 a ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (da ↓ 41 a ↓ 53) (diminuzione delle concentrazioni di carbamazepina: induzione del CYP3A4; diminuzione delle concentrazioni di efavirenz: induzione del CYP3A4 e del CYP2B6n) L'AUC, la C <sub>max</sub> e la C <sub>min</sub> allo <i>steady state</i> dell'eossido, metabolita attivo della carbamazepina sono rimasti invariati. La co-somministrazione di dosaggi più alti di efavirenz o carbamazepina non è stata studiata.	Non si può raccomandare una dose. Si deve prendere in considerazione il trattamento con un altro anticonvulsivo. I livelli plasmatici di carbamazepine devono essere monitorati periodicamente.
Fenitoina, fenobarbital ed altri anticonvulsivi che sono substrati degli isoenzimi CYP450	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.	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.
Acido valproico/efavirenz (250 mg due volte al giorno/600 mg una volta al giorno)	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	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di efavirenz. I pazienti devono essere monitorati per convulsioni.

Medicinali valutati per area terapeutica (dose)	Effetti sui livelli di farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervallo di confidenza, se disponibile <sup>a</sup> (meccanismo)	Raccomandazioni per la co-somministrazione con efavirenz
Vigabatrin/efavirenz Gabapentin/efavirenz	Non sono stati effettuati studi di interazione. Non si aspettano ininterazioni clinicamente significative dal momento che vigabatrin e gabapentin sono eliminati immodificati esclusivamente nelle urine ed è improbabile che competano con gli stessi enzimi metabolici e le stesse vie di eliminazione di efavirenz.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per tutti questi medicinali.
<b>ANTIDEPRESSIVI</b>		
<b>Inibitori selettivi del Reuptake della Serotonina (SSRI)</b>		
Sertralina/efavirenz (50 mg una volta al giorno/600 mg una volta al giorno)	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) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (da ↑ 6 a ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (induzione del CYP3A4)	Gli incrementi di dosaggio della sertralina devono essere stabiliti in base alla risposta clinica. Non è necessario un aggiustamento della dose 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 della dose 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>INIBITORI DELLA RICAPTAZIONE DELLA NORADRENALINA E DELLA DOPAMINA</b>		
Bupropione/Efavirenz [150 mg dose singola (rilascio controllato)/600 mg una volta al giorno]	Bupropione: AUC: ↓ 55% (↓ 48 a ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 47) Idrossibupropione: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 a ↑ 80) (induzione del CYP2B6)	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>ANTISTAMINICI</b>		
Cetirizina/efavirenz (10 mg in dose singola/600 mg una volta al giorno)	Cetirizina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24% (da ↓ 18 a ↓ 30) Questi cambiamenti non sono considerati clinicamente significativi. Efavirenz: Nessuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per ambedue i medicinali.
<b>CARDIOVASCOLARI</b>		
<b>Calcio-antagonisti</b>		
Diltiazem/efavirenz (240 mg una volta al giorno/600 mg una volta al giorno)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (da ↓ 55 a ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (da ↓ 50 a ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (da ↓ 44 a ↓ 75) Desacetil diltiazem: AUC: ↓ 75% (da ↓ 59 a ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (da ↓ 57 a ↓ 69)	L'aggiustamento posologico del 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

Medicinali valutati per area terapeutica (dose)	Effetti sui livelli di farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervallo di confidenza, se disponibile <sup>a</sup> (meccanismo)	Raccomandazioni per la co-somministrazione con efavirenz
	C <sub>min</sub> : ↓ 62% (da ↓ 44 a ↓ 75) N-monodesmetil diltiazem: AUC: ↓ 37% (da ↓ 17 a ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (da ↓ 7 a ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (da ↓ 17 a ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (da ↑ 5 a ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (da ↑ 6 a ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13% (da ↑ 1 a ↑ 26) (induzione del CYP3A4) L'incremento dei parametri farmacocinetici di efavirenz non è considerato clinicamente rilevante.	di efavirenz.
Verapamil, felodipina, nifedipina e nicardipina	Non sono stati effettuati studi di interazione. Quando efavirenz è co-somministrato con un calcio-antagonista che è substrato dell'enzima CYP3A4, è possibile che si verifichi una riduzione delle concentrazioni plasmatiche del calcio-antagonista.	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).
<b>AGENTI IPOLIPIDEMIZZANTI</b>		
<b>Inibitori dell'HMG Co-A Reduttasi</b>		
Atorvastatina/efavirenz (10 mg una volta al giorno/600 mg una volta al giorno)	Atorvastatina: AUC: ↓ 43% (da ↓ 34 a ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12% (da ↓ 1 a ↓ 26) 2-idrossi atorvastatina: AUC: ↓ 35% (da ↓ 13 a ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (da ↓ 0 a ↓ 23) 4-idrossi atorvastatina: AUC: ↓ 4% (da ↓ 0 a ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (da ↓ 9 a ↓ 51) Inibitori attivi dell'HMG Co-A Reduttasi totali: AUC: ↓ 34% (da ↓ 21 a ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (da ↓ 2 a ↓ 26)	I livelli di colesterolo devono essere controllati periodicamente. Possono essere richiesti aggiustamenti della dose di atorvastatina (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di atorvastatina). Non è necessario alcun aggiustamento della dose di efavirenz.
Pravastatina/efavirenz (40 mg una volta al giorno/600 mg una volta al giorno)	Pravastatina: AUC: ↓ 40% (da ↓ 26 a ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 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 <sub>max</sub> : ↓ 76% (da ↓ 63 a ↓ 79) Simvastatin acid: AUC: ↓ 58% (da ↓ 39 a ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (da ↓ 32 a ↓ 58) Inibitori attivi dell'HMG Co-A Reduttasi totali: AUC: ↓ 60% (da ↓ 52 a ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (da ↓ 55 a ↓ 78) (induzione del CYP3A4) La co-somministrazione 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.

Medicinali valutati per area terapeutica (dose)	Effetti sui livelli di farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervallo di confidenza, se disponibile <sup>a</sup> (meccanismo)	Raccomandazioni per la co-somministrazione con efavirenz
	con atorvastatina, pravastatina, o simvastatina non influenza i valori dell'AUC o della C <sub>max</sub> di efavirenz.	
Rosuvastatina/efavirenz	Non sono stati effettuati studi di interazione. Rosuvastatina è ampiamente escreta immodificata attraverso le feci, quindi non sono previste interazioni con efavirenz.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose 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 <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8% (da ↑ 14 a ↓ 25) Norelgestromin (metabolita attivo): AUC: ↓ 64% (da ↓ 62 a ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46% (da ↓ 39 a ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82% (da ↓ 79 a ↓ 85) Levonorgestrel (metabolita attivo): AUC: ↓ 83% (da ↓ 79 a ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80% (da ↓ 77 a ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86% (da ↓ 80 a ↓ 90) (induzione del metabolismo) Efavirenz: nessuna interazione clinicamente significativa. La rilevanza clinica di questi effetti non è nota.	Si dovranno usare validi contraccettivi meccanici in aggiunta ai contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.6).
Iniettabile: Depomedroxiprogesterone acetato (DMPA)/efavirenz (150 mg im DMPA in dose singola)	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.	Data la scarsità delle informazioni disponibili, si dovranno usare validi contraccettivi meccanici in aggiunta ai contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.6).
Impianto: Etonogestrel/efavirenz	Si può prevedere una diminuzione dell'esposizione all'etonogestrel (induzione del CYP3A4). Dopo la commercializzazione, occasionalmente sono stati riportati dei fallimenti nella contraccettione con etonogestrel in pazienti che prendevano efavirenz.	Si dovranno usare validi contraccettivi meccanici in aggiunta ai contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.6).

Medicinali valutati per area terapeutica (dose)	Effetti sui livelli di farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con intervallo di confidenza, se disponibile <sup>a</sup> (meccanismo)	Raccomandazioni per la co-somministrazione con efavirenz
<b>IMMUNOSOPPRESSORI</b>		
Immunosoppressori metabolizzati dal CYP3A4 (per esempio: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus)/efavirenz	Non sono stati effettuati studi di interazione. E' possibile una diminuita esposizione dell'immunosoppressore (induzione del CYP3A4). Non ci si aspetta che tali immunosoppressori abbiano un effetto sull'esposizione di efavirenz.	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 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.	La somministrazione concomitante con efavirenz deve essere evitata per via del rischio di prolungamento del QTc (vedere paragrafo 4.3)
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 co-somministrati.

<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 esitate 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 deve essere interrotto durante il trattamento con SUSTIVA. 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 ne' l'accoppiamento ne' la fertilità dei ratti maschi o femmine (dosi fino a 100 mg/kg/bid) e non ha interessato ne' lo sperma ne' 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, per cui si deve proibire ai pazienti di svolgere attività potenzialmente pericolose come guidare veicoli e azionare macchine se avvertono questi disturbi.

## **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: rash (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 rash 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 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 ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ) o molto raro ( $< 1/10.000$ ).

<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
non comune	Ipersensibilità
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
comune	ipertrigliceridemia*
non comune	ipercolesterolemia*
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
comune	alterazioni dell'attività onirica, ansia, depressione, insonnia*
non comune	labilità affettiva, aggressività, stato confusionale, euforia, allucinazioni, manie, paranoia, <i>psicosi</i> <sup>†</sup> , tentativo di suicidio, ideazione suicidaria, catatonìa*
raro	<i>delusione</i> <sup>‡</sup> , <i>nevrosi</i> <sup>‡</sup> , <i>suicidio</i> <sup>‡*</sup>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
comune	<i>disturbi del coordinamento dell'equilibrio cerebellare</i> <sup>†</sup> , disturbi dell'attenzione(3,6%), capogiri (8,5%), cefalea (5,7%), sonnolenza (2,0%)*
non comune	agitazione, amnesia, atassia, coordinazione anormale, convulsioni, alterazioni del pensiero,* <i>tremore</i> <sup>†</sup>
<b>Patologie dell'occhio</b>	
non comune	visione offuscata
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
non comune	<i>tinnito</i> <sup>†</sup> , vertigine
<b>Patologie vascolari</b>	
non comune	<i>arrossamento</i> <sup>†</sup>
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune	dolore addominale, diarrea, nausea, vomito
non comune	pancreatite

Patologie epatobiliari	
comune	aumento di aspartato aminotransferasi (AST)*, alanina aminotransferasi (ALT)*, gamma-glutamilttransferasi (GGT)*
non comune	epatite acuta
raro	<i>insufficienza epatica</i> <sup>†*</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
molto comune	rash (11,6%)*
comune	prurito
non comune	eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson*
raro	<i>dermatite fotoallergica</i> <sup>‡</sup>
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
non comune	ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
comune	affaticabilità

\* , † , ‡ Per maggiori dettagli vedere paragrafo *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 in questi studi clinici (n=3.969).

#### *Rash*

Negli studi clinici, il 26% dei pazienti trattati con 600 mg di efavirenz ha manifestato rash cutanei contro il 17% dei pazienti dei gruppi di controllo. Nel 18% dei pazienti trattati con efavirenz i rash cutanei sono stati ritenuti correlati al medicinale. Meno dell'1% dei pazienti trattati con efavirenz è stato colpito da rash grave e l'1,7% ha interrotto la terapia in seguito a rash cutaneo. 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, i rash si risolvono entro un mese senza interrompere la terapia. Ai pazienti che hanno interrotto la terapia a causa di rash cutanei, 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 rash 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 esperienza 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, comportamento simil-psicotico e catatonia.

#### *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. 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 ha 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. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'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 sconosciuta (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 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*

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (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 rash (59 su 182 (32%) trattati con efavirenz) e spesso è stato di grado più elevato che negli adulti (rash grave è stato riportato in 6 su 182 dei 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 media della terapia 68 settimane) e 84 trattati con uno schema terapeutico di controllo (durata media 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 riportato [nell'Allegato V](#).

## **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: antivirali 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. E' 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

a 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 analoghi risultati 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**

Schema di trattamento <sup>d</sup>	n	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> )	
		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 di 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 48 settimane		< 500 copie/ml		< 50 copie/ml			
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 24 settimane		< 400 copie/ml		< 50 copie/ml			
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

<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 SUSTIVA 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 SUSTIVA. 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 SUSTIVA in associazione con didanosina e emtricitabina in pazienti pediatrici che erano naive al trattamento antivirale. 43 pazienti dai 3 mesi a 21 anni di età (mediana 9,6 anni) erano trattati con SUSTIVA. 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 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 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 SUSTIVA in associazione con nelfinavir e un NRTI in pazienti pediatrici 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 SUSTIVA. 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  $C_{max}$  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). E' 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 co-somministrazione 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: Farmacocinetica allo stadio stazionario di efavirenz (capsule/capsule dispersibili) prevista nei pazienti pediatrici infetti da HIV**

Peso Corporeo	Dose	AUC media <sub>(0-24)</sub> μM·h	C <sub>max</sub> media μg/mL	C <sub>min</sub> media 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-ofthalmia 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  $\geq$  a 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  $\geq$  a 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

Sodio carmellosio reticolato  
Cellulosa microcristallina  
Sodio laurilsolfato  
Idrossipropilcellulosa  
Lattosio monoidrato  
Magnesio stearato

#### Costituenti del film di rivestimento

Ipromellosa (E464)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 400  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Cera carnauba

#### Inchiostro per le diciture

Ipromellosa (E464)  
Propilen glicole  
Acido carminico dalla cocciniglia (E120)  
Indigotina (E132)  
Titanio diossido (E171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

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

Flaconi HDPE con chiusura in polipropilene a prova di bambino. Ogni astuccio contiene 1 flacone da 30 compresse rivestite con film.

Confezioni da 30 x 1 o 90 (3 x 30 x 1) compresse rivestite con film in blister in alluminio/PVC divisibili per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15

D15 T867  
Irlanda

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

EU/1/99/110/008 - flacone  
EU/1/99/110/009 - blister  
EU/1/99/110/010 - blister

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

Data della prima autorizzazione: 28 maggio 1999  
Data dell'ultimo rinnovo: 23 aprile 2014

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italia

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Regno Unito

Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim,  
Alfred-Nobel-Straße 10,  
40789 Monheim,  
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2. dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO DELLA SCATOLA ESTERNA E DELL'ETICHETTA PER IL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SUSTIVA 50 mg capsule rigide  
efavirenz

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIOATTIVO**

Ogni capsula rigida contiene: efavirenz 50 mg

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene: lattosio monoidrato.  
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/99/110/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

SUSTIVA 50 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Scatola esterna: Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

Scatola esterna:  
PC:  
SN:  
<NN:>



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO DELLA SCATOLA ESTERNA E DELL'ETICHETTA PER IL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SUSTIVA 100 mg capsule rigide  
efavirenz

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIOATTIVO**

Ogni capsula rigida contiene: efavirenz 100 mg

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene: lattosio monoidrato.  
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/99/110/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

SUSTIVA 100 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Scatola esterna: Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

Scatola esterna:  
PC:  
SN:  
<NN:>

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO DELLA SCATOLA ESTERNA E DELL'ETICHETTA PER IL FLACONE  
TESTO DELLA SCATOLA ESTERNA PER IL BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SUSTIVA 200 mg capsule rigide  
efavirenz

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni capsula rigida contiene: efavirenz 200 mg

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene: lattosio monoidrato.  
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

90 capsule rigide; flacone  
42 x 1 capsule rigide; blister

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), OVE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/99/110/003: flacone  
EU/1/99/110/004: blister

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

SUSTIVA 200 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Scatola esterna: Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

Scatola esterna:  
PC:  
SN:  
<NN:>

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**TESTO DEL BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SUSTIVA 200 mg capsule rigide  
efavirenz

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO.**

**TESTO DELLA SCATOLA ESTERNA E DELL'ETICHETTA PER IL FLACONE  
TESTO DELLA SCATOLA ESTERNA PER IL BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SUSTIVA 600 mg compresse rivestite con film  
efavirenz

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni compressa rivestita con film contiene: efavirenz 600 mg

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene: lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

**Flacone:**

30 compresse rivestite con film

**Blister:**

30 x 1 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Flacone:  
EU/1/99/110/008

Blister:  
EU/1/99/110/009

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

SUSTIVA 600 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Scatola esterna: Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

Scatola esterna:

PC:

SN:

<NN:>



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**TESTO DELLA SCATOLA ESTERNA PER IL BLISTER MULTIPACK (INCLUSA BLUE-BOX)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SUSTIVA 600 mg compresse rivestite con film  
efavirenz

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni compressa rivestita con film contiene: efavirenz 600 mg

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene: lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione multipla: 90 (3 confezioni da 30 x 1) compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/99/110/010

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

SUSTIVA 600 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Scatola esterna: Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

Scatola esterna:  
PC:  
SN:  
<NN:>

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**TESTO DELLA SCATOLA INTERMEDIA PER IL BLISTER, COMPONENTE DI UNA  
CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)  
30 X 1 COMPRESSA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SUSTIVA 600 mg compresse rivestite con film  
efavirenz

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO  
ATTIVO**

Ogni compressa rivestita con film contiene: efavirenz 600 mg

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene: lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 x 1 compresse rivestite con film  
Componente di una confezione multipla, non vendibili separatamente.

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/99/110/010

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

SUSTIVA 600 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Scatola esterna: Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

Scatola esterna:  
PC:  
SN:  
<NN:>

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**TESTO DEL BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SUSTIVA 600 mg compressa rivestita con film  
efavirenz

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### SUSTIVA 50 mg capsule rigide efavirenz

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è SUSTIVA e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere SUSTIVA
3. Come prendere SUSTIVA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare SUSTIVA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è SUSTIVA e a che cosa serve

SUSTIVA contiene il principio attivo efavirenz e appartiene ad una classe di medicinali antiretrovirali chiamati inibitori non-nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTI). È un **medicinale antiretrovirale che combatte l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)** riducendo la quantità di virus nel sangue. E' utilizzato da adulti, adolescenti, bambini dai 3 mesi di età o più e che pesino almeno 3,5 kg.

Il medico le ha prescritto SUSTIVA perché ha l'infezione da HIV.

SUSTIVA, preso in associazione con altri medicinali antiretrovirali, riduce la quantità di virus nel sangue. Questo rinforzerà il suo sistema immunitario e ridurrà il rischio di sviluppare malattie legate all'infezione da HIV.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere SUSTIVA

##### Non prenda SUSTIVA

- **se è allergico** all'efavirenz o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Si rivolga al medico o al farmacista per un consiglio.
- **se ha una grave malattia del fegato.**
- **se ha una condizione cardiaca, come l'alterazione del ritmo o della frequenza del battito del cuore, un battito cardiaco lento, o una grave malattia cardiaca.**
- se uno qualsiasi dei suoi familiari (genitori, nonni, fratelli o sorelle) è improvvisamente morto a causa di un problema cardiaco o se è nato con problemi cardiaci.
- se il medico le ha detto che ha alti o bassi livelli di elettroliti come potassio o magnesio nel sangue
- **se sta attualmente prendendo** uno qualsiasi dei seguenti medicinali (vedere anche "Altri medicinali e Sustiva"):
  - **astemizolo o terfenadina** (usati per trattare i sintomi di allergia)

- **bepiridil** (usato per trattare disturbi del cuore)
- **cisapride** (usato per trattare il bruciore di stomaco)
- **alcaloidi della segale cornuta** (per esempio, ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina) (usati per trattare emicrania e cefalea a grappolo)
- **midazolam o triazolam** (usati per aiutarla a dormire)
- **pimozide, imipramina, amitriptilina, clomipramina** (usati per trattare alcune condizioni mentali)
- **elbasvir o grazoprevir** (usati per trattare l'epatite C)
- **Erba di San Giovanni** (*Hypericum perforatum*) (un rimedio erboristico usato per la depressione e l'ansia)
- **flecainide, metoprololo** (usati per trattare il battito cardiaco irregolare)
- **alcuni antibiotici** (macrolidi, fluorochinoloni, imidazolo)
- **agenti antimicotici triazolici**
- **alcuni trattamenti antimalarici**
- **metadone** (usato per trattare la dipendenza da oppiacei)

**Se sta prendendo alcuni di questi medicinali, lo dica immediatamente al medico.** Prendendo questi medicinali insieme a SUSTIVA si rischiano effetti indesiderati gravi e/o potenzialmente fatali o si rischia di impedire a SUSTIVA di agire correttamente.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere SUSTIVA

- **SUSTIVA deve essere preso sempre insieme ad altri medicinali che agiscono contro il virus HIV.** Se sta cominciando a prendere SUSTIVA perché la terapia attuale non ha impedito al virus di moltiplicarsi, deve cominciare a prendere, insieme a SUSTIVA, anche un altro medicinale che prima non aveva mai preso.
- **Può sempre trasmettere il virus dell'HIV** anche se sta prendendo questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone. Questo medicinale non è una cura per l'infezione da HIV ed è possibile che continui a contrarre infezioni o altre malattie associate all'AIDS.
- Mentre prende SUSTIVA deve rimanere sotto il controllo del medico.
- **Dica al medico:**
  - **se ha sofferto di malattie mentali**, inclusa la depressione, o abuso di sostanze o alcol. Informi immediatamente il medico se si sente depresso, se ha pensieri suicidi o se ha strani pensieri (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*).
  - **se ha sofferto di convulsioni (crisi o attacchi convulsivi)** o se è stato trattato con anticonvulsivanti come carbamazepina, fenobarbital e fenitoina. Se sta prendendo alcuni di questi medicinali, il medico può aver bisogno di controllare il livello di anticonvulsivante nel sangue per assicurarsi che tale livello non venga alterato mentre sta assumendo SUSTIVA. Il medico può darle un diverso anticonvulsivante.
  - **se ha sofferto di malattie del fegato, inclusa l'epatite cronica attiva.** I pazienti con epatite cronica B o C e trattati con una combinazione di medicinali antiretrovirali hanno un rischio maggiore di problemi gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato. Il medico può eseguire delle analisi del sangue per il controllo della buona funzionalità del fegato stesso o può prescrivere un altro medicinale. **Se ha una grave malattia del fegato non prenda SUSTIVA** (vedere paragrafo 2, *Non prenda SUSTIVA*).
  - **se ha disturbi cardiaci, come un segnale elettrico anormale chiamato prolungamento dell'intervallo QT.**



- **Quando inizia a prendere SUSTIVA faccia attenzione a:**
  - **sintomi di capogiro, difficoltà ad addormentarsi, sonnolenza, difficoltà di concentrazione o strani sogni.** Questi effetti indesiderati possono iniziare nei primi uno o due giorni di trattamento e di solito scompaiono dopo le prime 2-4 settimane.
  - **qualsiasi segno di rash cutaneo.** Se nota un qualsiasi segno di grave rash con eruzione cutanea o febbre, smetta di prendere SUSTIVA ed informi immediatamente il medico. Se ha avuto un rash mentre prendeva un altro inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa, può essere ad alto rischio di avere un rash con SUSTIVA.
  - **qualsiasi segno di infiammazione o infezione.** In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e con una storia di infezione opportunistica, subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza chiari sintomi. Se nota qualsiasi sintomo di infezione, deve informarne il medico immediatamente.  
In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca i tessuti sani dell'organismo) dopo avere iniziato a prendere i medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmunitari possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.
  - **problemi alle ossa.** Alcuni pazienti che assumono terapia antiretrovirale di combinazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di combinazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunosoppressione, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

### **Bambini e adolescenti**

SUSTIVA non è raccomandato in bambini al di sotto dei 3 mesi di età o con un peso inferiore a 3,5 kg perché non è stato adeguatamente studiato in questi pazienti.

### **Altri medicinali e SUSTIVA**

**Non deve prendere SUSTIVA con alcuni medicinali.** Questi sono elencati all'inizio del paragrafo 2 Non prenda SUSTIVA. Tra questi medicinali sono compresi alcuni medicinali comuni ed un rimedio erboristico (Erba di San Giovanni) che può causare gravi interazioni.

**Informi il medico,** il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

SUSTIVA può interagire con altri medicinali, incluse le preparazioni erboristiche come estratti di *Ginko biloba*. Questo può condurre ad un'alterazione della quantità di SUSTIVA o di altri medicinali nel sangue. Questo può impedire ai medicinali di esplicare la loro efficacia o peggiorare gli effetti indesiderati. In alcuni casi, il medico può dover aggiustare la dose o verificarne i livelli nel sangue. **E' importante informare il medico o il farmacista se sta prendendo:**

- **Altri medicinali usati per l'infezione da HIV:**
  - inibitori delle proteasi: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir potenziato con ritonavir, saquinavir o fosamprenavir/saquinavir. Il medico può decidere di darle un medicinale alternativo o di modificare la dose degli inibitori delle proteasi.
  - maraviroc
  - una compressa di combinazione contenente efavirenz, emtricitabina e tenofovir non deve essere assunta con SUSTIVA a meno che non sia raccomandato dal medico perché questo contiene efavirenz, il principio attivo di SUSTIVA.
- **Medicinali usati per trattare l'infezione da virus dell'epatite C:** boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir.
- **Medicinali usati per il trattamento di infezioni batteriche,** inclusi tubercolosi e micobatterio avium complex AIDS-correlato: claritromicina, rifabutina, rifampicina. Il medico può decidere di cambiare la dose o di darle un antibiotico alternativo. Inoltre, il medico può prescrivere una dose più alta di SUSTIVA.
- **Medicinali usati per il trattamento di infezioni fungine (antifungini):**
  - voriconazolo. SUSTIVA può ridurre la quantità di voriconazolo nel sangue e voriconazolo può aumentare la quantità di SUSTIVA nel sangue. Se prende questi due medicinali insieme, la dose di voriconazolo deve essere aumentata e quella di efavirenz deve essere diminuita. Verifichi prima con il medico.
  - itraconazolo. SUSTIVA può ridurre la quantità di itraconazolo nel sangue.
  - posaconazolo. SUSTIVA può ridurre la quantità di posaconazolo nel sangue.
- **Medicinali usati per il trattamento della malaria:**
  - artemetere/lumefantrina: SUSTIVA può ridurre la quantità di artemetere/lumefantrina nel sangue
  - atovaquone/proguanil: SUSTIVA può ridurre la quantità di atovaquone/proguanil nel sangue.
- **Medicinali usati per il trattamento di convulsioni/attacchi convulsivi (anticonvulsivanti):** carbamazepina, fenitoina, fenobarbital. SUSTIVA può ridurre o aumentare la quantità di anticonvulsivo nel sangue. Carbamazepina può ridurre l'efficacia di SUSTIVA. Il medico può decidere di darle un altro anticonvulsivo.
- **Medicinali usati per diminuire i grassi nel sangue (chiamati anche statine):** atorvastatina, pravastatina, simvastatina. SUSTIVA può ridurre la quantità delle statine nel sangue. Il medico verificherà i livelli di colesterolo e prenderà in considerazione la possibilità, se necessario, di modificare la dose della statina.
- **Metadone** (medicinale usato per trattare la dipendenza da oppiacei): il medico può raccomandare un trattamento alternativo.
- **Sertralina** (medicinale usato per trattare la depressione): il medico può modificare la dose di sertralina.
- **Bupropione** (medicinale usato per trattare la depressione o per aiutarla a smettere di fumare): il medico può modificare la dose di bupropione.
- **Diltiazem o medicinali simili (chiamati calcio-antagonisti, medicinali usati normalmente per il trattamento della pressione alta del sangue o problemi cardiaci):** quando inizia a prendere SUSTIVA il medico può aver bisogno di aggiustare la dose di calcio-antagonista.
- **Immunosoppressori come ciclosporina, sirolimus o tacrolimus** (medicinali usati per prevenire il rigetto nel trapianto d'organo): quando inizia o smette di prendere SUSTIVA il

medico controllerà attentamente i suoi livelli plasmatici dell'immunosoppressore e può aver bisogno di aggiustarne la dose.

- **Contraccettivi ormonali, come la pillola per il controllo delle nascite, contraccettivi iniettivi (per esempio: Depo-Provera) o contraccettivi a impianto (per esempio: Implanon):** deve usare un contraccettivo meccanico affidabile (vedere Gravidanza, allattamento e fertilità). SUSTIVA può rendere i contraccettivi ormonali meno efficaci. Si sono verificate gravidanze in donne con contraccettivi a impianto che prendevano SUSTIVA, anche se non è stato stabilito che sia stato SUSTIVA a causare il non funzionamento del contraccettivo.
- **Warfarin** o acenocumarolo (medicinali usati per ridurre i trombi (coaguli di sangue)): il medico può aggiustare la dose di warfarin o acenocumarolo.
- Estratti di *Ginko biloba* (una preparazione erboristica)
- **Medicinali che influenzano il ritmo cardiaco:**
  - **Medicinali usati per trattare problemi del ritmo cardiaco:** come flecainide o metoprololo.
  - **Medicinali usati per trattare la depressione** come imipramina, amitriptilina o clomipramina
  - **Antibiotici**, inclusi i seguenti tipi: macrolidi, fluorochinoloni o imidazolo

#### **SUSTIVA con cibi e bevande**

L'assunzione di SUSTIVA a stomaco vuoto può ridurre gli effetti indesiderati. Il succo d'uva deve essere evitato quando si assume SUSTIVA.

#### **Gravidanza e allattamento**

**Durante il trattamento** con SUSTIVA e nelle **successive 12 settimane le donne non devono avere gravidanze**. Prima di iniziare il trattamento con SUSTIVA, il medico le può richiedere un test di gravidanza per verificare che non sia in stato di gravidanza.

**Se si trova nelle condizioni di poter iniziare una gravidanza durante la terapia con SUSTIVA**, dovrà usare un contraccettivo meccanico affidabile (per esempio un preservativo) oltre ad altri metodi contraccettivi quali quelli orali (la pillola) o altri ormonali (per esempio impianto sottocutaneo, iniezione). Per un certo periodo dopo l'interruzione della terapia, efavirenz può rimanere in circolo nel sangue. Quindi, dopo l'interruzione della terapia con SUSTIVA, dovrà continuare ad usare i contraccettivi, come sopra descritto, per 12 settimane.

**Deve dire immediatamente al medico se è in stato di gravidanza o se intende iniziare una gravidanza.** Se è in stato di gravidanza dovrà prendere SUSTIVA solo se avrà deciso, con il consiglio del medico, che è assolutamente necessario. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Nei feti di animali e in neonati di donne trattati con efavirenz o con un medicinale di combinazione contenente efavirenz, emtricitabina e tenofovir, durante la gravidanza sono stati osservati gravi difetti congeniti. Se ha preso Sustiva o la compressa di combinazione contenente efavirenz, emtricitabina e tenofovir durante la gravidanza, il medico può richiederle esami del sangue periodici ed altri esami diagnostici per controllare lo sviluppo del bambino.

Se sta prendendo SUSTIVA, **non deve allattare al seno.**

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

**SUSTIVA contiene efavirenz e può provocare capogiro, difficoltà di concentrazione e sonnolenza.** Se avverte questi sintomi, non guidi e non usi utensili o macchinari.

## **SUSTIVA contiene lattosio in ogni dose giornaliera da 600 mg.**

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

### **3. Come prendere SUSTIVA**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. Il medico le indicherà la dose appropriata.

- La dose per gli adulti è di 600 mg una volta al giorno.
- Se sta prendendo anche altri medicinali può essere necessario aumentare o diminuire la dose di SUSTIVA (vedere Altri medicinali e SUSTIVA).
- SUSTIVA è per uso orale. Si raccomanda di prendere SUSTIVA a stomaco vuoto, preferibilmente prima di andare a letto. Questo può causare qualche effetto indesiderato (per esempio, capogiro, sonnolenza) poco fastidioso. Per stomaco vuoto si intende comunemente 1 ora prima o 2 ore dopo un pasto.
- Si raccomanda di deglutire la capsula intera con acqua.
- SUSTIVA deve essere preso ogni giorno.
- SUSTIVA non deve essere mai usato da solo per combattere l'HIV, ma sempre in associazione con altri medicinali anti-HIV.







#### **Uso nei bambini e negli adolescenti**

- SUSTIVA 50 mg capsule rigide può essere assunto da bambini e adolescenti di 3 mesi o più, che pesino almeno 3,5 kg, in grado di deglutire le capsule. L'apertura della capsula e l'assunzione del contenuto con una piccola quantità di cibo può essere considerata per i bambini che non possono ingoiare le capsule rigide.
- La dose per i bambini e adolescenti è calcolata in base al peso corporeo, come mostra la tabella seguente:

<b>Peso corporeo kg</b>	<b>SUSTIVA Dose (mg)</b>	<b>Numero di Capsule o Compresse e Dosaggio da Somministrare</b>
da 3,5 a meno di 5	100	una capsula da 100 mg
da 5 a meno di 7,5	150	una capsula da 100 mg + una capsula da 50 mg
da 7,5 a meno di 15	200	una capsula da 200 mg
da 15 a meno di 20	250	una capsula da 200 mg + una capsula da 50 mg
da 20 a meno di 25	300	tre capsule da 100 mg
da 25 a meno di 32,5	350	tre capsule da 100 mg + una capsula da 50 mg
da 32,5 a meno di 40	400	due capsule da 200 mg
da 40 o più	600	una compressa da 600 mg o tre capsule da 200 mg

Per i bambini che non sono in grado di deglutire le capsule, il medico può suggerire di aprire la capsula rigida e di mescolarne il contenuto con una piccola quantità (1-2 cucchiaini da tè) di cibo (per es.: yogurt). Le capsule devono essere aperte con attenzione per evitare che il contenuto fuoriesca e si disperda nell'aria. Tenere la capsula con la testa verso l'alto e togliere la testa dal corpo della capsula. Usare un piccolo recipiente per mescolare. Dare la miscela al bambino appena possibile, ma non oltre 30 minuti dal mescolamento. Assicurarsi che il bambino mangi tutta la miscela di cibo e contenuto della capsula. Aggiungere ancora una piccola quantità (circa 2 cucchiaini da tè) di cibo nel contenitore di miscelazione vuoto, mescolando per essere sicuri che non rimangano residui del medicinale nel contenitore, e far mangiare tutto di nuovo al bambino. Per 2 ore, al bambino non deve essere dato altro cibo. Il medico può suggerire questo metodo per prendere SUSTIVA anche agli adulti che non possono deglutire le capsule.

### Istruzioni per il metodo delle capsule dispersibili:

1	Evitare di somministrare la dose giornaliera di SUSTIVA entro 1 ora dopo un alimento o un pasto.	
2	Lavarsi e asciugarsi le mani prima e dopo la preparazione delle capsule dispersibili.	
3	Scegliere un cibo morbido che piace al bambino. Esempi di cibi morbidi sono succo di mela, marmellata d'uva, yogurt, o latte per bambini. In uno studio che ha testato la palatabilità negli adulti, SUSTIVA mescolato con marmellata d'uva ha ottenuto l'indice di gradimento maggiore.	
4	Mettere 1-2 cucchiaini del cibo in un piccolo contenitore (figura a).	a. 
5	<b>Le capsule di SUSTIVA devono essere aperte attentamente sopra il contenitore del cibo, come descritto nei punti 6-7, per evitare che il contenuto fuoriesca.</b>	
6	Con le mani sopra il contenitore, tenere la capsula con la testa verso l'alto (vedere figura b).	b. 
7	Con attenzione togliere la testa dal corpo della capsula (figura c).	c. 
8	Spargere il contenuto della capsula sul cibo (figura d).	d. 
9	Se la dose giornaliera è più di una capsula, seguire i punti da 5 a 8 per ciascuna capsula. <b>Non</b> aggiungere altro cibo.	
10	Mescolare insieme il contenuto della capsula e il cibo (figura e).	e. 
<b>I punti 11-14 devono essere completati entro 30 minuti dal mescolamento:</b>		
11	Dare la miscela di cibo e contenuto della capsula al bambino, assicurandosi che lui o lei mangino tutta la miscela di cibo (figura f).	f. 
12	Aggiungere ancora una piccola quantità (circa 2 cucchiaini da tè) di cibo nel contenitore di miscelazione vuoto (figura a).	
13	Mescolare per essere sicuri che non rimangano residui del farmaco nel contenitore (figura e).	
14	Far mangiare tutto di nuovo al bambino (figura f).	
15	<b>Per 2 ore, non dare altro cibo al bambino.</b>	

**Se prende più SUSTIVA di quanto deve**

Se ha preso troppo SUSTIVA contatti per un aiuto il medico o il più vicino pronto soccorso. Porti con se il contenitore del medicinale per descrivere più facilmente cosa ha preso.

**Se si dimentica di prendere SUSTIVA**

Cerchi di non saltare alcuna dose. **Se le dovesse capitare di saltarla**, prenda la dose successiva al più presto possibile, ma senza prendere una doppia dose per compensare quella dimenticata. Se ha bisogno di consigli per decidere quali siano le ore più indicate per prendere SUSTIVA, si rivolga al medico o al farmacista.

**Se interrompe il trattamento con SUSTIVA**

**Quando le sue scorte di SUSTIVA cominciano a scarseggiare**, se ne faccia dare ancora dal medico o dal farmacista: questo è molto importante perché se si smette di prendere il medicinale anche per breve tempo, il virus può cominciare a moltiplicarsi e, in questo caso, può diventare più difficile combatterlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

**4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Nel trattare l'infezione da HIV, non sempre è possibile stabilire se alcuni degli effetti indesiderati sono causati da SUSTIVA, o da altri medicinali che lei sta prendendo, o dallo stesso HIV.

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

I più notevoli effetti indesiderati segnalati con SUSTIVA, in combinazione con altri medicinali anti-HIV, sono eritemi cutanei e sintomi a carico del sistema nervoso.

Si deve sempre consultare il medico in caso di eritemi cutanei, perché alcuni di essi possono essere gravi. La maggior parte degli eritemi, però, scompare senza dover modificare il trattamento con SUSTIVA. Nei bambini trattati con SUSTIVA, gli eritemi cutanei sono stati più frequenti che negli adulti.

I sintomi a carico del sistema nervoso tendono a manifestarsi subito dopo l'inizio del trattamento, ma in genere diminuiscono nelle prime settimane. In uno studio, i sintomi a carico del sistema nervoso spesso si verificano durante le prime 3 ore dalla somministrazione. Se manifesta questi sintomi, il medico può suggerirle di prendere SUSTIVA al momento di coricarsi e a stomaco vuoto. Alcuni pazienti possono avvertire sintomi più gravi, che possono influire sul loro stato d'animo o sulla loro capacità di pensare con chiarezza. Alcuni pazienti si sono effettivamente suicidati. Questi problemi tendono a manifestarsi più spesso in coloro che hanno una storia di malattie mentali. Avverta sempre immediatamente il medico se manifesta questi sintomi o qualsiasi altro effetto indesiderato mentre sta prendendo SUSTIVA.

**Informi il medico se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati:**

**Molto comuni** (riguarda più di 1 paziente su 10)

- rash cutaneo

**Comuni** (riguarda da 1 a 10 pazienti su 100)

- sogni disturbati, difficoltà di concentrazione, capogiro, mal di testa, insonnia, sonnolenza, problemi di coordinazione o equilibrio
- mal di stomaco, diarrea, sensazione di malessere (nausea), vomito
- prurito
- affaticamento
- sensazione di ansia, sensazione di depressione

*I test possono mostrare:*

- aumento degli enzimi del fegato nel sangue
- aumento dei trigliceridi (acidi grassi) nel sangue

**Non comuni** (riguarda da 1 a 10 pazienti su 1.000)

- nervosismo, amnesie, confusione, crisi convulsive (convulsioni), pensieri anormali
- visione offuscata
- sensazione di giramento o dondolamento (vertigine)
- dolore addominale (stomaco) causato da infiammazione del pancreas
- reazione allergica (ipersensibilità) che può causare gravi reazioni cutanee (eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson)
- ingiallimento della pelle o degli occhi, prurito o dolore addominale (stomaco) causato da infiammazione del fegato
- ingrossamento delle mammelle negli uomini
- comportamento aggressivo, disturbi dell'umore, visione o ascolto di cose che non ci sono realmente (allucinazioni), mania (condizione mentale caratterizzata da episodi di iperattività, esaltazione o irritabilità), paranoia, pensieri suicidari, catatonia (condizione in cui il paziente è immobile e muto per un periodo)
- fischi, suoni o sensazione di altri rumori persistenti a livello delle orecchie
- tremore
- arrossamento

*I test possono mostrare:*

- aumento del colesterolo nel sangue

**Rari** (riguarda da 1 a 10 pazienti su 10.000)

- rash pruriginoso causato da una reazione alla luce solare
- con l'uso di efavirenz si è verificata disfunzione del fegato, che, in alcuni casi, ha portato alla morte o al trapianto del fegato. In molti casi si trattava di pazienti che già avevano una malattia del fegato, ma ci sono alcune segnalazioni in pazienti senza preesistenti malattie del fegato
- inspiegabile senso di disagio non associato ad allucinazioni ma che può rendere difficile pensare in modo chiaro o certo
- suicidio

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato [nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati, lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare SUSTIVA**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sul cartone dopo Scad.. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene SUSTIVA

- Ogni capsula rigida di SUSTIVA contiene 50 mg del principio attivo efavirenz.
- Gli altri componenti della polvere contenuta nella capsula rigida sono: sodio laurilsolfato, lattosio monoidrato, magnesio stearato e amido di sodio glicolato.
- L'involucro della capsula contiene: gelatina, sodio laurilsolfato, ossido di ferro giallo (E172), biossido di titanio (E171) e biossido di silicio.
- Le capsule sono stampate con inchiostri che contengono acido carminico dalla cocciniglia (E120), indaco carminio (E132) e biossido di titanio (E171).

### Descrizione dell'aspetto di SUSTIVA e contenuto della confezione

SUSTIVA 50 mg capsule rigide è disponibile in flaconi da 30 capsule.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

### Produttore

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italia

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Regno Unito

Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim,  
Alfred-Nobel-Straße 10,  
40789 Monheim,  
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel:  
+32(0)27766211 dpoc\_belux@merck.com



**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak @merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44 82 40 00  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: +49 89 121 42-0

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: +34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb Sarl.  
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: +353 (0)1 483 3625

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: +39 06 50 39 61

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak @merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650  
info@msd.fi

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0)77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.  
Tel: +44 (0800) 731 1736

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti di informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### SUSTIVA 100 mg capsule rigide efavirenz

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è SUSTIVA e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere SUSTIVA
3. Come prendere SUSTIVA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare SUSTIVA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è SUSTIVA e a che cosa serve

SUSTIVA contiene il principio attivo efavirenz e appartiene ad una classe di medicinali antiretrovirali chiamati inibitori non-nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTI). È un **medicinale antiretrovirale che combatte l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)** riducendo la quantità di virus nel sangue. E' utilizzato da adulti, adolescenti, bambini dai 3 mesi di età o più e che pesino almeno 3,5 kg.

Il medico le ha prescritto SUSTIVA perché ha l'infezione da HIV.

SUSTIVA, preso in associazione con altri medicinali antiretrovirali, riduce la quantità di virus nel sangue. Questo rinforzerà il suo sistema immunitario e ridurrà il rischio di sviluppare malattie legate all'infezione da HIV.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere SUSTIVA

##### Non prenda SUSTIVA

- **se è allergico** all'efavirenz o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Si rivolga al medico o al farmacista per un consiglio.
- **se ha una grave malattia del fegato.**
- **se ha una condizione cardiaca, come l'alterazione del ritmo o della frequenza del battito del cuore, un battito cardiaco lento, o una grave malattia cardiaca.**
- se uno qualsiasi dei suoi familiari (genitori, nonni, fratelli o sorelle) è improvvisamente morto a causa di un problema cardiaco o se è nato con problemi cardiaci.
- se il medico le ha detto che ha alti o bassi livelli di elettroliti come potassio o magnesio nel sangue
- **se sta attualmente prendendo** uno qualsiasi dei seguenti medicinali (vedere anche "Altri medicinali e Sustiva"):
  - **astemizolo o terfenadina** (usati per trattare i sintomi di allergia)

- **bepiridil** (usato per trattare disturbi del cuore)
- **cisapride** (usato per trattare il bruciore di stomaco)
- **alcaloidi della segale cornuta** (per esempio, ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina) (usati per trattare emicrania e cefalea a grappolo)
- **midazolam o triazolam** (usati per aiutarla a dormire)
- **pimozide, imipramina, amitriptilina, clomipramina** (usati per trattare alcune condizioni mentali)
- **elbasvir o grazoprevir** (usati per trattare l'epatite C)
- **Erba di San Giovanni** (*Hypericum perforatum*) (un rimedio erboristico usato per la depressione e l'ansia)
- **flecainide, metoprololo** (usati per trattare il battito cardiaco irregolare)
- **alcuni antibiotici** (macrolidi, fluorochinoloni, imidazolo)
- **agenti antimicotici triazolici**
- **alcuni trattamenti antimalarici**
- **metadone** (usato per trattare la dipendenza da oppiacei)

**Se sta prendendo alcuni di questi medicinali, lo dica immediatamente al medico.** Prendendo questi medicinali insieme a SUSTIVA si rischiano effetti indesiderati gravi e/o potenzialmente fatali o si rischia di impedire a SUSTIVA di agire correttamente.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere SUSTIVA

- **SUSTIVA deve essere preso sempre insieme ad altri medicinali che agiscono contro il virus HIV.** Se sta cominciando a prendere SUSTIVA perché la terapia attuale non ha impedito al virus di moltiplicarsi, deve cominciare a prendere, insieme a SUSTIVA, anche un altro medicinale che prima non aveva mai preso.
- **Può sempre trasmettere il virus dell'HIV** anche se sta prendendo questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone. Questo medicinale non è una cura per l'infezione da HIV ed è possibile che continui a contrarre infezioni o altre malattie associate all'AIDS.
- Mentre prende SUSTIVA deve rimanere sotto il controllo del medico.
- **Dica al medico:**
  - **se ha sofferto di malattie mentali**, inclusa la depressione, o abuso di sostanze o alcol. Informi immediatamente il medico se si sente depresso, se ha pensieri suicidi o se ha strani pensieri (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*).
  - **se ha sofferto di convulsioni (crisi o attacchi convulsivi)** o se è stato trattato con anticonvulsivanti come carbamazepina, fenobarbital e fenitoina. Se sta prendendo alcuni di questi medicinali, il medico può aver bisogno di controllare il livello di anticonvulsivante nel sangue per assicurarsi che tale livello non venga alterato mentre sta assumendo SUSTIVA. Il medico può darle un diverso anticonvulsivante.
  - **se ha sofferto di malattie del fegato, inclusa l'epatite cronica attiva.** I pazienti con epatite cronica B o C e trattati con una combinazione di medicinali antiretrovirali hanno un rischio maggiore di problemi gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato. Il medico può eseguire delle analisi del sangue per il controllo della buona funzionalità del fegato stesso o può prescrivere un altro medicinale. **Se ha una grave malattia del fegato non prenda SUSTIVA** (vedere paragrafo 2, *Non prenda SUSTIVA*).
  - **se ha disturbi cardiaci, come un segnale elettrico anormale chiamato prolungamento dell'intervallo QT.**

- **Quando inizia a prendere SUSTIVA faccia attenzione a:**
  - **sintomi di capogiro, difficoltà ad addormentarsi, sonnolenza, difficoltà di concentrazione o strani sogni.** Questi effetti indesiderati possono iniziare nei primi uno o due giorni di trattamento e di solito scompaiono dopo le prime 2-4 settimane.
  - **qualsiasi segno di rash cutaneo.** Se nota un qualsiasi segno di grave rash con eruzione cutanea o febbre, smetta di prendere SUSTIVA ed informi immediatamente il medico. Se ha avuto un rash mentre prendeva un altro inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa, può essere ad alto rischio di avere un rash con SUSTIVA.
  - **qualsiasi segno di infiammazione o infezione.** In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e con una storia di infezione opportunistica, subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza chiari sintomi. Se nota qualsiasi sintomo di infezione, deve informarne il medico immediatamente.  
In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca i tessuti sani dell'organismo) dopo avere iniziato a prendere di medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disordini autoimmunitari possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.
  - **problemi alle ossa.** Alcuni pazienti che assumono terapia antiretrovirale di combinazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di combinazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunosoppressione, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

### **Bambini e adolescenti**

SUSTIVA non è raccomandato in bambini al di sotto dei 3 mesi di età o con un peso inferiore a 3,5 kg perché non è stato adeguatamente studiato in questi pazienti.

### **Altri medicinali e SUSTIVA**

**Non deve prendere SUSTIVA con alcuni medicinali.** Questi sono elencati all'inizio del paragrafo 2 Non prenda SUSTIVA. Tra questi medicinali sono compresi alcuni medicinali comuni ed un rimedio erboristico (Erba di San Giovanni) che può causare gravi interazioni.

**Informi il medico,** il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

SUSTIVA può interagire con altri medicinali, incluse le preparazioni erboristiche come estratti di *Ginko biloba*. Questo può condurre ad un'alterazione della quantità di SUSTIVA o di altri medicinali nel sangue. Questo può impedire ai medicinali di esplicare la loro efficacia o peggiorare gli effetti indesiderati. In alcuni casi, il medico può dover aggiustare la dose o verificarne i livelli nel sangue. **E' importante informare il medico o il farmacista se sta prendendo:**

- **Altri medicinali usati per l'infezione da HIV:**
  - inibitori delle proteasi: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir potenziato con ritonavir, saquinavir o fosamprenavir/saquinavir. Il medico può decidere di darle un medicinale alternativo o di modificare la dose degli inibitori delle proteasi.
  - maraviroc
  - una compressa di combinazione contenente efavirenz, emtricitabina e tenofovir non deve essere assunta con SUSTIVA a meno che non sia raccomandato dal medico perché questo contiene efavirenz, il principio attivo di SUSTIVA.
- **Medicinali usati per trattare l'infezione da virus dell'epatite C:** boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir.
- **Medicinali usati per il trattamento di infezioni batteriche,** inclusi tubercolosi e micobatterio avium complex AIDS-correlato: claritromicina, rifabutina, rifampicina. Il medico può decidere di cambiare la dose o di darle un antibiotico alternativo. Inoltre, il medico può prescrivere una dose più alta di SUSTIVA.
- **Medicinali usati per il trattamento di infezioni fungine (antifungini):**
  - voriconazolo. SUSTIVA può ridurre la quantità di voriconazolo nel sangue e voriconazolo può aumentare la quantità di SUSTIVA nel sangue. Se prende questi due medicinali insieme, la dose di voriconazolo deve essere aumentata e quella di efavirenz deve essere diminuita. Verifichi prima con il medico.
  - itraconazolo. SUSTIVA può ridurre la quantità di itraconazolo nel sangue.
  - posaconazolo. SUSTIVA può ridurre la quantità di posaconazolo nel sangue.
- **Medicinali usati per il trattamento della malaria:**
  - artemetere/lumefantrina: SUSTIVA può ridurre la quantità di artemetere/lumefantrina nel sangue
  - atovaquone/proguanil: SUSTIVA può ridurre la quantità di atovaquone/proguanil nel sangue.
- **Medicinali usati per il trattamento di convulsioni/attacchi convulsivi (anticonvulsivanti):** carbamazepina, fenitoina, fenobarbital. SUSTIVA può ridurre o aumentare la quantità di anticonvulsivo nel sangue. Carbamazepina può ridurre l'efficacia di SUSTIVA. Il medico può decidere di darle un altro anticonvulsivo.
- **Medicinali usati per diminuire i grassi nel sangue (chiamati anche statine):** atorvastatina, pravastatina, simvastatina. SUSTIVA può ridurre la quantità delle statine nel sangue. Il medico verificherà i livelli di colesterolo e prenderà in considerazione la possibilità, se necessario, di modificare la dose della statina.
- **Metadone** (medicinale usato per trattare la dipendenza da oppiacei): il medico può raccomandare un trattamento alternativo.
- **Sertralina** (medicinale usato per trattare la depressione): il medico può modificare la dose di sertralina.
- **Bupropione** (medicinale usato per trattare la depressione o per aiutarla a smettere di fumare): il medico può modificare la dose di bupropione.
- **Diltiazem o medicinali simili (chiamati calcio-antagonisti, medicinali usati normalmente per il trattamento della pressione alta del sangue o problemi cardiaci):** quando inizia a prendere SUSTIVA il medico può aver bisogno di aggiustare la dose di calcio-antagonista.
- **Immunosoppressori come ciclosporina, sirolimus o tacrolimus** (medicinali usati per prevenire il rigetto nel trapianto d'organo): quando inizia o smette di prendere SUSTIVA il

medico controllerà attentamente i suoi livelli plasmatici dell'immunosoppressore e può aver bisogno di aggiustarne la dose.

- **Contraccettivi ormonali, come la pillola per il controllo delle nascite, contraccettivi iniettivi (per esempio: Depo-Provera) o contraccettivi a impianto (per esempio: Implanon):** deve usare un contraccettivo meccanico affidabile (vedere Gravidanza, allattamento e fertilità). SUSTIVA può rendere i contraccettivi ormonali meno efficaci. Si sono verificate gravidanze in donne con contraccettivi a impianto che prendevano SUSTIVA, anche se non è stato stabilito che sia stato SUSTIVA a causare il non funzionamento del contraccettivo.
- **Warfarin** o acenocumarolo (medicinali usati per ridurre i trombi (coaguli di sangue)): il medico può aggiustare la dose di warfarin o acenocumarolo.
- Estratti di *Ginko biloba* (una preparazione erboristica)
- **Medicinali che influenzano il ritmo cardiaco:**
  - **Medicinali usati per trattare problemi del ritmo cardiaco:** come flecainide o metoprololo.
  - **Medicinali usati per trattare la depressione** come imipramina, amitriptilina o clomipramina
  - **Antibiotici**, inclusi i seguenti tipi: macrolidi, fluorochinoloni o imidazolo

#### **SUSTIVA con cibi e bevande**

L'assunzione di SUSTIVA a stomaco vuoto può ridurre gli effetti indesiderati. Il succo d'uva deve essere evitato quando si assume SUSTIVA.

#### **Gravidanza e allattamento**

**Durante il trattamento** con SUSTIVA e nelle **successive 12 settimane le donne non devono avere gravidanze**. Prima di iniziare il trattamento con SUSTIVA, il medico le può richiedere un test di gravidanza per verificare che non sia in stato di gravidanza.

**Se si trova nelle condizioni di poter iniziare una gravidanza durante la terapia con SUSTIVA**, dovrà usare un contraccettivo meccanico affidabile (per esempio un preservativo) oltre ad altri metodi contraccettivi quali quelli orali (la pillola) o altri ormonali (per esempio impianto sottocutaneo, iniezione). Per un certo periodo dopo l'interruzione della terapia, efavirenz può rimanere in circolo nel sangue. Quindi, dopo l'interruzione della terapia con SUSTIVA, dovrà continuare ad usare i contraccettivi, come sopra descritto, per 12 settimane.

**Deve dire immediatamente al medico se è in stato di gravidanza o se intende iniziare una gravidanza.** Se è in stato di gravidanza dovrà prendere SUSTIVA solo se avrà deciso, con il consiglio del medico, che è assolutamente necessario. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Nei feti di animali e in neonati di donne trattati con efavirenz o con un medicinale di combinazione contenente efavirenz, emtricitabina e tenofovir, durante la gravidanza sono stati osservati gravi difetti congeniti. Se ha preso Sustiva o la compressa di combinazione contenente efavirenz, emtricitabina e tenofovir durante la gravidanza, il medico può richiederle esami del sangue periodici ed altri esami diagnostici per controllare lo sviluppo del bambino.

Se sta prendendo SUSTIVA, **non deve allattare al seno.**

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

**SUSTIVA contiene efavirenz e può provocare capogiro, difficoltà di concentrazione e sonnolenza.** Se avverte questi sintomi, non guidi e non usi utensili o macchinari.

## **SUSTIVA contiene lattosio in ogni dose giornaliera da 600 mg.**

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

### **3. Come prendere SUSTIVA**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. Il medico le indicherà la dose appropriata.

- La dose per gli adulti è di 600 mg una volta al giorno.
- Se sta prendendo anche altri medicinali può essere necessario aumentare o diminuire la dose di SUSTIVA (vedere Altri medicinali e SUSTIVA).
- SUSTIVA è per uso orale. Si raccomanda di prendere SUSTIVA a stomaco vuoto, preferibilmente prima di andare a letto. Questo può causare qualche effetto indesiderato (per esempio, capogiro, sonnolenza) poco fastidioso. Per stomaco vuoto si intende comunemente 1 ora prima o 2 ore dopo un pasto.
- Si raccomanda di deglutire la capsula intera con acqua.
- SUSTIVA deve essere preso ogni giorno.
- SUSTIVA non deve essere mai usato da solo per combattere l'HIV, ma sempre in associazione con altri medicinali anti-HIV.

#### **Uso nei bambini e negli adolescenti**







- SUSTIVA 100 mg capsule rigide può essere assunto da bambini e adolescenti di 3 mesi o più, che pesino almeno 3,5 kg, in grado di deglutire le capsule. L'apertura della capsula e l'assunzione del contenuto con una piccola quantità di cibo può essere considerata per i bambini che non possono ingoiare le capsule rigide.
- La dose per i bambini e adolescenti è calcolata in base al peso corporeo, come mostra la tabella seguente:

<b>Peso corporeo kg</b>	<b>SUSTIVA Dose (mg)</b>	<b>Numero di Capsule o Compresse e Dosaggio da Somministrare</b>
da 3,5 a meno di 5	100	una capsula da 100 mg
da 5 a meno di 7,5	150	una capsula da 100 mg + una capsula da 50 mg
da 7,5 a meno di 15	200	una capsula da 200 mg
da 15 a meno di 20	250	una capsula da 200 mg + una capsula da 50 mg
da 20 a meno di 25	300	tre capsule da 100 mg
da 25 a meno di 32,5	350	tre capsule da 100 mg + una capsula da 50 mg
da 32,5 a meno di 40	400	due capsule da 200 mg
da 40 o più	600	una compressa da 600 mg o tre capsule da 200 mg

Per i bambini che non sono in grado di deglutire le capsule, il medico può suggerire di aprire la capsula rigida e di mescolarne il contenuto con una piccola quantità (1-2 cucchiaini da tè) di cibo (per es.: yogurt). Le capsule devono essere aperte con attenzione per evitare che il contenuto fuoriesca e si disperda nell'aria. Tenere la capsula con la testa verso l'alto e togliere la testa dal corpo della capsula. Usare un piccolo recipiente per mescolare. Dare la miscela al bambino appena possibile, ma non oltre 30 minuti dal mescolamento. Assicurarsi che il bambino mangi tutta la miscela di cibo e contenuto della capsula. Aggiungere ancora una piccola quantità (circa 2 cucchiaini da tè) di cibo nel contenitore di miscelazione vuoto, mescolando per essere sicuri che non rimangano residui del medicinale nel contenitore, e far mangiare tutto di nuovo al bambino. Per 2 ore, al bambino non deve essere dato altro cibo. Il medico può suggerire questo metodo per prendere SUSTIVA anche agli adulti che non possono deglutire le capsule.



### Istruzioni per il metodo delle capsule dispersibili:

1	Evitare di somministrare la dose giornaliera di SUSTIVA entro 1 ora dopo un alimento o un pasto.		
2	Lavarsi e asciugarsi le mani prima e dopo la preparazione delle capsule dispersibili.		
3	Scegliere un cibo morbido che piace al bambino. Esempi di cibi morbidi sono succo di mela, marmellata d'uva, yogurt, o latte per bambini. In uno studio che ha testato la palatabilità negli adulti, SUSTIVA mescolato con marmellata d'uva ha ottenuto l'indice di gradimento maggiore.		
4	Mettere 1-2 cucchiaini del cibo in un piccolo contenitore (figura a).		a.
5	<b>Le capsule di SUSTIVA devono essere aperte attentamente sopra il contenitore del cibo, come descritto nei punti 6-7, per evitare che il contenuto fuoriesca.</b>		
6	Con le mani sopra il contenitore, tenere la capsula con la testa verso l'alto (vedere figura b).		b.
7	Con attenzione togliere la testa dal corpo della capsula (figura c).		c.
8	Spargere il contenuto della capsula sul cibo (figura d).		d.
9	Se la dose giornaliera è più di una capsula, seguire i punti da 5 a 8 per ciascuna capsula. <b>Non</b> aggiungere altro cibo.		
10	Mescolare insieme il contenuto della capsula e il cibo (figura e).		e.
<b>I punti 11-14 devono essere completati entro 30 minuti dal mescolamento:</b>			
11	Dare la miscela di cibo e contenuto della capsula al bambino, assicurandosi che lui o lei mangino tutta la miscela di cibo (figura f).		f.
12	Aggiungere ancora una piccola quantità (circa 2 cucchiaini da tè) di cibo nel contenitore di miscelazione vuoto (figura a).		
13	Mescolare per essere sicuri che non rimangano residui del farmaco nel contenitore (figura e).		
14	Far mangiare tutto di nuovo al bambino (figura f).		
15	<b>Per 2 ore, non dare altro cibo al bambino.</b>		

**Se prende più SUSTIVA di quanto deve**

Se ha preso troppo SUSTIVA contatti per un aiuto il medico o il più vicino pronto soccorso. Porti con se il contenitore del medicinale per descrivere più facilmente cosa ha preso.

**Se si dimentica di prendere SUSTIVA**

Cerchi di non saltare alcuna dose. **Se le dovesse capitare di saltarla**, prenda la dose successiva al più presto possibile, ma senza prendere una doppia dose per compensare quella dimenticata. Se ha bisogno di consigli per decidere quali siano le ore più indicate per prendere SUSTIVA, si rivolga al medico o al farmacista.

**Se interrompe il trattamento con SUSTIVA**

**Quando le sue scorte di SUSTIVA cominciano a scarseggiare**, se ne faccia dare ancora dal medico o dal farmacista: questo è molto importante perché se si smette di prendere il medicinale anche per breve tempo, il virus può cominciare a moltiplicarsi e, in questo caso, può diventare più difficile combatterlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

**4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Nel trattare l'infezione da HIV, non sempre è possibile stabilire se alcuni degli effetti indesiderati sono causati da SUSTIVA, o da altri medicinali che lei sta prendendo, o dallo stesso HIV.

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

I più notevoli effetti indesiderati segnalati con SUSTIVA, in combinazione con altri medicinali anti-HIV, sono eritemi cutanei e sintomi a carico del sistema nervoso.

Si deve sempre consultare il medico in caso di eritemi cutanei, perché alcuni di essi possono essere gravi. La maggior parte degli eritemi, però, scompare senza dover modificare il trattamento con SUSTIVA. Nei bambini trattati con SUSTIVA, gli eritemi cutanei sono stati più frequenti che negli adulti.

I sintomi a carico del sistema nervoso tendono a manifestarsi subito dopo l'inizio del trattamento, ma in genere diminuiscono nelle prime settimane. In uno studio, i sintomi a carico del sistema nervoso spesso si verificano durante le prime 3 ore dalla somministrazione. Se manifesta questi sintomi, il medico può suggerirle di prendere SUSTIVA al momento di coricarsi e a stomaco vuoto. Alcuni pazienti possono avvertire sintomi più gravi, che possono influire sul loro stato d'animo o sulla loro capacità di pensare con chiarezza. Alcuni pazienti si sono effettivamente suicidati. Questi problemi tendono a manifestarsi più spesso in coloro che hanno una storia di malattie mentali. Avverta sempre immediatamente il medico se manifesta questi sintomi o qualsiasi altro effetto indesiderato mentre sta prendendo SUSTIVA.

**Informi il medico se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati:**

**Molto comuni** (riguarda più di 1 paziente su 10)

- rash cutaneo

**Comuni** (riguarda da 1 a 10 pazienti su 100)

- sogni disturbati, difficoltà di concentrazione, capogiro, mal di testa, insonnia, sonnolenza, problemi di coordinazione o equilibrio
- mal di stomaco, diarrea, sensazione di malessere (nausea), vomito
- prurito
- affaticamento
- sensazione di ansia, sensazione di depressione

*I test possono mostrare:*

- aumento degli enzimi del fegato nel sangue
- aumento dei trigliceridi (acidi grassi) nel sangue

**Non comuni** (riguarda da 1 a 10 pazienti su 1.000)

- nervosismo, amnesie, confusione, crisi convulsive (convulsioni), pensieri anormali
- visione offuscata
- sensazione di giramento o dondolamento (vertigine)
- dolore addominale (stomaco) causato da infiammazione del pancreas
- reazione allergica (ipersensibilità) che può causare gravi reazioni cutanee (eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson)
- ingiallimento della pelle o degli occhi, prurito o dolore addominale (stomaco) causato da infiammazione del fegato
- ingrossamento delle mammelle negli uomini
- comportamento aggressivo, disturbi dell'umore, visione o ascolto di cose che non ci sono realmente (allucinazioni), mania (condizione mentale caratterizzata da episodi di iperattività, esaltazione o irritabilità), paranoia, pensieri suicidari, catatonia (condizione in cui il paziente è immobile e muto per un periodo)
- fischi, suoni o sensazione di altri rumori persistenti a livello delle orecchie
- tremore
- arrossamento

*I test possono mostrare:*

- aumento del colesterolo nel sangue

**Rari** (riguarda da 1 a 10 pazienti su 10.000)

- rash pruriginoso causato da una reazione alla luce solare
- con l'uso di efavirenz si è verificata disfunzione del fegato, che, in alcuni casi, ha portato alla morte o al trapianto del fegato. In molti casi si trattava di pazienti che già avevano una malattia del fegato, ma ci sono alcune segnalazioni in pazienti senza preesistenti malattie del fegato
- inspiegabile senso di disagio non associato ad allucinazioni ma che può rendere difficile pensare in modo chiaro o certo
- suicidio

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato [nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati, lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare SUSTIVA**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sul cartone dopo Scad.. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene SUSTIVA

- Ogni capsula rigida di SUSTIVA contiene 100 mg del principio attivo efavirenz.
- Gli altri componenti della polvere contenuta nella capsula rigida sono: sodio laurilsolfato, lattosio monoidrato, magnesio stearato e amido di sodio glicolato.
- L'involucro della capsula contiene: gelatina, sodio laurilsolfato, biossido di titanio (E171) e biossido di silicio.
- Le capsule sono stampate con inchiostri che contengono acido carminico dalla cocciniglia (E120), indaco carminio (E132) e biossido di titanio (E171).

### Descrizione dell'aspetto di SUSTIVA e contenuto della confezione

SUSTIVA 100 mg capsule rigide è disponibile in flaconi da 30 capsule.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

### Produttore

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italia

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Regno Unito

Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim,  
Alfred-Nobel-Straße 10,  
40789 Monheim,  
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak @merck.com

### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44 82 40 00  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: +49 89 121 42-0

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: +34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb Sarl.  
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: +353 (0)1 483 3625

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: +39 06 50 39 61

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak @merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0)77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.

Tel: +44 (0800) 731 1736

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti di informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### SUSTIVA 200 mg capsule rigide efavirenz

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è SUSTIVA e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere SUSTIVA
3. Come prendere SUSTIVA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare SUSTIVA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è SUSTIVA e a che cosa serve

SUSTIVA contiene il principio attivo efavirenz e appartiene ad una classe di medicinali antiretrovirali chiamati inibitori non-nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTI). È un **medicinale antiretrovirale che combatte l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)** riducendo la quantità di virus nel sangue. E' utilizzato da adulti, adolescenti, bambini dai 3 mesi di età o più e che pesino almeno 3,5 kg.

Il medico le ha prescritto SUSTIVA perché ha l'infezione da HIV.

SUSTIVA, preso in associazione con altri medicinali antiretrovirali, riduce la quantità di virus nel sangue. Questo rinforzerà il suo sistema immunitario e ridurrà il rischio di sviluppare malattie legate all'infezione da HIV.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere SUSTIVA

##### Non prenda SUSTIVA

- **se è allergico** all'efavirenz o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Si rivolga al medico o al farmacista per un consiglio.
- **se ha una grave malattia del fegato.**
- **se ha una condizione cardiaca, come l'alterazione del ritmo o della frequenza del battito del cuore, un battito cardiaco lento, o una grave malattia cardiaca.**
- se uno qualsiasi dei suoi familiari (genitori, nonni, fratelli o sorelle) è improvvisamente morto a causa di un problema cardiaco o se è nato con problemi cardiaci.
- se il medico le ha detto che ha alti o bassi livelli di elettroliti come potassio o magnesio nel sangue
- **se sta attualmente prendendo** uno qualsiasi dei seguenti medicinali (vedere anche "Altri medicinali e Sustiva"):
  - **astemizolo o terfenadina** (usati per trattare i sintomi di allergia)

- **bepiridil** (usato per trattare disturbi del cuore)
- **cisapride** (usato per trattare il bruciore di stomaco)
- **alcaloidi della segale cornuta** (per esempio, ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina) (usati per trattare emicrania e cefalea a grappolo)
- **midazolam o triazolam** (usati per aiutarla a dormire)
- **pimozide, imipramina, amitriptilina, clomipramina** (usati per trattare alcune condizioni mentali)
- **elbasvir o grazoprevir** (usati per trattare l'epatite C)
- **Erba di San Giovanni** (*Hypericum perforatum*) (un rimedio erboristico usato per la depressione e l'ansia)
- **flecainide, metoprololo** (usati per trattare il battito cardiaco irregolare)
- **alcuni antibiotici** (macrolidi, fluorochinoloni, imidazolo)
- **agenti antimicotici triazolici**
- **alcuni trattamenti antimalarici**
- **metadone** (usato per trattare la dipendenza da oppiacei)

**Se sta prendendo alcuni di questi medicinali, lo dica immediatamente al medico.** Prendendo questi medicinali insieme a SUSTIVA si rischiano effetti indesiderati gravi e/o potenzialmente fatali o si rischia di impedire a SUSTIVA di agire correttamente.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere SUSTIVA

- **SUSTIVA deve essere preso sempre insieme ad altri medicinali che agiscono contro il virus HIV.** Se sta cominciando a prendere SUSTIVA perché la terapia attuale non ha impedito al virus di moltiplicarsi, deve cominciare a prendere, insieme a SUSTIVA, anche un altro medicinale che prima non aveva mai preso.
- **Può sempre trasmettere il virus dell'HIV** anche se sta prendendo questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone. Questo medicinale non è una cura per l'infezione da HIV ed è possibile che continui a contrarre infezioni o altre malattie associate all'AIDS.
- Mentre prende SUSTIVA deve rimanere sotto il controllo del medico.
- **Dica al medico:**
  - **se ha sofferto di malattie mentali**, inclusa la depressione, o abuso di sostanze o alcol. Informi immediatamente il medico se si sente depresso, se ha pensieri suicidi o se ha strani pensieri (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*).
  - **se ha sofferto di convulsioni (crisi o attacchi convulsivi)** o se è stato trattato con anticonvulsivanti come carbamazepina, fenobarbital e fenitoina. Se sta prendendo alcuni di questi medicinali, il medico può aver bisogno di controllare il livello di anticonvulsivante nel sangue per assicurarsi che tale livello non venga alterato mentre sta assumendo SUSTIVA. Il medico può darle un diverso anticonvulsivante.
  - **se ha sofferto di malattie del fegato, inclusa l'epatite cronica attiva.** I pazienti con epatite cronica B o C e trattati con una combinazione di medicinali antiretrovirali hanno un rischio maggiore di problemi gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato. Il medico può eseguire delle analisi del sangue per il controllo della buona funzionalità del fegato stesso o può prescrivere un altro medicinale. **Se ha una grave malattia del fegato non prenda SUSTIVA** (vedere paragrafo 2, *Non prenda SUSTIVA*).
  - **se ha disturbi cardiaci, come un segnale elettrico anormale chiamato prolungamento dell'intervallo QT**



- **Quando inizia a prendere SUSTIVA faccia attenzione a:**
  - **sintomi di capogiro, difficoltà ad addormentarsi, sonnolenza, difficoltà di concentrazione o strani sogni.** Questi effetti indesiderati possono iniziare nei primi uno o due giorni di trattamento e di solito scompaiono dopo le prime 2-4 settimane.
  - **qualsiasi segno di rash cutaneo.** Se nota un qualsiasi segno di grave rash con eruzione cutanea o febbre, smetta di prendere SUSTIVA ed informi immediatamente il medico. Se ha avuto un rash mentre prendeva un altro inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa, può essere ad alto rischio di avere un rash con SUSTIVA.
  - **qualsiasi segno di infiammazione o infezione.** In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e con una storia di infezione opportunistica, subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza chiari sintomi. Se nota qualsiasi sintomo di infezione, deve informarne il medico immediatamente.  
In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca i tessuti sani dell'organismo) dopo aver iniziato a prendere i medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmunitari possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.
  - **problemi alle ossa.** Alcuni pazienti che assumono terapia antiretrovirale di combinazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di combinazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunosoppressione, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

### **Bambini e adolescenti**

SUSTIVA non è raccomandato in bambini al di sotto dei 3 mesi di età o con un peso inferiore a 3,5 kg perché non è stato adeguatamente studiato in questi pazienti.

### **Altri medicinali e SUSTIVA**

**Non deve prendere SUSTIVA con alcuni medicinali.** Questi sono elencati all'inizio del paragrafo 2 Non prenda SUSTIVA. Tra questi medicinali sono compresi alcuni medicinali comuni ed un rimedio erboristico (Erba di San Giovanni) che può causare gravi interazioni.

**Informi il medico,** il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

SUSTIVA può interagire con altri medicinali, incluse le preparazioni erboristiche come estratti di *Ginko biloba*. Questo può condurre ad un'alterazione della quantità di SUSTIVA o di altri medicinali nel sangue. Questo può impedire ai medicinali di esplicare la loro efficacia o peggiorare gli effetti indesiderati. In alcuni casi, il medico può dover aggiustare la dose o verificarne i livelli nel sangue. **E' importante informare il medico o il farmacista se sta prendendo:**

- **Altri medicinali usati per l'infezione da HIV:**
  - inibitori delle proteasi: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir potenziato con ritonavir, saquinavir o fosamprenavir/saquinavir. Il medico può decidere di darle un medicinale alternativo o di modificare la dose degli inibitori delle proteasi.
  - maraviroc
  - una compressa di combinazione contenente efavirenz, emtricitabina e tenofovir non deve essere assunta con SUSTIVA a meno che non sia raccomandato dal medico perché questo contiene efavirenz, il principio attivo di SUSTIVA.
- **Medicinali usati per trattare l'infezione da virus dell'epatite C:** boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir.
- **Medicinali usati per il trattamento di infezioni batteriche,** inclusi tubercolosi e micobatterio avium complex AIDS-correlato: claritromicina, rifabutina, rifampicina. Il medico può decidere di cambiare la dose o di darle un antibiotico alternativo. Inoltre, il medico può prescrivere una dose più alta di SUSTIVA.
- **Medicinali usati per il trattamento di infezioni fungine (antifungini):**
  - voriconazolo. SUSTIVA può ridurre la quantità di voriconazolo nel sangue e voriconazolo può aumentare la quantità di SUSTIVA nel sangue. Se prende questi due medicinali insieme, la dose di voriconazolo deve essere aumentata e quella di efavirenz deve essere diminuita. Verifichi prima con il medico.
  - itraconazolo. SUSTIVA può ridurre la quantità di itraconazolo nel sangue.
  - posaconazolo. SUSTIVA può ridurre la quantità di posaconazolo nel sangue.
- **Medicinali usati per il trattamento della malaria:**
  - artemetere/lumefantrina: SUSTIVA può ridurre la quantità di artemetere/lumefantrina nel sangue
  - atovaquone/proguanil: SUSTIVA può ridurre la quantità di atovaquone/proguanil nel sangue.
- **Medicinali usati per il trattamento di convulsioni/attacchi convulsivi (anticonvulsivanti):** carbamazepina, fenitoina, fenobarbital. SUSTIVA può ridurre o aumentare la quantità di anticonvulsivo nel sangue. Carbamazepina può ridurre l'efficacia di SUSTIVA. Il medico può decidere di darle un altro anticonvulsivo.
- **Medicinali usati per diminuire i grassi nel sangue (chiamati anche statine):** atorvastatina, pravastatina, simvastatina. SUSTIVA può ridurre la quantità delle statine nel sangue. Il medico verificherà i livelli di colesterolo e prenderà in considerazione la possibilità, se necessario, di modificare la dose della statina.
- **Metadone** (medicinale usato per trattare la dipendenza da oppiacei): il medico può raccomandare un trattamento alternativo.
- **Sertralina** (medicinale usato per trattare la depressione): il medico può modificare la dose di sertralina.
- **Bupropione** (medicinale usato per trattare la depressione o per aiutarla a smettere di fumare): il medico può modificare la dose di bupropione.
- **Diltiazem o medicinali simili (chiamati calcio-antagonisti, medicinali usati normalmente per il trattamento della pressione alta del sangue o problemi cardiaci):** quando inizia a prendere SUSTIVA il medico può aver bisogno di aggiustare la dose di calcio-antagonista.
- **Immunosoppressori come ciclosporina, sirolimus o tacrolimus** (medicinali usati per prevenire il rigetto nel trapianto d'organo): quando inizia o smette di prendere SUSTIVA il

medico controllerà attentamente i suoi livelli plasmatici dell'immunosoppressore e può aver bisogno di aggiustarne la dose.

- **Contraccettivi ormonali, come la pillola per il controllo delle nascite, contraccettivi iniettivi (per esempio: Depo-Provera) o contraccettivi a impianto (per esempio: Implanon):** deve usare un contraccettivo meccanico affidabile (vedere Gravidanza, allattamento e fertilità). SUSTIVA può rendere i contraccettivi ormonali meno efficaci. Si sono verificate gravidanze in donne con contraccettivi a impianto che prendevano SUSTIVA, anche se non è stato stabilito che sia stato SUSTIVA a causare il non funzionamento del contraccettivo.
- **Warfarin** o acenocumarolo (medicinali usati per ridurre i trombi (coaguli di sangue)): il medico può aggiustare la dose di warfarin o acenocumarolo.
- Estratti di *Ginko biloba* (una preparazione erboristica)
- **Medicinali che influenzano il ritmo cardiaco:**
  - **Medicinali usati per trattare problemi del ritmo cardiaco:** come flecainide o metoprololo.
  - **Medicinali usati per trattare la depressione** come imipramina, amitriptilina o clomipramina
  - **Antibiotici**, inclusi i seguenti tipi: macrolidi, fluorochinoloni o imidazolo

#### **SUSTIVA con cibi e bevande**

L'assunzione di SUSTIVA a stomaco vuoto può ridurre gli effetti indesiderati. Il succo d'uva deve essere evitato quando si assume SUSTIVA.

#### **Gravidanza e allattamento**

**Durante il trattamento** con SUSTIVA e nelle **successive 12 settimane le donne non devono avere gravidanze**. Prima di iniziare il trattamento con SUSTIVA, il medico le può richiedere un test di gravidanza per verificare che non sia in stato di gravidanza.

**Se si trova nelle condizioni di poter iniziare una gravidanza durante la terapia con SUSTIVA**, dovrà usare un contraccettivo meccanico affidabile (per esempio un preservativo) oltre ad altri metodi contraccettivi quali quelli orali (la pillola) o altri ormonali (per esempio impianto sottocutaneo, iniezione). Per un certo periodo dopo l'interruzione della terapia, efavirenz può rimanere in circolo nel sangue. Quindi, dopo l'interruzione della terapia con SUSTIVA, dovrà continuare ad usare i contraccettivi, come sopra descritto, per 12 settimane.

**Deve dire immediatamente al medico se è in stato di gravidanza o se intende iniziare una gravidanza.** Se è in stato di gravidanza dovrà prendere SUSTIVA solo se avrà deciso, con il consiglio del medico, che è assolutamente necessario. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Nei feti di animali e in neonati di donne trattati con efavirenz o con un medicinale di combinazione contenente efavirenz, emtricitabina e tenofovir, durante la gravidanza sono stati osservati gravi difetti congeniti. Se ha preso Sustiva o la compressa di combinazione contenente efavirenz, emtricitabina e tenofovir durante la gravidanza, il medico può richiederle esami del sangue periodici ed altri esami diagnostici per controllare lo sviluppo del bambino.

Se sta prendendo SUSTIVA, **non deve allattare al seno.**

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

**SUSTIVA contiene efavirenz e può provocare capogiro, difficoltà di concentrazione e sonnolenza.** Se avverte questi sintomi, non guidi e non usi utensili o macchinari.

## **SUSTIVA contiene lattosio in ogni dose giornaliera da 600 mg.**

Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

### **3. Come prendere SUSTIVA**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. Il medico le indicherà la dose appropriata.

- La dose per gli adulti è di 600 mg una volta al giorno.
- Se sta prendendo anche altri medicinali può essere necessario aumentare o diminuire la dose di SUSTIVA (vedere Altri medicinali e SUSTIVA).
- SUSTIVA è per uso orale. Si raccomanda di prendere SUSTIVA a stomaco vuoto, preferibilmente prima di andare a letto. Questo può causare qualche effetto indesiderato (per esempio, capogiro, sonnolenza) poco fastidioso. Per stomaco vuoto si intende comunemente 1 ora prima o 2 ore dopo un pasto.
- Si raccomanda di deglutire la capsula intera con acqua.
- SUSTIVA deve essere preso ogni giorno.
- SUSTIVA non deve essere mai usato da solo per combattere l'HIV, ma sempre in associazione con altri medicinali anti-HIV.







#### **Uso nei bambini e negli adolescenti**

- SUSTIVA 200 mg capsule rigide può essere assunto da bambini e adolescenti di 3 mesi o più, che pesino almeno 3,5 kg, in grado di deglutire le capsule. L'apertura della capsula e l'assunzione del contenuto con una piccola quantità di cibo può essere considerata per i bambini che non possono ingoiare le capsule rigide.
- La dose per i bambini e adolescenti è calcolata in base al peso corporeo, come mostra la tabella seguente:

<b>Peso corporeo kg</b>	<b>SUSTIVA Dose (mg)</b>	<b>Numero di Capsule o Compresse e Dosaggio da Somministrare</b>
da 3,5 a meno di 5	100	una capsula da 100 mg
da 5 a meno di 7,5	150	una capsula da 100 mg + una capsula da 50 mg
da 7,5 a meno di 15	200	una capsula da 200 mg
da 15 a meno di 20	250	una capsula da 200 mg + una capsula da 50 mg
da 20 a meno di 25	300	tre capsule da 100 mg
da 25 a meno di 32,5	350	tre capsule da 100 mg + una capsula da 50 mg
da 32,5 a meno di 40	400	due capsule da 200 mg
da 40 o più	600	una compressa da 600 mg o tre capsule da 200 mg

Per i bambini che non sono in grado di deglutire le capsule, il medico può suggerire di aprire la capsula rigida e di mescolarne il contenuto con una piccola quantità (1-2 cucchiaini da tè) di cibo (per es.: yogurt). Le capsule devono essere aperte con attenzione per evitare che il contenuto fuoriesca e si disperda nell'aria. Tenere la capsula con la testa verso l'alto e togliere la testa dal corpo della capsula. Usare un piccolo recipiente per mescolare. Dare la miscela al bambino appena possibile, ma non oltre 30 minuti dal mescolamento. Assicurarsi che il bambino mangi tutta la miscela di cibo e contenuto della capsula. Aggiungere ancora una piccola quantità (circa 2 cucchiaini da tè) di cibo nel contenitore di miscelazione vuoto, mescolando per essere sicuri che non rimangano residui del medicinale nel contenitore, e far mangiare tutto di nuovo al bambino. Per 2 ore, al bambino non deve essere dato altro cibo. Il medico può suggerire questo metodo per prendere SUSTIVA anche agli adulti che non possono deglutire le capsule.

### Istruzioni per il metodo delle capsule dispersibili:

1	Evitare di somministrare la dose giornaliera di SUSTIVA entro 1 ora dopo un alimento o un pasto.	
2	Lavarsi e asciugarsi le mani prima e dopo la preparazione delle capsule dispersibili.	
3	Scegliere un cibo morbido che piace al bambino. Esempi di cibi morbidi sono succo di mela, marmellata d'uva, yogurt, o latte per bambini. In uno studio che ha testato la palatabilità negli adulti, SUSTIVA mescolato con marmellata d'uva ha ottenuto l'indice di gradimento maggiore.	
4	Mettere 1-2 cucchiaini del cibo in un piccolo contenitore (figura a).	a. 
5	<b>Le capsule di SUSTIVA devono essere aperte attentamente sopra il contenitore del cibo, come descritto nei punti 6-7, per evitare che il contenuto fuoriesca.</b>	
6	Con le mani sopra il contenitore, tenere la capsula con la testa verso l'alto (vedere figura b).	b. 
7	Con attenzione togliere la testa dal corpo della capsula (figura c).	c. 
8	Spargere il contenuto della capsula sul cibo (figura d).	d. 
9	Se la dose giornaliera è più di una capsula, seguire i punti da 5 a 8 per ciascuna capsula. <b>Non</b> aggiungere altro cibo.	
10	Mescolare insieme il contenuto della capsula e il cibo (figura e).	e. 
<b>I punti 11-14 devono essere completati entro 30 minuti dal mescolamento:</b>		
11	Dare la miscela di cibo e contenuto della capsula al bambino, assicurandosi che lui o lei mangino tutta la miscela di cibo (figura f).	f. 
12	Aggiungere ancora una piccola quantità (circa 2 cucchiaini da tè) di cibo nel contenitore di miscelazione vuoto (figura a).	
13	Mescolare per essere sicuri che non rimangano residui del farmaco nel contenitore (figura e).	
14	Far mangiare tutto di nuovo al bambino (figura f).	
15	<b>Per 2 ore, non dare altro cibo al bambino.</b>	

**Se prende più SUSTIVA di quanto deve**

Se ha preso troppo SUSTIVA contatti per un aiuto il medico o il più vicino pronto soccorso. Porti con se il contenitore del medicinale per descrivere più facilmente cosa ha preso.

**Se si dimentica di prendere SUSTIVA**

Cerchi di non saltare alcuna dose. **Se le dovesse capitare di saltarla**, prenda la dose successiva al più presto possibile, ma senza prendere una doppia dose per compensare quella dimenticata. Se ha bisogno di consigli per decidere quali siano le ore più indicate per prendere SUSTIVA, si rivolga al medico o al farmacista.

**Se interrompe il trattamento con SUSTIVA**

**Quando le sue scorte di SUSTIVA cominciano a scarseggiare**, se ne faccia dare ancora dal medico o dal farmacista: questo è molto importante perché se si smette di prendere il medicinale anche per breve tempo, il virus può cominciare a moltiplicarsi e, in questo caso, può diventare più difficile combatterlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

**4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Nel trattare l'infezione da HIV, non sempre è possibile stabilire se alcuni degli effetti indesiderati sono causati da SUSTIVA, o da altri medicinali che lei sta prendendo, o dallo stesso HIV.

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

I più notevoli effetti indesiderati segnalati con SUSTIVA, in combinazione con altri medicinali anti-HIV, sono eritemi cutanei e sintomi a carico del sistema nervoso.

Si deve sempre consultare il medico in caso di eritemi cutanei, perché alcuni di essi possono essere gravi. La maggior parte degli eritemi, però, scompare senza dover modificare il trattamento con SUSTIVA. Nei bambini trattati con SUSTIVA, gli eritemi cutanei sono stati più frequenti che negli adulti.

I sintomi a carico del sistema nervoso tendono a manifestarsi subito dopo l'inizio del trattamento, ma in genere diminuiscono nelle prime settimane. In uno studio, i sintomi a carico del sistema nervoso spesso si verificano durante le prime 3 ore dalla somministrazione. Se manifesta questi sintomi, il medico può suggerirle di prendere SUSTIVA al momento di coricarsi e a stomaco vuoto. Alcuni pazienti possono avvertire sintomi più gravi, che possono influire sul loro stato d'animo o sulla loro capacità di pensare con chiarezza. Alcuni pazienti si sono effettivamente suicidati. Questi problemi tendono a manifestarsi più spesso in coloro che hanno una storia di malattie mentali. Avverta sempre immediatamente il medico se manifesta questi sintomi o qualsiasi altro effetto indesiderato mentre sta prendendo SUSTIVA.

**Informi il medico se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati:**

**Molto comuni** (riguarda più di 1 paziente su 10)

- rash cutaneo

**Comuni** (riguarda da 1 a 10 pazienti su 100)

- sogni disturbati, difficoltà di concentrazione, capogiro, mal di testa, insonnia, sonnolenza, problemi di coordinazione o equilibrio
- mal di stomaco, diarrea, sensazione di malessere (nausea), vomito
- prurito
- affaticamento
- sensazione di ansia, sensazione di depressione

*I test possono mostrare:*

- aumento degli enzimi del fegato nel sangue
- aumento dei trigliceridi (acidi grassi) nel sangue

**Non comuni** (riguarda da 1 a 10 pazienti su 1.000)

- nervosismo, amnesie, confusione, crisi convulsive (convulsioni), pensieri anormali
- visione offuscata
- sensazione di giramento o dondolamento (vertigine)
- dolore addominale (stomaco) causato da infiammazione del pancreas
- reazione allergica (ipersensibilità) che può causare gravi reazioni cutanee (eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson)
- ingiallimento della pelle o degli occhi, prurito o dolore addominale (stomaco) causato da infiammazione del fegato
- ingrossamento delle mammelle negli uomini
- comportamento aggressivo, disturbi dell'umore, visione o ascolto di cose che non ci sono realmente (allucinazioni), mania (condizione mentale caratterizzata da episodi di iperattività, esaltazione o irritabilità), paranoia, pensieri suicidari, catatonìa (condizione in cui il paziente è immobile e muto per un periodo)
- fischi, suoni o sensazione di altri rumori persistenti a livello delle orecchie
- tremore
- arrossamento

*I test possono mostrare:*

- aumento del colesterolo nel sangue

**Rari** (riguarda da 1 a 10 pazienti su 10.000)

- rash pruriginoso causato da una reazione alla luce solare
- con l'uso di efavirenz si è verificata disfunzione del fegato, che, in alcuni casi, ha portato alla morte o al trapianto del fegato. In molti casi si trattava di pazienti che già avevano una malattia del fegato, ma ci sono alcune segnalazioni in pazienti senza preesistenti malattie del fegato
- inspiegabile senso di disagio non associato ad allucinazioni ma che può rendere difficile pensare in modo chiaro o certo
- suicidio

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato [nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati, lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare SUSTIVA**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone o blistere sul cartone dopo Scad.. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene SUSTIVA

- Ogni capsula rigida di SUSTIVA contiene 200 mg del principio attivo efavirenz.
- Gli altri componenti della polvere contenuta nella capsula rigida sono: sodio laurilsolfato, lattosio monoidrato, magnesio stearato e amido di sodio glicolato.
- L'involucro della capsula contiene: gelatina, sodio laurilsolfato, ossido di ferro giallo (E172) e biossido di silicio.
- Le capsule sono stampate con inchiostri che contengono acido carminico dalla cocciniglia (E120), indaco carminio (E132) e biossido di titanio (E171).

### Descrizione dell'aspetto di SUSTIVA e contenuto della confezione

SUSTIVA 200 mg capsule rigide è disponibile in flaconi da 90 capsule ed in confezioni contenenti 42 x 1 capsule in blister in alluminio/PVC divisibili per dose unitaria. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

### Produttore

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italia

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Regno Unito

Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim,  
Alfred-Nobel-Straße 10,  
40789 Monheim,  
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com



**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak @merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44 82 40 00  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: +49 89 121 42-0

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: +34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb Sarl.  
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: +353 (0)1 483 3625

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: +39 06 50 39 61

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak @merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650  
info@msd.fi

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0)77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.  
Tel: +44 (0800) 731 1736

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti di informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### SUSTIVA 600 mg compresse rivestite con film efavirenz

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è SUSTIVA e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere SUSTIVA
3. Come prendere SUSTIVA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare SUSTIVA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è SUSTIVA e a che cosa serve

SUSTIVA contiene il principio attivo efavirenz e appartiene ad una classe di medicinali antiretrovirali chiamati inibitori non-nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTI). È un **medicinale antiretrovirale che combatte l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)** riducendo la quantità di virus nel sangue. E' utilizzato da adulti, adolescenti, bambini dai 3 mesi di età o più e che pesino almeno 3,5 kg.

Il medico le ha prescritto SUSTIVA perché ha l'infezione da HIV.

SUSTIVA, preso in associazione con altri medicinali antiretrovirali, riduce la quantità di virus nel sangue. Questo rinforzerà il suo sistema immunitario e ridurrà il rischio di sviluppare malattie legate all'infezione da HIV.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere SUSTIVA

##### Non prenda SUSTIVA

- **se è allergico** all'efavirenz o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Si rivolga al medico o al farmacista per un consiglio.
- **se ha una grave malattia del fegato.**
- **se ha una condizione cardiaca, come l'alterazione del ritmo o della frequenza del battito del cuore, un battito cardiaco lento, o una grave malattia cardiaca.**
- se uno qualsiasi dei suoi familiari (genitori, nonni, fratelli o sorelle) è improvvisamente morto a causa di un problema cardiaco o se è nato con problemi cardiaci.
- se il medico le ha detto che ha alti o bassi livelli di elettroliti come potassio o magnesio nel sangue
- **se sta attualmente prendendo** uno qualsiasi dei seguenti medicinali (vedere anche "Altri medicinali e Sustiva"):
  - **astemizolo o terfenadina** (usati per trattare i sintomi di allergia)

- **bepiridil** (usato per trattare disturbi del cuore)
- **cisapride** (usato per trattare il bruciore di stomaco)
- **alcaloidi della segale cornuta** (per esempio, ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina). (usati per trattare emicrania e cefalea a grappolo)
- **midazolam o triazolam** (usati per aiutarla a dormire)
- **pimozide, imipramina, amitriptilina, clomipramina** (usati per trattare alcune condizioni mentali)
- **elbasvir o grazoprevir** (usati per trattare l'epatite C)
- **Erba di San Giovanni** (*Hypericum perforatum*) (un rimedio erboristico usato per la depressione e l'ansia)
- **flecainide, metoprololo** (usati per trattare il battito cardiaco irregolare)
- **alcuni antibiotici** (macrolidi, fluorochinoloni, imidazolo)
- **agenti antimicotici triazolici**
- **alcuni trattamenti antimalarici**
- **metadone** (usato per trattare la dipendenza da oppiacei)

**Se sta prendendo alcuni di questi medicinali lo dica immediatamente al medico.** Prendendo questi medicinali insieme a SUSTIVA si rischiano effetti indesiderati gravi e/o potenzialmente fatali o si rischia di impedire a SUSTIVA di agire correttamente.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere SUSTIVA

- **SUSTIVA deve essere preso sempre insieme ad altri medicinali che agiscono contro il virus HIV.** Se sta cominciando a prendere SUSTIVA perché la terapia attuale non ha impedito al virus di moltiplicarsi, deve cominciare a prendere, insieme a SUSTIVA, anche un altro medicinale che prima non aveva mai preso.
- **Può sempre trasmettere il virus dell'HIV** anche se sta prendendo questo medicinale sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone. Questo medicinale non è una cura per l'infezione da HIV ed è possibile che continui a contrarre infezioni o altre malattie associate all'AIDS.
- Mentre prende SUSTIVA deve rimanere sotto il controllo del medico.
- **Dica al medico:**
  - **se ha sofferto di malattie mentali**, inclusa la depressione, o abuso di sostanze o alcol. Informi immediatamente il medico se si sente depresso, se ha pensieri suicidi o se ha strani pensieri (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*)
  - **se ha sofferto di convulsioni (crisi o attacchi convulsivi)** o se è stato trattato con anticonvulsivanti come carbamazepina, fenobarbital e fenitoina. Se sta prendendo alcuni di questi medicinali, il medico può aver bisogno di controllare il livello di anticonvulsivante nel sangue per assicurarsi che tale livello non venga alterato mentre sta assumendo SUSTIVA. Il medico può darle un diverso anticonvulsivante.
  - **se ha sofferto di malattie del fegato**, inclusa l'epatite cronica attiva. I pazienti con epatite cronica B o C e trattati con una combinazione di medicinali antiretrovirali hanno un rischio maggiore di problemi gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato. Il medico può eseguire delle analisi del sangue per il controllo della buona funzionalità del fegato stesso o può prescrivere un altro medicinale. **Se ha una grave malattia del fegato non prenda SUSTIVA** (vedere paragrafo 2, *Non prenda SUSTIVA*).
  - **se ha disturbi cardiaci, come un segnale elettrico anormale chiamato prolungamento dell'intervallo QT**

- **Quando inizia a prendere SUSTIVA faccia attenzione a:**
  - **sintomi di capogiro, difficoltà ad addormentarsi, sonnolenza, difficoltà di concentrazione o strani sogni.** Questi effetti indesiderati possono iniziare nei primi uno o due giorni di trattamento e di solito scompaiono dopo le prime 2-4 settimane.
  - **qualsiasi segno di rash cutaneo.** Se nota un qualsiasi segno di grave rash con eruzione cutanea o febbre, smetta di prendere SUSTIVA ed informi immediatamente il medico. Se ha avuto un rash mentre prendeva un altro inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa, può essere ad alto rischio di avere un rash con SUSTIVA.
  - **qualsiasi segno di infiammazione o infezione.** In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e con una storia di infezione opportunistica, subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza chiari sintomi. Se nota qualsiasi sintomo di infezione, deve informarne il medico immediatamente. In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.
  - **problemi alle ossa.** Alcuni pazienti che assumono terapia antiretrovirale di combinazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di combinazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunosoppressione, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

### **Bambini e adolescenti**

SUSTIVA non è raccomandato in bambini al di sotto dei 3 mesi di età o con un peso inferiore a 3,5 kg perché non è stato adeguatamente studiato in questi pazienti.

### **Altri medicinali e SUSTIVA**

**Non deve prendere SUSTIVA con alcuni medicinali.** Questi sono elencati all'inizio del paragrafo 2: Non prenda SUSTIVA. Tra questi medicinali sono compresi alcuni medicinali comuni ed un rimedio erboristico (Erba di San Giovanni) che può causare gravi interazioni.

**Informi il medico,** il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

SUSTIVA può interagire con altri medicinali, incluse le preparazioni erboristiche come estratti di *Ginko biloba*. Questo può condurre ad un'alterazione della quantità di SUSTIVA o di altri medicinali nel sangue. Questo può impedire ai medicinali di esplicare la loro efficacia o peggiorare gli effetti indesiderati. In alcuni casi, il medico può dover aggiustare la dose o verificarne i livelli nel sangue. **E' importante informare il medico o il farmacista se sta prendendo:**

- **Altri medicinali usati per l'infezione da HIV:**
  - inibitori delle proteasi: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir potenziato con ritonavir, saquinavir o fosamprenavir/saquinavir. Il medico può decidere di darle un medicinale alternativo o di modificare la dose degli inibitori delle proteasi.
  - maraviroc
  - una compressa di combinazione contenente efavirenz, emtricitabina e tenofovir non deve essere assunta con SUSTIVA a meno che non sia raccomandato dal medico perché questo contiene efavirenz, il principio attivo di SUSTIVA.
- **Medicinali usati per trattare l'infezione da virus dell'epatite C:** boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir.
- **Medicinali usati per il trattamento di infezioni batteriche,** inclusi tubercolosi e micobatterio avium complex AIDS-correlato: claritromicina, rifabutina, rifampicina. Il medico può decidere di cambiare la dose o di darle un antibiotico alternativo. Inoltre, il medico può prescrivere una dose più alta di SUSTIVA.
- **Medicinali usati per il trattamento di infezioni fungine (antifungini):**
  - voriconazolo. SUSTIVA può ridurre la quantità di voriconazolo nel sangue e voriconazolo può aumentare la quantità di SUSTIVA nel sangue. Se prende questi due medicinali insieme, la dose di voriconazolo deve essere aumentata e quella di efavirenz deve essere diminuita. Verifichi prima con il medico.
  - itraconazolo. SUSTIVA può ridurre la quantità di itraconazolo nel sangue.
  - posaconazolo. SUSTIVA può ridurre la quantità di posaconazolo nel sangue.
- **Medicinali usati per il trattamento della malaria:**
  - artemetere/lumefantrina: SUSTIVA può ridurre la quantità di artemetere/lumefantrina nel sangue
  - atovaquone/proguanil: SUSTIVA può ridurre la quantità di atovaquone/proguanil nel sangue.
- **Medicinali usati per il trattamento di convulsioni/attacchi convulsivi (anticonvulsivanti):** carbamazepina, fenitoina, fenobarbital. SUSTIVA può ridurre o aumentare la quantità di anticonvulsivo nel sangue. Carbamazepina può ridurre l'efficacia di SUSTIVA. Il medico può decidere di darle un altro anticonvulsivo.
- **Medicinali usati per diminuire i grassi nel sangue (chiamati anche statine):** atorvastatina, pravastatina, simvastatina. SUSTIVA può ridurre la quantità delle statine nel sangue. Il medico verificherà i livelli di colesterolo e prenderà in considerazione la possibilità, se necessario, di modificare la dose della statina.
- **Metadone** (medicinale usato per trattare la dipendenza da oppiacei): il medico può raccomandare un trattamento alternativo .
- **Sertralina** (medicinale usato per trattare la depressione): il medico può modificare la dose di sertralina.
- **Bupropione** (medicinale usato per trattare la depressione o per aiutarla a smettere di fumare): il medico può modificare la dose di bupropione.
- **Diltiazem o medicinali simili (chiamati calcio-antagonisti medicinali usati normalmente per il trattamento della pressione alta del sangue o problemi cardiaci)** quando inizia a prendere SUSTIVA il medico può aver bisogno di aggiustare la dose di calcio-antagonista.
- **Immunosoppressori come ciclosporina, sirolimus o tacrolimus** (medicinali usati per prevenire il rigetto nel trapianto d'organo): quando inizia o smette di prendere SUSTIVA il

medico controllerà attentamente i suoi livelli plasmatici dell'immunosoppressore e può aver bisogno di aggiustarne la dose.

- **Contraccettivi ormonali, come la pillola per il controllo delle nascite, contraccettivi iniettivi (per esempio: Depo-Provera) o contraccettivi a impianto (per esempio: Implanon):** deve usare un contraccettivo meccanico affidabile (vedere Gravidanza, allattamento e fertilità). SUSTIVA può rendere i contraccettivi ormonali meno efficaci. Si sono verificate gravidanze in donne con contraccettivi a impianto che prendevano SUSTIVA, anche se non è stato stabilito che sia stato SUSTIVA a causare il non funzionamento del contraccettivo.
- **Warfarin** o acenocumarolo (medicinali usati per ridurre i trombi (coaguli di sangue)): il medico può aggiustare la dose di warfarin o acenocumarolo.
- Estratti di *Ginko biloba* (una preparazione erboristica)
- **Medicinali che influenzano il ritmo cardiaco:**
  - **Medicinali usati per trattare problemi del ritmo cardiaco:** come flecainide o metoprololo.
  - **Medicinali usati per trattare la depressione** come imipramina, amitriptilina o clomipramina
  - **Antibiotici**, inclusi i seguenti tipi: macrolidi, fluorochinoloni o imidazolo.

#### **SUSTIVA con cibi e bevande**

L'assunzione di SUSTIVA a stomaco vuoto può ridurre gli effetti indesiderati. Il succo d'uva deve essere evitato quando si assume SUSTIVA.

#### **Gravidanza e allattamento**

**Durante il trattamento** con SUSTIVA e nelle **successive 12 settimane le donne non devono avere gravidanze**. Prima di iniziare il trattamento con SUSTIVA, il medico le può richiedere un test di gravidanza per verificare che non sia in stato di gravidanza.

**Se si trova nelle condizioni di poter iniziare una gravidanza durante la terapia con SUSTIVA**, dovrà usare un contraccettivo meccanico affidabile (per esempio un preservativo) oltre ad altri metodi contraccettivi quali quelli orali (la pillola) o altri ormonali (per esempio impianto sottocutaneo, iniezione). Per un certo periodo dopo l'interruzione della terapia, efavirenz può rimanere in circolo nel sangue. Quindi, dopo l'interruzione della terapia con SUSTIVA, dovrà continuare ad usare i contraccettivi, come sopra descritto, per 12 settimane.

**Deve dire immediatamente al medico se è in stato di gravidanza o se intende iniziare una gravidanza.** Se è in stato di gravidanza dovrà prendere SUSTIVA solo se avrà deciso, con il consiglio del medico, che è assolutamente necessario. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Nei feti di animali e in neonati di donne trattati con efavirenz o con un medicinale di combinazione contenente efavirenz, emtricitabina e tenofovir, durante la gravidanza sono stati osservati gravi difetti congeniti. Se ha preso Sustiva o la compressa di combinazione contenente efavirenz, emtricitabina e tenofovir durante la gravidanza, il medico può richiederle esami del sangue periodici ed altri esami diagnostici per controllare lo sviluppo del bambino.

Se sta prendendo SUSTIVA, **non deve allattare al seno.**

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

**SUSTIVA contiene efavirenz e può provocare capogiro, difficoltà di concentrazione e sonnolenza.** Se avverte questi sintomi, non guidi e non usi utensili o macchinari.

**SUSTIVA contiene lattosio in ogni dose giornaliera da 600 mg.**

Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

### **3. Come prendere SUSTIVA**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. Il medico le indicherà la dose appropriata.

- La dose per gli adulti è di 600 mg una volta al giorno.
- Se sta prendendo anche altri medicinali (vedere Altri medicinali e SUSTIVA) può essere necessario aumentare o diminuire la dose di SUSTIVA.
- SUSTIVA è per uso orale. Si raccomanda di prendere SUSTIVA a stomaco vuoto, preferibilmente prima di andare a letto. Questo può causare qualche effetto indesiderato (per esempio, capogiro, sonnolenza) poco fastidioso. Per stomaco vuoto si intende comunemente 1 ora prima o 2 ore dopo un pasto.
- Si raccomanda di ingoiare la compressa intera con dell'acqua.
- SUSTIVA deve essere preso ogni giorno.
- SUSTIVA non deve essere mai usato da solo per combattere l'HIV, ma sempre in associazione con altri medicinali anti-HIV.

#### **Uso nei bambini e negli adolescenti**

- SUSTIVA compresse film rivestite non è utilizzabile in bambini con un peso inferiore a 40 kg.
- La dose per i bambini che pesano da 40 kg in su è di 600 mg una volta al giorno.

#### **Se prende più SUSTIVA di quanto deve**

Se ha preso troppo SUSTIVA contatti per un aiuto il medico o il più vicino pronto soccorso. Porti con sé il contenitore del medicinale per descrivere più facilmente cosa ha preso.

#### **Se si dimentica di prendere SUSTIVA**

Cerchi di non saltare alcuna dose. **Se le dovesse capitare di saltarla**, prenda la dose successiva al più presto possibile, ma senza prendere una doppia dose per compensare quella dimenticata. Se ha bisogno di consigli per decidere quali siano le ore più indicate per prendere SUSTIVA, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **Se interrompe il trattamento con SUSTIVA**

**Quando le sue scorte di SUSTIVA cominciano a scarseggiare**, se ne faccia dare ancora dal medico o dal farmacista: questo è molto importante perché se si smette di prendere il medicinale anche per breve tempo, il virus può cominciare a moltiplicarsi e, in questo caso, può diventare più difficile combatterlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Nel trattare l'infezione da HIV, non sempre è possibile stabilire se alcuni degli effetti indesiderati sono causati da SUSTIVA, o da altri medicinali che lei sta prendendo, o dallo stesso HIV.

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei



lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

I più notevoli effetti indesiderati segnalati con SUSTIVA, in combinazione con altri medicinali anti-HIV, sono eritemi cutanei e sintomi a carico del sistema nervoso.

Si deve sempre consultare il medico in caso di eritemi cutanei, perché alcuni di essi possono essere gravi. La maggior parte degli eritemi, però, scompare senza dover modificare il trattamento con SUSTIVA. Nei bambini trattati con SUSTIVA, gli eritemi cutanei sono stati più frequenti che negli adulti.

I sintomi a carico del sistema nervoso tendono a manifestarsi subito dopo l'inizio del trattamento, ma in genere diminuiscono nelle prime settimane. In uno studio, i sintomi a carico del sistema nervoso spesso si verificano durante le prime 3 ore dalla somministrazione. Se manifesta questi sintomi, il medico può suggerirle di prendere SUSTIVA al momento di coricarsi e a stomaco vuoto. Alcuni pazienti possono avvertire sintomi più gravi, che possono influire sul loro stato d'animo o sulla loro capacità di pensare con chiarezza. Alcuni pazienti si sono effettivamente suicidati. Questi problemi tendono a manifestarsi più spesso in coloro che hanno una storia di malattie mentali. Avverta sempre immediatamente il medico se manifesta questi sintomi o qualsiasi altro effetto indesiderato mentre sta prendendo SUSTIVA.

### **Informi il medico se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati:**

**Molto comuni** (riguarda più di 1 paziente su 10)

- rash cutaneo

**Comuni** (riguarda da 1 a 10 pazienti su 100)

- sogni disturbati, difficoltà di concentrazione, capogiro, mal di testa, insonnia, sonnolenza, problemi di coordinazione o equilibrio
- mal di stomaco, diarrea, sensazione di malessere (nausea), vomito
- prurito
- affaticamento
- sensazione di ansia, sensazione di depressione

*I test possono mostrare:*

- aumento degli enzimi del fegato nel sangue
- aumento dei trigliceridi (acidi grassi) nel sangue

**Non comuni** (riguarda da 1 a 10 pazienti su 1.000)

- nervosismo, amnesie, confusione, crisi convulsive (convulsioni), pensieri anormali
- visione offuscata
- sensazione di giramento o dondolamento (vertigine)
- dolore addominale (stomaco) causato da infiammazione del pancreas
- reazione allergica (ipersensibilità) che può causare gravi reazioni cutanee (eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson)
- ingiallimento della pelle o degli occhi, prurito o dolore addominale (stomaco) causato da infiammazione del fegato
- ingrossamento delle mammelle negli uomini
- comportamento aggressivo, disturbi dell'umore, visione o ascolto di cose che non ci sono realmente (allucinazioni), mania (condizione mentale caratterizzata da episodi di iperattività, esaltazione o irritabilità), paranoia, pensieri suicidari, catatonìa (condizione in cui il paziente è immobile e muto per un periodo)
- fischi, suoni o sensazione di altri rumori persistenti a livello delle orecchie
- tremore
- arrossamento

*I test possono mostrare:*

- aumento del colesterolo nel sangue

**Rari** (riguarda da 1 a 10 pazienti su 10.000)

- rash pruriginoso causato da una reazione alla luce solare
- con l'uso di efavirenz si è verificata disfunzione del fegato, che, in alcuni casi, ha portato alla morte o al trapianto del fegato. In molti casi si trattava di pazienti che già avevano una malattia del fegato, ma ci sono alcune segnalazioni in pazienti senza preesistenti malattie del fegato.
- inspiegabile senso di disagio non associato ad allucinazioni ma che può rendere difficile pensare in modo chiaro o certo
- suicidio

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati, lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare SUSTIVA**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone o sul blister e sul cartone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene SUSTIVA**

- Ogni compressa rivestita con film di SUSTIVA contiene 600 mg del principio attivo efavirenz.
- Gli altri componenti del nucleo della compressa sono: sodio carmellosio reticolato, cellulosa microcristallina, sodio laurilsolfato, idrossipropilcellulosa, lattosio monoidrato e magnesio stearato.
- Il film di rivestimento contiene: ipromellosa (E464), titanio diossido (E171), macrogol 400, ossido di ferro giallo (E172) e cera carnauba.
- Le compresse sono stampate con inchiostri che contengono ipromellosa (E464), propilene glicole, acido carminico dalla cocciniglia (E120), indigotina (E132) e titanio diossido (E171).

#### **Descrizione dell'aspetto di SUSTIVA e contenuto della confezione**

SUSTIVA 600 mg compresse rivestite con film è disponibile in flaconi da 30 compresse.

SUSTIVA 600 mg compresse rivestite con film sono fornite anche in confezioni contenenti 30 x 1 o 90 (3 x 30 x 1) compresse in blister in alluminio/PVC divisibili per dose unitaria. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Irlanda

**Produttore**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italia

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Regno Unito

Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim,  
Alfred-Nobel-Straße 10,  
40789 Monheim,  
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak @merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44 82 40 00  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: +49 89 121 42-0

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: +34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb Sarl.  
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: +353 (0)1 483 3625

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: +39 06 50 39 61

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak @merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0)77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.  
Tel: +44 (0800) 731 1736

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti di informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

**ALLEGATO IV**  
**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI**  
**TERMINI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per efavirenz, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Per quanto riguarda l'interazione farmacologica con l'impianto di etonogestrel, il PRAC ha considerato i dati disponibili di 16 casi segnalati e gli articoli di Vieira et al., 2014 e di Chappel et al., 2017 nella letteratura pubblicata. Sulla base di questi nuovi dati, il PRAC ritiene che la dichiarazione "non sono stati effettuati studi di interazione tra etonogestrel ed efavirenz" non sia più valida e che tale dicitura debba essere eliminata dal riassunto delle caratteristiche del prodotto di tutti i medicinali contenenti efavirenz.

Di conseguenza, alla luce dei dati presentati nel PSUR valutato, in generale il rapporto beneficio/rischio di efavirenz è considerato invariato nelle indicazioni approvate purchè siano apportate le modifiche proposte ai termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su efavirenz il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti efavirenz sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.