

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Efavirenz Teva 600 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 600 mg de efavirenz.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 9,98 mg de lactose (mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimido revestido por película amarelo, em forma de cápsula, impresso com “Teva” num dos lados e “7541” no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

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

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

Adultos e adolescentes com peso superior a 40 kg

A dose recomendada de efavirenz em associação com análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTI) com ou sem um PI (ver secção 4.5) é de 600 mg por via oral, uma vez por dia.

Os comprimidos revestidos por película de efavirenz não são adequados para administração em crianças com peso inferior a 40 kg. Para estes doentes estão disponíveis outras formulações.

Ajuste posológico

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

Se efavirenz for coadministrado com rifampicina, a doentes com peso igual ou superior a 50 kg pode ser considerado um aumento da dose de efavirenz para 800 mg/dia (ver secção 4.5).

Populações especiais

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

Modo de administração

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

4.3 Contraindicações

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

Doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secção 5.2).

Administração concomitantemente com terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridilo ou alcaloides da cravagem de centeio (por exemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina e metilergonovina) porque a competição em relação ao CYP3A4 pelo efavirenz pode causar a inibição do metabolismo e criar um potencial para o aparecimento de reações adversas graves e/ou que podem acarretar risco de vida [por exemplo, arritmias cardíacas, sedação prolongada ou depressão respiratória] (ver secção 4.5).

Administração concomitante com elbasvir (EBR) e grazoprevir (GZR) devido ao potencial de uma diminuição significativa das concentrações de EBR e GZR no plasma (ver secção 4.5).

As preparações à base de plantas que contenham hipericão (*Hypericum perforatum*) devido ao risco de redução das concentrações plasmáticas de efavirenz e redução dos efeitos clínicos do efavirenz (ver secção 4.5).

Doentes com:

- história familiar de morte súbita ou de prolongamento congénito do intervalo QTc em eletrocardiogramas, ou com qualquer outra condição clínica conhecida que prolongue o intervalo QTc.

- história de arritmias cardíacas sintomáticas ou com bradicardia clinicamente relevante ou com insuficiência cardíaca congestiva acompanhada de redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.
- alterações graves do equilíbrio eletrolítico, por ex. hipocaliemia ou hipomagnesemia.

Doentes a tomar medicamentos que prolongam o intervalo QTc (pro-arrítmicos).

Estes medicamentos incluem:

- antiarrítmicos de classe IA e III,
- neurolépticos, agentes antidepressivos,
- alguns antibióticos incluindo agentes das seguintes classes: macrolidos, fluoroquinolonas, agentes antifúngicos imidazóis e triazóis,
- certos anti-histamínicos não sedativos (terfenadina, astemizol),
- cisapride,
- flecainida,
- certos antimaláricos,
- metadona.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

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

Não é recomendada a administração concomitante de sofosbuvir/velpatasvir com efavirenz (ver secção 4.5).

Não é recomendada a administração concomitante de velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir com efavirenz (ver secção 4.5).

A administração concomitante de glecaprevir/pibrentasvir com efavirenz pode diminuir significativamente a concentração de glecaprevir e pibrentasvir no plasma, levando à redução do efeito terapêutico. Não é recomendada a administração concomitante de glecaprevir/pibrentasvir com efavirenz (ver secção 4.5).

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

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

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

Erupção cutânea

Foi notificada erupção cutânea ligeira a moderada em estudos clínicos com efavirenz, que se resolveu normalmente com a continuação da terapêutica. Anti-histamínicos e/ou corticosteroides apropriados podem melhorar a tolerabilidade e acelerar a resolução da erupção cutânea. Foi notificada erupção cutânea grave com formação de vesículas, descamação húmida ou ulceração em menos de 1% dos

doentes tratados com efavirenz. A incidência de eritema multiforme ou de síndrome de Stevens-Johnson foi, aproximadamente, de 0,1%. O efavirenz tem que ser interrompido em doentes que desenvolvam uma erupção cutânea grave associada a formação de vesículas, descamação, envolvimento das mucosas ou febre. Se a terapêutica com efavirenz for suspensa, deve considerar-se também a interrupção dos outros agentes antirretrovíricos para evitar o desenvolvimento de vírus resistentes (ver secção 4.8).

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

Sintomas psiquiátricos

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

Sintomas do sistema nervoso

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

Crises convulsivas

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

Acontecimentos hepáticos

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

Prolongamento do intervalo QTc

Foi observado o prolongamento do intervalo QTc com a utilização de efavirenz (ver secções 4.5 e 5.1).

Deve considerar-se alternativas terapêuticas ao efavirenz quando administrado concomitantemente com medicamentos com risco conhecido de *Torsade de Pointes* ou quando administrado a doentes com maior risco de *Torsade de Pointes*.

Efeito dos alimentos

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

Síndrome de reativação imunológica

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

Peso e parâmetros metabólicos

O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Osteonecrose

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

Populações especiais

Doença hepática

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

A segurança e eficácia do efavirenz não foram estabelecidas em doentes com significativos problemas hepáticos subjacentes. Os doentes com hepatite B ou C crónica, e tratados com terapêutica

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

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

Compromisso renal

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

Doentes idosos

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

População pediátrica

Efavirenz Teva comprimidos revestidos por película não são adequados para crianças com idade inferior a 3 anos ou peso inferior a 40 kg.

Foi notificada erupção cutânea em 59 de um total de 182 crianças (32%) tratadas com efavirenz, tendo sido grave em seis doentes. Pode considerar-se a profilaxia com anti-histamínicos apropriados, antes de se iniciar a terapêutica com efavirenz em crianças

Excipientes

Lactose

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

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efavirenz é um indutor *in vivo* do CYP3A4, e CYP2B6 e UGT1A1. Os compostos que são substratos destas enzimas podem apresentar concentrações plasmáticas diminuídas quando coadministrados com efavirenz. *In vitro*, o efavirenz é também um inibidor do CYP3A4. Teoricamente, o efavirenz pode assim aumentar inicialmente a exposição a substratos do CYP3A4 e deve ser tida precaução para substratos do CYP3A4 com índices terapêuticos estreitos (ver secção 4.3).

Efavirenz pode ser um indutor do CYP2C19 e CYP2C9; no entanto, também se observou inibição *in vitro* e o efeito final da coadministração com substratos destas enzimas não é claro (ver secção 5.2).

A exposição ao efavirenz pode ser aumentada quando este é administrado com medicamentos (por exemplo, ritonavir) ou alimentos (por exemplo, sumo de toranja) que inibem a atividade do CYP3A4 ou CYP2B6. Os compostos ou preparações à base de plantas (por exemplo extratos de *Ginkgo biloba* e hipericão (*Hypericum perforatum*)) que induzem estas enzimas podem originar concentrações diminuídas de efavirenz. A utilização concomitante de hipericão (*Hypericum perforatum*) é contraindicada (ver secção 4.3). Não é recomendada a utilização concomitante de extratos de *Ginkgo biloba* (ver secção 4.4).

Medicamentos que prolongam o intervalo QT

Efavirenz é contraindicado na utilização concomitante de medicamentos (estes podem causar um intervalo QTc prolongado e *Torsade de Pointes*) tais como: antiarrítmicos de classe IA e III, agentes neurolépticos e antidepressivos, certos antibióticos incluindo alguns agentes das classes seguintes: macrólidos, fluoroquinolonas, agentes antifúngicos imidazóis e triazóis, certos anti-histamínicos não sedativos (terfenadina, astemizol), cisapride, flecainida, certos antimaláricos e metadona (ver secção 4.3).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados apenas em adultos.

Contraindicações da utilização concomitante

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

Elbasvir/grazoprevir

A administração concomitante de efavirenz com elbasvir/grazoprevir é contra-indicada porque pode levar a perda de resposta virológica a elbasvir/grazoprevir. Esta perda deve-se à redução significativa da concentração de elbasvir e grazoprevir no plasma causada pela indução do CYP3A4 (ver secção 4.3).

Hipericão (Hypericum perforatum)

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

Outras interações

As interações entre efavirenz e inibidores da protease, fármacos antirretrovirais diferentes dos inibidores da protease e outros medicamentos não antirretrovirais estão listadas no Quadro 1 seguinte

(aumento é indicado como "↑", diminuição como "↓", nenhuma alteração como "↔", e uma vez cada 8 ou 12 horas como "q8h" ou "q12h"). Se disponíveis, os intervalos de confiança de 90% ou 95% são apresentados entre parêntesis. Os estudos foram conduzidos em indivíduos saudáveis exceto se for referido o contrário.

Quadro 1: Interações entre efavirenz e outros medicamentos em adultos

Medicamentos por áreas terapêuticas (dose)	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração percentual média na AUC, C _{max} , C _{min} com intervalos de confiança se disponíveis ^a (mecanismo)	Recomendações sobre a coadministração com efavirenz
ANTI-INFECIOSOS		
Antivíricos para o VIH		
Inibidores da protease (PIs)		
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg uma vez por dia/ 100 mg uma vez por dia/ 600 mg uma vez por dia, todos administrados com alimentos)	Atazanavir (à tarde): AUC: ↔* (↓ 9 a ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 a ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 a ↓ 51)	Não é recomendada a coadministração de efavirenz com atazanavir/ritonavir. Se for necessária a coadministração de atazanavir com um NNRTI, poderá ser considerado um aumento da dose de atazanavir e ritonavir para 400 mg e 200 mg, respetivamente, em associação com o efavirenz, com cuidadosa monitorização clínica.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg uma vez por dia/ 200 mg uma vez por dia/ 600 mg uma vez por dia, todos administrados com alimentos)	Atazanavir (à tarde): AUC: ↔*/** (↓ 10 a ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 a ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 a ↑ 49) (indução do CYP3A4). * Quando comparado com atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia à noite sem efavirenz. Esta diminuição da C _{min} do atazanavir pode ter um impacto negativo na eficácia do atazanavir. ** baseada na comparação dos antecedentes	
Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg duas vezes por dia*/100 mg duas vezes por dia/600 mg uma vez por dia) *mais baixa que as doses recomendadas, são esperados dados resultados semelhantes com as doses recomendadas.	Darunavir: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (indução do CYP3A4) Efavirenz: AUC : ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (inibição do CYP3A4)	Efavirenz em associação com darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez por dia, pode resultar em C _{min} subótimas para darunavir. Se o efavirenz for usado em associação com darunavir/ritonavir, deve ser usado o esquema posológico de darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes por dia. Esta associação deve ser utilizada com precaução. Ver também a informação do ritonavir a seguir.
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg duas vezes por dia/100 mg duas vezes por dia/600 mg uma vez por dia)	Interação farmacocinética sem significado clínico.	Não é necessário ajuste posológico de qualquer um destes medicamentos. Ver também a informação do ritonavir a seguir. Não é necessário ajuste posológico de qualquer um destes medicamentos.
Fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz	Interação não estudada	
Fosamprenavir/saquinavir/efavirenz	Interação não estudada	
Indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg uma vez por dia)	Indinavir: AUC : ↓ 31% (↓ 8 a ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Observou-se uma redução semelhante nas exposições ao indinavir quando se administrou 1000 mg q8h de	Enquanto não for estabelecido o significado clínico da redução das concentrações de indinavir, deverá ter em consideração a dimensão da interação farmacocinética observada

Medicamentos por áreas terapêuticas (dose)	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração percentual média na AUC, C_{max}, C_{min} com intervalos de confiança se disponíveis^a (mecanismo)	Recomendações sobre a coadministração com efavirenz
	<p>indinavir com 600 mg de efavirenz por dia. (indução do CYP3A4)</p> <p>Efavirenz: Interação farmacocinética sem significado clínico</p>	<p>quando se escolhe um regime contendo efavirenz e indinavir.</p> <p>Não é necessário qualquer ajuste posológico do efavirenz quando administrado com indinavir ou com indinavir/ritonavir.</p>
<p>Indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg duas vezes por dia/100 mg duas vezes por dia/600 mg uma vez por dia)</p>	<p>Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 a ↓ 32)^b C_{max}: ↓ 17% (↓ 6 a ↓ 26)^b C_{min}: ↓ 50% (↓ 40 a ↓ 59)^b Efavirenz: Interação farmacocinética sem significado clínico A média geométrica da C_{mín} para o indinavir (0,33 mg/l) quando administrado com ritonavir e efavirenz foi superior à C_{mín} média histórica (0,15 mg/l) quando o indinavir foi administrado isoladamente na dose de 800 mg de 8 em 8 horas. Em doentes infetados pelo VIH-1 (n = 6), as farmacocinéticas do indinavir e do efavirenz foram geralmente comparáveis às dos voluntários não infetados.</p>	<p>Ver também a informação do ritonavir a seguir.</p>
<p>Lopinavir/cápsulas moles ou solução oral de ritonavir/efavirenz</p> <p>Lopinavir/comprimidos de ritonavir/efavirenz (400/100 mg duas vezes por dia/600 mg uma vez por dia) (500/125 mg duas vezes por dia /600 mg uma vez por dia)</p>	<p>Diminuição substancial na exposição ao lopinavir.</p> <p>Concentrações de lopinavir: ↓ 30-40%</p> <p>Concentrações de lopinavir: semelhantes a 400/100 mg de lopinavir/ritonavir duas vezes por dia sem efavirenz</p>	<p>Quando coadministrados com efavirenz, deverá considerar-se um aumento das doses de lopinavir/cápsulas moles ou solução oral de ritonavir de cerca de 33 % (4 cápsulas/~6,5 ml duas vezes por dia em vez de 3 cápsulas/5 l duas vezes por dia). É necessária precaução, uma vez que este ajuste posológico pode ser insuficiente em alguns doentes. A dose dos comprimidos de lopinavir/ritonavir deve ser aumentada para 500/125 mg duas vezes por dia quando coadministrado com 600 mg de efavirenz uma vez por dia. Ver também a informação do ritonavir a seguir.</p>
<p>Nelfinavir/efavirenz (750 mg q8h/600 mg uma vez por dia)</p>	<p>Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 a ↑ 34) C_{max}: ↑ 21% (↑ 10 a ↑ 33) A associação foi geralmente bem tolerada.</p>	<p>Não é necessário ajuste posológico de qualquer um destes medicamentos</p>
<p>Ritonavir/efavirenz (500 mg duas vezes por dia/600 mg uma vez por dia)</p>	<p>Ritonavir: AUC de manhã: ↑ 18% (↑ 6 a ↑ 33) AUC à noite: ↔ C_{max} de manhã: ↑ 24% (↑ 12 a ↑ 38) C_{max} à noite: ↔ C_{min} de manhã: ↑ 42% (↑ 9 a ↑ 86)^b C_{min} à noite: ↑ 24% (↑ 3 a ↑ 50)^b</p>	<p>Quando se utiliza efavirenz com doses baixas de ritonavir, deve ser considerada a possibilidade de aumento da incidência dos acontecimentos adversos associados ao efavirenz, devido à possível interação farmacodinâmica.</p>

Medicamentos por áreas terapêuticas (dose)	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração percentual média na AUC, C_{max}, C_{min} com intervalos de confiança se disponíveis^a (mecanismo)	Recomendações sobre a coadministração com efavirenz
	<p>Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 a ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 a ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 a ↑ 46)^b (inibição do metabolismo oxidativo mediado pelo CYP) Quando se administrou efavirenz com 500 mg ou 600 mg de ritonavir duas vezes por dia, a associação não foi bem tolerada (ocorreram, por exemplo, tonturas, náuseas, parestesias e elevação das enzimas hepáticas). Não estão disponíveis dados suficientes relativos à tolerabilidade do efavirenz com doses baixas de ritonavir (100 mg, uma ou duas vezes por dia).</p>	
Saquinavir/ritonavir/efavirenz	Interação não estudada.	Não há informação disponível que permita fazer uma recomendação sobre a dose. Ver também a informação do ritonavir anterior. Não é recomendada a utilização de efavirenz em associação com saquinavir como único inibidor da protease.
Antagonistas do CCR5		
Maraviroc/efavirenz (100 mg duas vezes por dia/600 mg uma vez por dia)	<p>Maraviroc: AUC₁₂: ↓ 45% (↓ 38 a ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 a ↓ 62) Concentrações de Efavirenz não determinadas, não é de esperar efeito.</p>	Consultar o Resumo das Características do Medicamento do produto com maraviroc.
Inibidor de transferência da cadeia da integrase		
Raltegravir/efavirenz (400 mg dose única/ -)	<p>Raltegravir: AUC: ↓ 36% C₁₂: ↓ 21% C_{max}: ↓ 36% (indução da UGT1A1)</p>	Não é necessário qualquer ajuste posológico do raltegravir.
NRTIs e NNRTIs		
NRTIs/efavirenz	Não foram realizados estudos específicos de interação com efavirenz e NRTIs diferentes de lamivudina, zidovudina e tenofovir disoproxil. Não são de esperar interações clinicamente significativas visto que os NRTIs são metabolizados através de uma via diferente da do efavirenz e é improvável que compitam para as mesmas enzimas metabólicas e vias de eliminação.	Não é necessário ajuste posológico de qualquer um destes medicamentos
NNRTIs/Efavirenz	Interação não estudada.	Uma vez que a utilização de dois NNRTIs não demonstrou benefícios em termos de eficácia e segurança, não é recomendada a coadministração de efavirenz e outro NNRTI.
Antivíricos para a hepatite C		

Medicamentos por áreas terapêuticas (dose)	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração percentual média na AUC, C_{max}, C_{min} com intervalos de confiança se disponíveis^a (mecanismo)	Recomendações sobre a coadministração com efavirenz
Boceprevir/efavirenz (800 mg 3 vezes por dia/600 mg uma vez por dia)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (Indução do CYP3A – efeito no boceprevir) *0-8 horas Sem efeito (↔) equivale a uma diminuição na razão média estimada de ≤20% ou a um aumento na razão média estimada de ≤25%.	As concentrações plasmáticas mínimas de boceprevir diminuíram quando foi administrado com efavirenz. O resultado clínico desta redução nas concentrações mínimas de boceprevir não foi diretamente avaliado.
Telaprevir/efavirenz (1125 mg q8h/600 mg uma vez por dia)	Telaprevir (referente a 750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 a ↓ 27) C _{max} : ↓ 14% (↓ 3 a ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 a ↓ 34)% Efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 a ↓ 26) C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 a ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 a ↓ 19)% (Indução do CYP3A pelo efavirenz)	Caso o efavirenz e o telaprevir sejam coadministrados, deve ser utilizada uma dose de telaprevir de 1125 mg a cada 8 horas.
Simeprevir/efavirenz (150 mg uma vez por dia/600 mg uma vez por dia)	Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 a ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 a ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 a ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sem efeito (↔) equivale a uma diminuição na razão média estimada ≤20% ou a um aumento na razão média estimada ≤25%. (indução enzimática do CYP3A4)	A administração concomitante de simeprevir com efavirenz resultou numa diminuição significativa das concentrações plasmáticas de simeprevir devido à indução do CYP3A4 pelo efavirenz, o que pode resultar em perda de efeito terapêutico do simeprevir. Não é recomendada a administração concomitante de simeprevir com efavirenz.
Sofosbuvir/velpatasvir	↔sofosbuvir ↓velpatasvir ↔efavirenz	A administração concomitante de sofosbuvir/velpatasvir com efavirenz resultou numa redução (aproximadamente 50%) na exposição sistêmica a velpatasvir. O mecanismo do efeito em velpatasvir é a indução do CYP3A e CYP2B6 por efavirenz. Não é recomendada a administração concomitante de sofosbuvir/velpatasvir com efavirenz. Consulte a informação de prescrição para sofosbuvir/velpatasvir para mais informação.
Velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir	↓velpatasvir ↓voxilaprevir	Não é recomendada a administração concomitante de velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir com efavirenz, pois pode diminuir a concentração de velpatasvir e voxilaprevir. Consulte a informação de

Medicamentos por áreas terapêuticas (dose)	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração percentual média na AUC, C_{max}, C_{min} com intervalos de confiança se disponíveis^a (mecanismo)	Recomendações sobre a coadministração com efavirenz
		prescrição para velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir para mais informação.
Inibidores de proteases: elbasvir/grazoprevir	↓elbasvir ↓grazoprevir ↔efavirenz	A administração concomitante de efavirenz com elbasvir/grazoprevir é contraindicada pois pode levar a perda de resposta virológica a elbasvir/grazoprevir. Esta perda deve-se à diminuição significativa da concentração de elbasvir e grazoprevir no plasma causada pela indução do CYP3A4. Consulte a informação de prescrição para elbasvir/grazoprevir para mais informação.
Glecaprevir/pibrentasvir	↓glecaprevir ↓pibrentasvir	A administração concomitante de glecaprevir/pibrentasvir com efavirenz pode diminuir significativamente a concentração plasmática de glecaprevir e pibrentasvir, levando à redução do efeito terapêutico. Não é recomendada a administração concomitante de glecaprevir/pibrentasvir com efavirenz. Consulte a informação de prescrição para glecaprevir/pibrentasvir para mais informação.
Antibióticos		
Azitromicina/efavirenz (dose única de 600 mg/ 400 mg uma vez por dia)	Interação farmacocinética sem significado clínico.	Não é necessário ajuste posológico de qualquer um destes medicamentos.
Claritromicina/efavirenz (500 mg q12h/400 mg uma vez por dia)	Claritromicina: AUC: ↓ 39% (↓ 30 a ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 35) Metabolito 14-hidroxiclaritromicina: AUC: ↑ 34% (↑ 18 a ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 a ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 a ↑ 19) (indução do CYP3A4) 46% dos indivíduos voluntários não infectados desenvolveram erupção cutânea quando receberam efavirenz e claritromicina.	Desconhece-se o significado clínico destas alterações nos níveis plasmáticos de claritromicina. Podem considerar-se outras alternativas à claritromicina (ex. azitromicina). Não é necessário ajuste posológico de efavirenz.
Outros antibióticos macrólidos: (ex. eritromicina)/efavirenz	Interação não estudada.	Não há informação disponível que permita fazer uma recomendação sobre a dose.
Antimicobacterianos		
Rifabutina/efavirenz	Rifabutina: AUC: ↓ 38% (↓ 28 a ↓ 47)	A dose diária de rifabutina deve ser aumentada em cerca de 50 %

Medicamentos por áreas terapêuticas (dose)	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração percentual média na AUC, C_{max}, C_{min} com intervalos de confiança se disponíveis^a (mecanismo)	Recomendações sobre a coadministração com efavirenz
(300 mg uma vez por dia/ 600 mg uma vez por dia)	<p>C_{max}: ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46) C_{min}: ↓ 45% (↓ 31 a ↓ 56)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12% (↓ 24 a ↑ 1) (indução do CYP3A4)</p>	quando é administrada com efavirenz. Para regimes nos quais a rifabutina seja administrada duas ou três vezes por semana em associação com efavirenz, considera-se que a dose de rifabutina pode ser duplicada. O resultado clínico deste ajuste posológico não foi avaliado de forma adequada. A tolerabilidade individual e a resposta virológica devem ser consideradas quando se faz o ajuste posológico (ver secção 5.2).
Rifampicina/efavirenz (600 mg uma vez por dia/ 600 mg uma vez por dia)	<p>Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 36) C_{max}: ↓ 20% (↓ 11 a ↓ 28) C_{min}: ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46) (indução do CYP3A4 e do CYP2B6)</p>	Quando tomado com rifampicina, em doentes com peso igual ou superior a 50 kg, o aumento da dose diária de efavirenz para 800 mg pode provocar uma exposição semelhante à dose diária de 600 mg, quando tomado sem rifampicina. O efeito clínico deste ajuste posológico não foi ainda adequadamente avaliado. A tolerabilidade individual e a resposta virológica devem ser consideradas quando se faz o ajuste posológico (ver secção 5.2). Não é necessário ajuste posológico da rifampicina, incluindo para os 600 mg.
Antifúngicos		
Itraconazol/efavirenz (200 mg q12h/600 mg uma vez por dia)	<p>Itraconazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 a ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 a ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 a ↓ 58) (diminuição das concentrações de itraconazol: indução do CYP3A4)</p> <p>Hidroxi-itraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 a ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 a ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 a ↓ 60)</p> <p>Efavirenz: Alterações farmacocinéticas sem significado clínico.</p>	Uma vez que não se pode fazer uma recomendação posológica para o itraconazol, deve ser considerado tratamento antifúngico alternativo.
Posaconazol/efavirenz --/400 mg uma vez por dia	<p>Posaconazol: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 45% (indução da UDP-G)</p>	Deve ser evitado o uso concomitante de posaconazol e efavirenz a menos que o benefício para o doente supere o risco.
Voriconazol/efavirenz (200 mg duas vezes por dia/400 mg uma vez por dia)	<p>Voriconazol: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38%</p>	Quando o efavirenz é coadministrado com voriconazol, a dose de manutenção do voriconazol deve ser aumentada para 400 mg duas vezes por dia e a dose de efavirenz tem de ser reduzida em 50 %, i.e., para

Medicamentos por áreas terapêuticas (dose)	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração percentual média na AUC, C_{max}, C_{min} com intervalos de confiança se disponíveis^a (mecanismo)	Recomendações sobre a coadministração com efavirenz
Voriconazol/efavirenz (400 mg duas vezes por dia/300 mg uma vez por dia)	Voriconazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 a ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23% (↓ 1 a ↑ 53) * Efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 a ↑ 29) ** C _{max} : ↔** *comparada com 200 mg isoladamente duas vezes por dia. **comparada com 600 mg isoladamente uma vez por dia. (inibição competitiva do metabolismo oxidativo)	300 mg uma vez por dia. Quando o tratamento com voriconazol é interrompido, deve ser reinstituída a dose inicial de efavirenz.
Fluconazol/efavirenz (200 mg uma vez por dia/400 mg uma vez por dia)	Interação farmacocinética sem significado clínico.	Não é necessário ajuste posológico de qualquer um destes medicamentos.
Cetoconazol e outros antifúngicos imidazólicos	Interação não estudada	Não há informação disponível que permita fazer uma recomendação sobre a dose.
Antimaláricos		
Arteméter/lumefantrina/efavirenz (comprimido 20/120 mg, 6 doses de 4 comprimidos cada durante 3 dias/600mg uma vez por dia)	Arteméter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihidroartemisinina: AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrina: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (indução CYP3A4)	Dado que a redução das concentrações de arteméter, dihidroartemisinina ou lumefantrina poderá resultar numa diminuição da eficácia antimalárica, recomenda-se precaução na administração concomitante de efavirenz e comprimidos de arteméter/lumefantrina.
Atovaquona e cloridrato de proguanilo/efavirenz (dose única de 250/100 mg/600mg uma vez por dia)	Atovaquona: AUC: ↓ 75% (↓ 62 a ↓84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 a ↓61) Proguanilo: AUC: ↓ 43% (↓ 7 a ↓65) C _{max} : ↔	A administração concomitante de atovaquona/proguanilo com efavirenz deve ser evitada.
Antiparasitário		
Praziquantel	Diminuição significativa das concentrações plasmáticas de praziquantel, com risco de fracasso do tratamento devido ao aumento do metabolismo hepático pelo efavirenz.	A utilização concomitante com praziquantel não é recomendada. Caso a associação seja necessária, deve considerar-se o aumento da dose de praziquantel.
ANTIÁCIDOS		
Antiácido hidróxido de alumínio hidróxido de magnésio- simeticona /efavirenz (dose única de 30 ml / dose única de 400 mg) Famotidina/efavirenz (dose única de 40 mg /dose única de 400 mg)	Nem os antiácidos de hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio nem a famotidina alteraram a absorção do efavirenz.	Não é de esperar que a coadministração de efavirenz com outros medicamentos que alteram o pH gástrico afete a absorção do efavirenz.

Medicamentos por áreas terapêuticas (dose)	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração percentual média na AUC, C_{max}, C_{min} com intervalos de confiança se disponíveis^a (mecanismo)	Recomendações sobre a coadministração com efavirenz
ANSIOLÍTICOS		
Lorazepam/efavirenz (dose única de 2 mg /600mg uma vez por dia)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 a ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 a ↑ 32) Estas alterações não são consideradas clinicamente significativas.	Não é necessário ajuste posológico de qualquer um destes medicamentos.
ANTICOAGULANTES		
Varfarina/efavirenz Acenocumarol/Efavirenz	Interação não estudada. As concentrações plasmáticas e os efeitos da varfarina ou acenocumarol são potencialmente aumentados ou diminuídos pelo efavirenz.	Pode ser necessário ajuste posológico de varfarina ou acenocumarol.
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina/efavirenz (400 mg uma vez por dia/600 mg uma vez por dia)	Carbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20 a ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 a ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 a ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 a ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 a ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 a ↓ 53) (diminuição das concentrações de carbamazepina: Indução do CYP3A4; diminuição das concentrações de efavirenz: indução do CYP3A4 e do CYP2B6) A AUC, a C _{máx} e a C _{min} no estado estacionário do metabolito epóxido ativo da carbamazepina permaneceram inalteradas. A coadministração de doses superiores de efavirenz ou carbamazepina não foi estudada.	Não podem ser feitas recomendações posológicas. Deve ser considerado um tratamento anticonvulsivante alternativo. Os níveis plasmáticos de carbamazepina devem ser monitorizados periodicamente.
Fenitoína, Fenobarbital e outros anticonvulsivantes que sejam substratos das isoenzimas do CYP450	Interação não estudada. Existe um potencial de redução ou aumento das concentrações plasmáticas de fenitoína, fenobarbital ou outros anticonvulsivantes que sejam substratos das isoenzimas do CYP450, quando coadministrados com efavirenz.	Deve ser efetuada a monitorização periódica dos níveis plasmáticos do anticonvulsivante quando o efavirenz é coadministrado com anticonvulsivantes que sejam substratos das isoenzimas do CYP450.
Ácido valpróico/efavirenz (250 mg duas vezes por dia/600 mg uma vez por dia)	Não existe efeito clinicamente significativo na farmacocinética do efavirenz. Os dados limitados sugerem que não existe efeito clinicamente significativo na farmacocinética do ácido valpróico.	Não é necessário ajuste posológico de qualquer um destes medicamentos. Os doentes devem ser monitorizados para controlo das convulsões.
Vigabatrina/efavirenz Gabapentina/efavirenz	Interação não estudada. Não são de esperar interações clinicamente significativas, uma vez que a vigabatrina e a gabapentina são exclusivamente eliminadas inalteradas na urina, e é improvável que compitam para as mesmas	Não é necessário ajuste posológico de qualquer um destes medicamentos.

Medicamentos por áreas terapêuticas (dose)	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração percentual média na AUC, C_{max}, C_{min} com intervalos de confiança se disponíveis^a (mecanismo)	Recomendações sobre a coadministração com efavirenz
	enzimas metabólicas e vias de eliminação do efavirenz.	
ANTIDEPRESSIVOS		
Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs)		
Sertralina/efavirenz (50 mg uma vez por dia/600 mg uma vez por dia)	Sertralina: AUC: ↓ 39% (↓ 27 a ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 a ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 a ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 a ↑ 16) C _{min} : ↔ (indução do CYP3A4)	Os aumentos da dose de sertralina deverão ser efetuados de acordo com a resposta clínica. Não é necessário qualquer ajuste posológico para o efavirenz.
Paroxetina/efavirenz (20 mg uma vez por dia/600 mg uma vez por dia)	Interação farmacocinética sem significado clínico.	Não é necessário ajuste posológico de qualquer um destes medicamentos.
Fluoxetina/Efavirenz	Interação não estudada. Uma vez que a fluoxetina tem um perfil metabólico semelhante ao da paroxetina, i.e., um forte efeito inibidor do CYP2D6, poder-se-á esperar uma semelhante ausência de interação para a fluoxetina.	Não é necessário ajuste posológico de qualquer um destes medicamentos.
Norepinefrina e inibidores da recaptação de dopamina		
Bupropiom/efavirenz [dose única de 150 mg (libertação prolongada)/600 mg uma vez por dia]	Bupropiom: AUC: ↓ 55% (↓ 48 to ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 to ↓ 47) Hidroxi-bupropiom: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 to ↑ 80) (indução do CYP2B6)	O aumento da dose de bupropiom deve ser orientado pela resposta clínica, mas a dose máxima recomendada de bupropiom não deve ser excedida. Não é necessário qualquer ajuste posológico para o efavirenz.
ANTI-HISTAMÍNICOS		
Cetirizina/efavirenz (dose única de 10 mg/600 mg uma vez por dia)	Cetirizina: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 a ↓ 30) Estas alterações não são consideradas clinicamente significativas Efavirenz: Interação farmacocinética sem significado clínico.	Não é necessário ajuste posológico de qualquer um destes medicamentos.
MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES		
Bloqueadores dos Canais de Cálcio		
Diltiazem/efavirenz (240 mg uma vez por dia/600 mg uma vez por dia)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 a ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 a ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 a ↓ 75) Diltiazem desacetilo: AUC: ↓ 75% (↓ 59 a ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 a ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 a ↓ 75) Diltiazem N-monodesmetilo: AUC: ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52)	Os ajustes posológicos do diltiazem devem basear-se na resposta clínica (consultar o Resumo das Características do Medicamento do diltiazem). Não é necessário qualquer ajuste posológico para o efavirenz.

Medicamentos por áreas terapêuticas (dose)	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração percentual média na AUC, C_{max}, C_{min} com intervalos de confiança se disponíveis^a (mecanismo)	Recomendações sobre a coadministração com efavirenz
	<p>C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 a ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 a ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 a ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 a ↑ 26) (indução do CYP3A4) O aumento dos parâmetros farmacocinéticos do efavirenz não é considerado clinicamente significativo.</p>	
Verapamilo, felodipina, nifedipina e nicardipina	Interação não estudada. Quando o efavirenz é coadministrado com bloqueadores dos canais de cálcio que são substratos da enzima CYP3A4, existe um potencial de redução nas concentrações plasmáticas do bloqueador dos canais de cálcio.	Os ajustes posológicos dos bloqueadores dos canais de cálcio devem basear-se na resposta clínica (consultar o Resumo das Características do Medicamento dos bloqueadores dos canais de cálcio).
MEDICAMENTOS ANTI-DISLIPIDÉMICOS		
Inibidores da redutase da HMG-CoA		
Atorvastatina/efavirenz (10 mg uma vez por dia/600 mg uma vez por dia)	<p>Atorvastatina: AUC: ↓ 43% (↓ 34 a ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 a ↓ 26)</p> <p>2-hidroxiatorvastatina: AUC: ↓ 35% (↓ 13 a ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 a ↓ 23)</p> <p>4-hidroxiatorvastatina: AUC: ↓ 4% (↓ 0 a ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 a ↓ 51)</p> <p>Totalidade dos inibidores da redutase da HMG-CoA ativos: AUC: ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 a ↓ 26)</p>	Os níveis de colesterol devem ser monitorizados periodicamente. Podem ser necessários ajustes posológicos da atorvastatina (consultar o Resumo das Características do Medicamento da atorvastatina). Não é necessário qualquer ajuste posológico para o efavirenz.
Pravastatina/efavirenz (40 mg uma vez por dia/600 mg uma vez por dia)	Pravastatina: AUC: ↓ 40% (↓ 26 a ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 a ↑ 12)	Os níveis de colesterol devem ser monitorizados periodicamente. Podem ser necessários ajustes posológicos da pravastatina (consultar o Resumo das Características do Medicamento da pravastatina). Não é necessário qualquer ajuste posológico para o efavirenz.
Sinvastatina/efavirenz (40 mg uma vez por dia/600 mg uma vez por dia)	<p>Sinvastatina: AUC: ↓ 69% (↓ 62 a ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 a ↓ 79) Ácido da sinvastatina: AUC: ↓ 58% (↓ 39 a ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 a ↓ 58)</p> <p>Totalidade dos inibidores da redutase da HMG-CoA ativos: AUC: ↓ 60% (↓ 52 a ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 a ↓ 78)</p>	Os níveis de colesterol devem ser monitorizados periodicamente. Podem ser necessários ajustes posológicos da sinvastatina (consultar o Resumo das Características do Medicamento da sinvastatina). Não é necessário qualquer ajuste posológico para o efavirenz.

Medicamentos por áreas terapêuticas (dose)	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração percentual média na AUC, C_{max}, C_{min} com intervalos de confiança se disponíveis^a (mecanismo)	Recomendações sobre a coadministração com efavirenz
	(Indução do CYP3A4) A coadministração de efavirenz com atorvastatina, pravastatina ou sinvastatina não afetou os valores de AUC ou C _{max} do efavirenz.	
Rosuvastatina/efavirenz	Interação não estudada. A rosuvastatina é largamente excretada inalterada nas fezes, pelo que não é de esperar interação com o efavirenz.	Não é necessário ajuste posológico de qualquer um destes medicamentos.
CONTRACETIVOS HORMONAIS		
Oral: Etinilestradiol + norgestimato/efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg uma vez por dia/600 mg uma vez por dia)	Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 a ↓ 25) Norelgestromina (metabolito ativo): AUC: ↓ 64% (↓ 62 a ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 a ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 a ↓ 85) Levonorgestrel (metabolito ativo): AUC: ↓ 83% (↓ 79 a ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 a ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 a ↓ 90) (indução do metabolismo) Efavirenz: sem interação clinicamente significativa. Desconhece-se o significado clínico destes efeitos.	Terá de ser utilizado um método fiável de contraceção de barreira além dos contraceptivos hormonais (ver secção 4.6).
Injeção: Acetato de medroxiprogesterona (DMPA)/efavirenz (150 mg IM dose única de DMPA)	Num estudo de interação com duração de 3 meses não foi detetada diferença significativa nos parâmetros farmacocinéticos da MPA entre indivíduos sujeitos à terapia antiretroviral com efavirenz e os não sujeitos à terapia antiretroviral. Foram encontrados resultados similares por outros investigadores, embora os níveis séricos de MPA fossem mais elevados no 2º estudo. Em ambos os estudos, as concentrações plasmáticas de progesterona em indivíduos sujeitos à terapia com efavirenz e DMPA manteve-se baixa, consistente com a supressão da ovulação.	Dada a limitação da informação existente, terá de ser utilizado um método fiável de contraceção de barreira além dos contraceptivos hormonais (ver secção 4.6).
Implante: Etonogestrel/efavirenz	Pode existir redução da exposição ao etonogestrel (indução do CYP3A4). Existem notificações ocasionais pós-comercialização de falência do contraceptivo com etonogestrel em doentes expostos a efavirenz.	Terá de ser utilizado um método fiável de contraceção de barreira além dos contraceptivos hormonais (ver secção 4.6).

Medicamentos por áreas terapêuticas (dose)	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração percentual média na AUC, C_{max}, C_{min} com intervalos de confiança se disponíveis^a (mecanismo)	Recomendações sobre a coadministração com efavirenz
IMUNOSSUPRESSORES		
Imunossuppressores metabolizados pelo CYP3A4 (por ex., ciclosporina, tacrolímus, sirolímus)/efavirenz	Interação não estudada. Pode esperar-se uma diminuição da exposição do imunossupressor (indução do CYP3A4). Não se espera que estes imunossuppressores afetem a exposição do efavirenz.	Podem ser necessários ajustes posológicos dos imunossuppressores. É recomendada a monitorização cuidadosa das concentrações dos imunossuppressores durante pelo menos 2 semanas (até que sejam atingidas concentrações estáveis) quando se inicia ou para o tratamento com efavirenz.
ANALGÉSICOS NÃO OPIÁCEOS		
Metamizol/efavirenz	A administração concomitante de efavirenz com metamizol, um indutor das enzimas metabolizadoras, incluindo o CYP2B6 e o CYP3A4, pode causar uma redução nas concentrações plasmáticas de efavirenz com potencial diminuição da eficácia clínica.	Por conseguinte, deve-se ter cuidado quando o metamizol e o efavirenz são administrados concomitantemente; a resposta clínica e/ou os níveis do fármaco devem ser monitorizados conforme apropriado.
OPIÁCEOS		
Metadona/efavirenz (manutenção estável, 35-100 mg uma vez por dia/600 mg uma vez por dia)	Metadona: AUC: ↓ 52% (↓ 33 a ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 a ↓ 59) (indução do CYP3A4) Num estudo realizado em utilizadores de drogas intravenosas, infetados por VIH, a coadministração de efavirenz com metadona conduziu a uma diminuição dos níveis plasmáticos de metadona e a sinais de privação de opiáceos. A dose de metadona foi aumentada em média 22 %, para aliviar os sintomas de privação.	A administração concomitante com efavirenz deve ser evitada devido ao risco de prolongamento do intervalo QTc (ver secção 4.3).
Buprenorfina/naloxona/efavirenz	Buprenorfina: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfina: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Não existe interação clinicamente significativa.	Apesar da redução na exposição à buprenorfina, nenhum doente manifestou sintomas de privação. Pode não ser necessário ajuste posológico de buprenorfina ou efavirenz quando coadministrados.

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

^b intervalos de confiança de 95%.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Ver abaixo e secção 5.3. Efavirenz não deve ser utilizado durante a gravidez, salvo se o quadro clínico do doente exigir este tratamento. As mulheres com potencial para engravidar devem fazer um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com efavirenz.

Contraceção masculina e feminina

Deve ser sempre utilizada a contraceção de barreira em associação com outros métodos contraceptivos (por exemplo, contraceptivos orais ou outros contraceptivos hormonais, ver secção 4.5). É recomendada a utilização de medidas contraceptivas adequadas durante 12 semanas após a interrupção da terapêutica com efavirenz, devido ao longo tempo de semivida do efavirenz.

Gravidez

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

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

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

Lista tabelar de reações adversas

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

<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
pouco frequentes	hipersensibilidade
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
frequentes	hipertrigliceridémia*
pouco frequentes	hipercolesterolémia*
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
frequentes	sonhos anómalos, ansiedade, depressão, insónia*
pouco frequentes	instabilidade emocional, agressividade, estado confusional, euforia, alucinações, mania, paranoia, <i>psicose</i> [†] , tentativa de suicídio, ideação de suicídio, catatonia
raros	delírio [‡] , neurose [‡] , suicídio consumado ^{‡,*}
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
frequentes	<i>Perturbações da coordenação cerebelar e de equilíbrio</i> [†] , perturbações da concentração (3,6%), tonturas (8,5%), cefaleias (5,7%), sonolência (2,0%)*

pouco frequentes	agitação, amnésia, ataxia, coordenação anômala, convulsões, pensamento anômalo*, <i>tremor</i> [†]
<i>Afeções oculares</i>	
pouco frequentes	visão turva
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>	
pouco frequentes	<i>tinido</i> [†] , vertigens
<i>Vasculopatias</i>	
pouco frequentes	<i>rubor</i> [†]
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
frequentes	dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos
pouco frequentes	pancreatite
<i>Afeções hepatobiliares</i>	
frequentes	apartato aminotransferase (AST) aumentada*, alanina aminotransferase (ALT) aumentada*, gama-glutamilttransferase (GGT) aumentada*
pouco frequentes	hepatite aguda
raros	<i>insuficiência hepática</i> ^{‡,*}
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
muito frequentes	erupção cutânea (11,6%)*
frequentes	prurido
pouco frequentes	eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson*
raros	<i>dermatite fotoalérgica</i> [†]
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	
pouco frequentes	ginecomastia
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
frequentes	fadiga

*,†,‡ Ver secção Descrição de reações adversas selecionadas, para mais detalhes.

Descrição de reações adversas selecionadas

Informação relacionada com monitorização pós-comercialização

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

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

Erupção cutânea

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

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

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

Sintomas psiquiátricos

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

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

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

Sintomas do sistema nervoso

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

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

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

Falência hepática

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

Síndrome de reativação imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antiretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite

autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Osteonecrose

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

Alterações dos testes laboratoriais

Enzimas hepáticas: foram observadas elevações da AST e da ALT para valores superiores a cinco vezes o intervalo do limite superior normal (LSN) em 3% de 1.008 doentes tratados com 600 mg de efavirenz (5-8% após o tratamento a longo prazo no estudo 006). Observaram-se aumentos semelhantes em doentes tratados com regimes de controlo (5% após o tratamento a longo prazo). Observaram-se aumentos da gama-glutamyltransferase (GGT) para níveis mais de cinco vezes superiores ao LSN em 4% do total de doentes tratados com 600 mg de efavirenz e em 1,5-2% dos doentes tratados com regimes de controlo (7% dos doentes tratados com efavirenz e 3% dos doentes do grupo de controlo após o tratamento a longo prazo). Os aumentos isolados da GGT em doentes a tomar efavirenz podem refletir indução enzimática. No estudo a longo prazo (006), 1% dos doentes em cada grupo de tratamento, interrompeu a terapêutica devido a afeções dos sistemas hepático ou biliar.

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

Parâmetros metabólicos

O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4).

População pediátrica

Os efeitos indesejáveis em crianças foram de um modo geral semelhantes aos observados em doentes adultos. A erupção cutânea foi notificada mais frequentemente em crianças (59 de 182 (32%) crianças tratadas com efavirenz) e foi habitualmente de gravidade maior do que nos adultos (erupção cutânea grave foi notificada em 6 das 182 (3,3%) crianças). Pode considerar-se a profilaxia com anti-histamínicos adequados antes do início da terapêutica com efavirenz em crianças

Outras populações especiais

Enzimas hepáticas em doentes co-infetados com hepatite B ou C

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)***.

4.9 Sobredosagem

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivíricos para uso sistémico; análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa. Código ATC: J05AG03

Mecanismo de ação

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

Electrofisiologia cardíaca

O efeito de efavirenz no intervalo QTc foi avaliado num estudo do intervalo QT, de transição (crossover), aberto, positivo, controlado por placebo, com 3 tratamentos, de sequência única fixa com 3 períodos, em 58 indivíduos saudáveis com pesquisa de polimorfismos da CYP2B6. A Cmax média de efavirenz, em indivíduos com genótipo CYP2B6*6/*6, após administração de 600 mg por dia durante 14 dias, foi 2,25 vezes a Cmax média observada em indivíduos com genótipo CYP2B6*1/*1. Foi observada uma relação positiva entre a concentração de efavirenz e o prolongamento do intervalo QTc. Com base na relação concentração-intervalo QTc, a média do prolongamento do intervalo QTc e o limite superior do intervalo de confiança de 90% são 8,7 ms e 11,3 ms em indivíduos com genótipo CYP2B6*6/*6, após administração de 600 mg por dia durante 14 dias (ver secção 4.5).

Atividade antivírica

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

Resistência

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

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

Resistência cruzada

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

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

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

Eficácia clínica

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

Dois estudos controlados (006 e ACTG 364) de, aproximadamente, um ano de duração, com o efavirenz em associação com NRTIs e/ou PIs, demonstraram uma redução da carga viral para valores inferiores ao limite de quantificação do doseamento e aumento do número de linfócitos CD4 em doentes infetados com VIH sem terapêutica antiretroviral prévia e em doentes já submetidos a terapêutica com NRTIs. O estudo 020 demonstrou atividade semelhante em doentes já submetidos a terapêutica com NRTIs durante 24 semanas. Nestes estudos a dose de efavirenz foi de 600 mg uma vez por dia; a dose de indinavir foi de 1.000 mg de 8 em 8 horas quando usado com efavirenz e de 800 mg de 8 em 8 horas quando usado sem efavirenz. A dose de nelfinavir foi de 750 mg administradas três vezes por dia. Em cada um destes estudos foram usadas as doses convencionais de NRTIs administradas de 12 em 12 horas.

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

limite da quantificação do doseamento, consideraram-se como tendo VIH-ARN acima de 50 ou acima de 400 cópias/ml aos tempos de determinação em falta.

Quadro2: Resultados de eficácia para o estudo 006

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

^a NC = I, não-completo = insucesso.

^b I.C., intervalo de confiança.

^c E.P.M., erro padrão da média.

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

Os resultados da eficácia a longo prazo do estudo 006, às 168 semanas (completaram o estudo, respetivamente, 160 doentes em tratamento com EFV+IDV, 196 doentes com EFV+ZDV+3TC e 127 doentes com IDV+ZDV+3TC) sugerem durabilidade da resposta em termos de proporções de doentes com VIH-ARN < 400 cópias/ml, VIH-ARN < 50 cópias/ml e em termos da variação média relativamente à contagem inicial de células CD4.

No Quadro 3 são apresentados os resultados de eficácia para os estudos ACTG 364 e 020. O estudo ACTG 364 envolveu 196 doentes que tinham sido tratados com NRTIs, mas não com PIs ou NNRTIs. O estudo 020 envolveu 327 doentes que tinham sido tratados com NRTIs, mas não com PIs ou NNRTIs. Os médicos podiam mudar o regime de NRTI dos seus doentes na altura da entrada no estudo. As taxas de resposta mais elevadas foram as dos doentes que trocaram de NRTIs.

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

Número do estudo/ Regimes de tratamento ^b	n	Taxas de resposta (NC = I ^a) VIH-ARN plasmático				Alteração média relativamente às contagem inicial de células CD4 (E.P.M.) ^d	
		% (I.C. 95% ^c)	% (I.C. 95% ^c)	% (I.C. 95% ^c)	% (I.C. 95% ^c)	células/mm ³	(E.P.M.) ^d
Estudo ACTG 364 48 semanas		< 500 cópias/ml		< 50 cópias/ml			
EFV + NFV + NRTIs	65	70 (59, 82)	---	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58 (46, 70)	---	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30 (19, 42)	---	---	---	94	(13,6)
Estudo 020 24 semanas		< 400 cópias/ml		< 50 cópias/ml			
EFV + IDV + NRTIs	157	60 (52, 68)	49 (41, 58)	---	---	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51 (43, 59)	38 (30, 45)	---	---	77	(9,9)

^a NC = I, não-completo = insucesso.

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

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

^d E.P.M., erro padrão da média.

---, não realizado.

População pediátrica

O estudo AI266922 foi um estudo aberto para avaliar a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e atividade antivírica de efavirenz em associação com didanosina e emtricitabina em doentes pediátricos com e sem terapêutica antirretrovírica anterior. Trinta e sete doentes com idades compreendidas entre os 3 meses e os 6 anos (mediana da idade de 0,7 anos) foram tratados com efavirenz. Na linha de base, a mediana do VIH-1 ARN plasmático foi de 5,88 log₁₀ cópias/ml, a mediana da contagem de linfócitos CD4+ foi de 1144 células/mm³ e a mediana da percentagem de CD4+ foi de 25%. A mediana do tempo do estudo de tratamento foi de 132 semanas; 27% dos doentes interromperam o tratamento antes da Semana 48. Utilizando uma análise ITT, as proporções globais de doentes com VIH ARN <400 cópias/ml e <50 cópias/ml na Semana 48 foram de 57% (21/37) e 46% (17/37), respetivamente. A mediana do aumento da contagem de CD4+ desde o momento basal até à Semana 48 foi de 215 células/mm³ e a mediana do aumento da percentagem de CD4+ foi de 6%

O estudo PACTG 1021 foi um estudo aberto para avaliar a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e atividade antivírica de efavirenz em associação com didanosina e emtricitabina em doentes pediátricos sem terapêutica antirretrovírica anterior. Quarenta e três doentes com idades compreendidas entre os 3 meses e os 21 anos (mediana da idade de 9,6 anos) foram tratados com efavirenz. Na linha de base, a mediana do VIH-1 ARN plasmático foi de 4,8 log₁₀ cópias/ml, a mediana da contagem de linfócitos CD4+ foi de 367 células/mm³ e a mediana da percentagem de CD4+ foi de 18%. A mediana do tempo do estudo de tratamento foi de 181 semanas; 16% dos doentes interromperam o tratamento antes da Semana 48. Utilizando uma análise ITT, as proporções globais de doentes com VIH ARN <400 cópias/ml e <50 cópias/ml na Semana 48 foram de 77% (33/43) e 70% (30/43), respetivamente. A mediana do aumento da contagem de CD4+ desde o momento basal até à Semana 48 de terapêutica foi de 238 células/mm³ e a mediana do aumento da percentagem de CD4+ foi de 13%.

estudo PACTG 382 foi um estudo aberto para avaliar a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e atividade antivírica de efavirenz em associação com nelfinavir e um NRTI em doentes pediátricos sem terapêutica antirretrovírica anterior e com terapêutica anterior com NRTI. Cento e dois doentes com idades compreendidas entre os 3 meses e os 16 anos (mediana da idade de 5,7 anos) foram tratados com efavirenz. Oitenta e sete por cento dos doentes tinham recebido terapêutica antirretrovírica anterior. Na linha de base, a mediana do VIH-1 ARN plasmático foi de 4,57 log₁₀ cópias/ml, a mediana da contagem de linfócitos CD4+ foi de 755 células/mm³ e a mediana da percentagem de CD4+ foi de 30%. A mediana do tempo do estudo de tratamento foi de 118 semanas; 25% dos doentes interromperam o tratamento antes da Semana 48. Utilizando uma análise ITT, as proporções globais de doentes com VIH ARN <400 cópias/ml e <50 cópias/ml na Semana 48 foram de 57% (58/102) e 43% (44/102), respetivamente. A mediana do aumento da contagem de CD4+ desde o momento basal até à Semana 48 de terapêutica foi de 128 células/mm³ e a mediana do aumento da percentagem de CD4+ foi de 5%.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

As concentrações plasmáticas máximas de efavirenz de 1,6-9,1 microM foram atingidas ao fim de 5 horas após doses orais únicas de 100 mg a 1.600 mg administradas a voluntários não infetados. Os aumentos relacionados com a dose da C_{max} e da AUC foram observados em relação a doses até 1.600 mg; os aumentos foram menos do que proporcionais sugerindo uma absorção diminuída em doses mais elevadas. O período de tempo para se atingirem as concentrações plasmáticas máximas (3-5 horas) não se alterou após a administração múltipla e foram atingidas concentrações plasmáticas no estado estacionário em 6-7 dias.

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

Efeito dos alimentos

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

Distribuição

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

Biotransformação

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

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

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

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

Eliminação

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

Insuficiência hepática

Num estudo de dose única, verificou-se duplicação da semivida no doente com insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh), indicando um potencial para um grau de acumulação muito superior. Um estudo de dose múltipla revelou não existir um efeito significativo na farmacocinética do efavirenz em doentes com insuficiência hepática ligeira (Grau A de Child-Pugh), comparativamente

aos controlos. Não existe informação suficiente para determinar se a insuficiência hepática moderada a grave (Classe B e C de Child-Pugh) afeta a farmacocinética do efavirenz.

Sexo, raça, idosos

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

População pediátrica

Os parâmetros farmacocinéticos para o efavirenz no estado estacionário para doentes pediátricos foram calculados recorrendo a um modelo de farmacocinética populacional e encontram-se resumidos no Quadro 4 por intervalos de peso que correspondem às doses recomendadas.

Quadro 4: Parâmetros farmacocinéticos no estado estacionário calculados para o efavirenz (cápsulas/conteúdo das cápsulas) em doentes pediátricos infetados pelo VIH

Peso corporal	Dose	AUC ₍₀₋₂₄₎ média μM·h	C _{máx} média μg/ml	C _{mín} média 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 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo

Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose
Laurilsulfato de sódio
Amido glicolato de sódio (Tipo A)
Polaxâmero 407
Estearato de magnésio

Revestimento por película

Hipromelose 6cP (HPMC 2910)
Lactose mono-hidratada
Dióxido de titânio
Macrogol/PEG 3350
Triacetina 3
Óxido de ferro amarelo

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters alumínio-alumínio ou PVC/PVdC-alumínio branco opaco em embalagens contendo 30 ou 90 comprimidos revestidos por película.

Blisters dose unitária perforados alumínio-alumínio ou PVC/PVdC-alumínio branco opaco em embalagens de 30 x 1 comprimidos revestidos por película.

Embalagem múltipla (pacote) contendo 90 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 30 x 1 comprimidos revestidos por película) em blisters dose unitária perforados alumínio-alumínio ou PVC/PVdC-alumínio branco opaco.

Blisters dose unitária perforados PVC/PVdC-alumínio branco opaco em embalagens de 90 x 1 comprimidos revestidos por película.

Embalagem múltipla (caixa) contendo 90 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 30 x 1 comprimidos revestidos por película) em blisters dose unitária perforados alumínio-alumínio ou PVC/PVdC-alumínio branco opaco.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Países Baixos

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

EU/1/11/742/001-011

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

Data da primeira autorização: 9 janeiro 2012

Data da última renovação: 9 setembro 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.)
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb,
Croácia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM COM BLISTER <30><30x1><90><90 x 1> EFAVIRENZ TEVA 600 mg
COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Efavirenz Teva 600 mg comprimidos revestidos por película
efavirenz

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 600 mg de efavirenz.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestido por película
30x1 comprimidos revestido por película
90 x 1 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Países Baixos

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

EU/1/11/742/001 (30 x 1 – blister PVC/PVDC/alu)
EU/1/11/742/002 (30 – blister PVC/PVDC/alu)
EU/1/11/742/003 (90 – blister PVC/PVDC/alu)
EU/1/11/742/006 (30 x 1 – blister alu/alu)
EU/1/11/742/007 (30 – blister alu/alu)
EU/1/11/742/008 (90 – blister alu/alu)
EU/1/11/742/011 (90 x 1 – blister PVC/PVDC/alu)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot.

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

efavirenz teva 600 mg comprimidos revestidos por película

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**RÓTULO EXTERIOR DOS PACOTES PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA DE 90 (3 EMBALAGENS DE 30 x 1 COMPRIMIDO REVESTIDO POR PELÍCULA) – COM A BLUE BOX****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Efavirenz Teva 600 mg comprimidos revestidos por película
efavirenz

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 600 mg de efavirenz.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 90 (3 embalagens de 30 x 1) comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Países Baixos

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

EU/1/11/742/004 (pacotes para embalagem múltipla – blister PVC/PVDC/alu)...

EU/1/11/742/009 (pacotes para embalagem múltipla – blister alu/alu)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot.

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

efavirenz teva 600 mg comprimidos revestidos por película

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA DE 90 (3 EMBALAGENS DE 30 x 1 COMPRIMIDO REVESTIDO POR PELÍCULA) – COM A BLUE BOX****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Efavirenz Teva 600 mg comprimidos revestidos por película
efavirenz

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 600 mg de efavirenz.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 90 (3 embalagens de 30 x 1) comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Países Baixos

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

EU/1/11/742/005 (embalagem múltipla – blister PVC/PVDC/alu)
EU/1/11/742/010 (embalagem múltipla – blister alu/alu)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot.

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

efavirenz teva 600 mg comprimidos revestidos por película

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**COMPONENTES DA EMBALAGEM MÚLTIPLA DE 90 (3 EMBALAGENS DE 30 x 1 COMPRIMIDO REVESTIDO POR PELÍCULA) – SEM A BLUE BOX****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Efavirenz Teva 600 mg comprimidos revestidos por película efavirenz

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 600 mg de efavirenz.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 x 1) comprimidos revestidos por película. O componente da embalagem múltipla não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Países Baixos

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

EU/1/11/742/001 (30 x 1 – blister PVC/PVDC/alu)
EU/1/11/742/006 (30 x 1 – blister alu/alu)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot.

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

efavirenz teva 600 mg comprimidos revestidos por película

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

**EFAVIRENZ TEVA 600 mg COMPRIMIDO REVESTIDO POR PELÍCULA: ROTÚLO DA
PELÍCULA DO BLISTER**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Efavirenz 600 mg comprimido revestido por película
efavirenz

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.

4. NÚMERO DO LOTE

Lot.

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Efavirenz Teva 600 mg comprimidos revestidos por película efavirenz

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si..

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais.
- Se tiver quaisquer dos efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Efavirenz Teva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Efavirenz Teva
3. Como tomar Efavirenz Teva
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Efavirenz Teva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Efavirenz Teva e para que é utilizado

Efavirenz Teva que contém a substância ativa efavirenz, pertence a uma classe de medicamentos antirretrovíricos denominada inibidores da transcriptase reversa não nucleósidos (NNRTIs). É um **medicamento antirretrovírico que combate a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH-1)** reduzindo a quantidade de vírus no sangue. É utilizado por adultos, adolescentes e crianças com 3 anos ou mais anos de idade.

O seu médico receitou-lhe Efavirenz Teva porque tem uma infeção pelo VIH. Efavirenz Teva tomado em associação com outros medicamentos antirretrovíricos reduz a quantidade de vírus no sangue. Isto irá fortalecer o seu sistema imunitário e diminuir o risco de desenvolver doenças relacionadas com a infeção pelo VIH.

2. O que precisa de saber antes de tomar Efavirenz Teva

Não tome Efavirenz Teva

- **se tem alergia** ao efavirenz ou a qualquer outro componente de Efavirenz Teva listado no fim deste folheto. Aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico.
- **se tiver doença do fígado grave.**
- **se tiver um problema cardíaco, tal como alterações do ritmo ou da frequência do batimento do coração, batimento do coração lento ou doença grave do coração.**
- se algum membro da sua família (pais, avós, irmãos ou irmãs) morreu subitamente devido a um problema de coração ou nasceu com problemas de coração.
- se o seu médico o informou que tem níveis elevados ou baixos de eletrólitos, tais como potássio ou magnésio, no sangue.
- **se estiver atualmente a tomar** algum dos seguintes medicamentos (ver também “Outros medicamentos e Efavirenz Teva”):
 - **astemizol ou terfenadina** (utilizados para tratar sintomas de alergia)
 - **bepiridilo** (usado no tratamento da doença cardíaca)
 - **cisaprida** (usada para tratar a azia)

- **alcaloides da cravagem de centeio** (por exemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina e metilergonovina) (usados no tratamento de enxaquecas e dores de cabeça pulsáteis)
- **midazolam ou triazolam** (usado para o ajudar a dormir)
- **pimozida, imipramina, amitriptilina ou clomipramina** (usada para tratar determinados distúrbios mentais)
- **hipericão** (*Hypericum perforatum*) (um medicamento à base de plantas usado no tratamento da depressão e ansiedade)
- **flecainida, metoprolol** (usado para tratar o batimento do coração irregular)
- **certos antibióticos** (macrólidos, fluoroquinolonas, imidazol)
- **agentes antifúngicos triazóis**
- **certos tratamentos antimaláricos**
- **metadona** (usado para tratar a dependência de opiáceos)

Informe imediatamente o seu médico se estiver a tomar algum destes medicamentos. A toma destes medicamentos com Efavirenz Teva aumenta a possibilidade de Efavirenz Teva deixar de atuar corretamente, assim como de ocorrerem efeitos secundários graves e/ou que põem em risco a vida.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Efavirenz Teva.

- **Efavirenz Teva deve ser tomado com outros medicamentos que atuam contra o vírus VIH.** Se vai iniciar o tratamento com Efavirenz Teva porque o seu tratamento atual não impediu a multiplicação do vírus, Efavirenz Teva deve ser iniciado, na mesma altura, com outro medicamento que ainda não tenha tomado.
- Este medicamento não é uma cura para a infeção por VIH e poderá continuar a desenvolver infeções e outras doenças associadas com a doença por VIH.
- Deve continuar sob os cuidados do seu médico enquanto estiver a tomar Efavirenz Teva.
- **Fale com o seu médico:**
 - **se tiver história de doença mental**, incluindo depressão, ou abuso de drogas ou de álcool. Contacte imediatamente o seu médico se se sentir deprimido, tiver pensamentos suicidas ou pensamentos estranhos (ver secção 4 *Efeitos secundários possíveis*).
 - **se tiver história de convulsões (crises ou ataques convulsivos)** ou se estiver a ser tratado com uma terapêutica anticonvulsivante, como a carbamazepina, fenobarbital e fenitoína). Se estiver a tomar algum destes medicamentos, o seu médico pode precisar de controlar o nível do medicamento anticonvulsivante no seu sangue para confirmar que não é afetado durante o tratamento com Efavirenz Teva. O seu médico pode dar-lhe outro anticonvulsivante.
 - **se tiver história de doença do fígado** (doença hepática), **incluindo hepatite crónica ativa**. Os doentes com hepatite B ou C crónica e em tratamento com agentes antirretrovirais em associação apresentam um risco aumentado para problemas hepáticos graves e potencialmente ameaçadores da vida. O seu médico pode precisar de efetuar análises ao sangue para controlo da função do fígado ou pode trocar Efavirenz Teva por outro medicamento. **Se tiver doença grave do fígado, não tome Efavirenz Teva** (ver secção 2, Não tome Efavirenz Teva).
 - **se tiver uma doença do coração, tal como alteração dos sinais elétricos chamada prolongamento do intervalo QT.**
- **Ao iniciar o tratamento com Efavirenz Teva tome atenção a:**
 - **sinais de tonturas, dificuldade em dormir, sonolência, dificuldade de concentração ou sonhos estranhos.** Estes efeitos secundários podem começar nos primeiros 1 ou 2 dias de tratamento e geralmente desaparecem após as primeiras 2 a 4 semanas.
 - **qualquer sinal de erupção cutânea.** Se tiver algum sinal de erupção grave com formação de bolhas ou febre, páre de tomar Efavirenz Teva e informe o seu médico imediatamente. Se teve uma erupção cutânea enquanto tomava outro NNRTI, pode ter um risco aumentado de desenvolver uma erupção cutânea ao tomar Efavirenz Teva.

- **qualquer sinal de inflamação ou infecção.** Em alguns doentes com infecção avançada por VIH (SIDA) e história de infecção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infeções anteriores, pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devem a um aumento da resposta imunológica do organismo, habilitando-o a combater infeções que possam ter existido sem sintomas evidentes. Se notar quaisquer sintomas de infeção, por favor informe imediatamente o seu médico. Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.
- **problemas nos ossos.** Alguns doentes em terapêutica antiretroviral combinada podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo provocada por falta de fluxo de sangue ao osso). A duração da terapêutica antiretroviral combinada, a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado, entre outros, podem ser alguns dos inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Por favor informe o seu médico se notar qualquer um destes sintomas.

Crianças e adolescentes

Efavirenz Teva não é recomendado para crianças com menos de 3 anos de idade ou que pesem menos de 40 kg.

Outros medicamentos e Efavirenz Teva

Não deve tomar Efavirenz Teva com alguns medicamentos. Estes medicamentos estão listados no início da secção 2, *Não tome Efavirenz Teva*. Incluem medicamentos comuns e medicamentos à base de plantas (hipericão) que podem provocar interações graves.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica ou medicamentos à base de plantas.

Efavirenz Teva pode interagir com outros medicamentos, incluindo preparações à base de plantas como os extratos de *Ginkgo biloba*. Consequentemente, a quantidade de Efavirenz Teva ou outros medicamentos no seu sangue pode ser afetada. Esta situação pode impedir os medicamentos de atuarem corretamente ou agravarem qualquer um dos efeitos secundários. Em algumas situações, o seu médico pode precisar de ajustar a dose ou de controlar os níveis no sangue. **É importante informar o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar:**

- **Outros medicamentos usados na infeção por VIH:**
 - inibidores da protease: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavir potenciador atazanavir, saquinavir ou fosamprenavir/saquinavir. O seu médico pode achar necessário dar-lhe um medicamento alternativo ou alterar a dose do inibidor da protease.
 - maraviroc
 - o comprimido combinado que contendo efavirenz, emtricitabina e tenofovir não deve ser tomado com Efavirenz Teva a não ser que o seu médico o recomende, uma vez que este contém efavirenz, a substância ativa de Efavirenz Teva.
- **Medicamentos usados no tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C:** boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir.
- **Medicamentos usados no tratamento de infeções bacterianas,** incluindo tuberculose e o complexo mycobacterium avium relacionado com SIDA: claritromicina, rifabutina, rifampicina.

O seu médico pode ter necessidade de alterar a dose ou de lhe dar um antibiótico alternativo. Adicionalmente, o seu médico pode também prescrever uma dose aumentada de Efavirenz Teva.

- **Medicamentos usados no tratamento de infeções fúngicas (antifúngicos):**
 - voriconazol. Efavirenz Teva pode reduzir a quantidade de voriconazol no seu sangue e o voriconazol pode aumentar a quantidade sanguínea de efavirenz. Se tomar estes dois medicamentos simultaneamente, a dose de voriconazol tem de ser aumentada e a dose de efavirenz tem de ser reduzida. Tem de consultar o seu médico primeiro.
 - itraconazol. Efavirenz Teva pode reduzir a quantidade de itraconazol no seu sangue.
 - posaconazol. Efavirenz Teva pode reduzir a quantidade de posaconazol no seu sangue.
- **Medicamentos utilizados para tratar a malária:**
 - arteméter/lumefantrina: Efavirenz Teva pode reduzir a quantidade de arteméter/lumefantrina no seu sangue.- atovaquona/proguanilo: Efavirenz Teva pode reduzir a quantidade de atovaquona/proguanilo no seu sangue.
- **Praziquantel** (um medicamento utilizado no tratamento de infeções parasitárias). Efavirenz Teva pode reduzir a quantidade de praziquantel no seu sangue.
- **Medicamentos utilizados no tratamento de convulsões (anticonvulsivantes):** carbamazepina, fenitoína, fenobarbital. Efavirenz Teva pode reduzir ou aumentar a quantidade do anticonvulsivante no seu sangue. A carbamazepina pode reduzir o efeito do Efavirenz Teva. O seu médico pode ter necessidade de lhe prescrever outro anticonvulsivante.
- **Medicamentos utilizados para reduzir as gorduras do sangue (também chamados estatinas):** atorvastatina, pravastatina, sinvastatina. Efavirenz Teva pode reduzir a quantidade de estatinas no seu sangue. O seu médico irá controlar os seus valores de colesterol e se necessário, irá considerar a necessidade de alterar a dose de estatina.
- **Metadona** (um medicamento utilizado no tratamento do abuso de opiáceos): o seu médico pode recomendar um tratamento alternativo.
- **Metamizol**, um medicamento utilizado no tratamento da dor e da febre
- **Sertralina** (um medicamento usado no tratamento da depressão): o seu médico pode achar necessário alterar a dose de sertralina.
- **Bupropiomm** (um medicamento utilizado no tratamento da depressão ou para ajudá-lo a deixar de fumar): o seu médico pode achar necessário alterar a dose de bupropiom.
- **Diltiazem ou medicamentos similares (chamados bloqueadores dos canais de cálcio que são medicamentos tipicamente utilizados para a tensão arterial alta ou problemas do coração):**, quando começar a tomar Efavirenz Teva, o seu médico pode achar necessário ajustar a dose do bloqueador dos canais de cálcio.
- **Imunossuppressores, como a ciclosporina, sirolímus ou tacrolímus** (medicamentos utilizados na prevenção da rejeição de órgãos após transplante): quando começar ou deixar de tomar Efavirenz Teva, o seu médico irá monitorizar cuidadosamente os níveis plasmáticos do imunossupressor e pode achar necessário ajustar a sua dose.
- **Contracetivo hormonal, como pílulas contracetivas, um contracetivo injetável (por exemplo, Depo Provera), ou um implante contracetivo (por exemplo, Implanon):** tem de utilizar também um método fiável de contraceção de barreira, além dos contracetivos hormonais (ver Gravidez, amamentação e fertilidade). Efavirenz Teva pode diminuir a probabilidade de os contracetivos hormonais atuarem. Já ocorreram gravidezes em mulheres medicadas com Efavirenz Teva usando em simultâneo um implante contracetivo, embora não tenha sido estabelecido que a terapêutica com Efavirenz Teva tenha causado a falência do contracetivo.-
Varfarina ou acenocumarol (um medicamento usado na redução da coagulação do sangue): o seu médico pode achar necessário ajustar a dose de varfarina ou acenocumarol.
- Extratos de *Ginkgo biloba* (uma preparação à base de plantas).
- **Medicamentos que têm impacto no ritmo do coração:**
 - **Medicamentos usados para tratar problemas no ritmo do coração:** tais como flecainida ou metoprolol.
 - **Medicamentos usados para tratar a depressão** tais como imipramina, amitriptilina ou clomipramina.
 - Antibióticos, incluindo os seguintes tipos: macrolidos, fluoroquinolonas ou imidazol.

Efavirenz Teva com alimentos e bebidas

Tomar Efavirenz Teva com o estômago vazio pode diminuir os efeitos indesejáveis. O sumo de toranja deve ser evitado quando está a tomar Efavirenz Teva.

Gravidez, amamentação e fertilidade

As mulheres não devem engravidar durante o tratamento com Efavirenz Teva e durante as 12 semanas seguintes. O seu médico poderá pedir-lhe que faça um teste de gravidez para assegurar que não está grávida antes de iniciar o tratamento com Efavirenz Teva.

Se houver possibilidade de engravidar durante o tratamento com Efavirenz Teva, deve utilizar um método fiável de contraceção de barreira (por exemplo, um preservativo) com outros métodos de contraceção, incluindo o oral (pílula) ou outros contraceptivos hormonais (por exemplo, implantes, injeção). O efavirenz pode permanecer no seu sangue durante algum tempo após o fim do tratamento. Assim, deve continuar a usar medidas contraceptivas, como as referidas acima, durante 12 semanas após o fim do tratamento com Efavirenz Teva.

Informe imediatamente ao seu médico se estiver grávida ou tencionar engravidar. Se estiver grávida, só deverá tomar Efavirenz Teva se for decidido entre si e o seu médico que é realmente necessário. Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Observaram-se defeitos graves à nascença em fetos de animais e em bebés de mulheres tratadas com efavirenz ou com um medicamento combinado contendo efavirenz, emtricitabina e tenofovir . Se tomou Efavirenz Teva ou o comprimido combinado contendo efavirenz, emtricitabina e tenofovir durante a gravidez, o seu médico pode pedir análises ao sangue regulares bem como outros exames de diagnóstico para vigiar o desenvolvimento da sua criança.

Não deve amamentar o seu bebé se estiver a tomar Efavirenz Teva.

A amamentação **não é recomendada** em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, **deve falar com o seu médico o mais rapidamente possível.**

Condução de veículos e utilização de máquinas

Efavirenz Teva contém efavirenz e pode causar tonturas, incapacidade de concentração e sonolência. Caso seja afetado, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Efavirenz Teva contém lactose

Este medicamento contém 9,98 mg de lactose (mono-hidratada) em cada comprimido.

Se lhe foi dito pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Efavirenz Teva contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Efavirenz Teva

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. O seu médico dar-lhe-á instruções sobre a dose correta.

- A dose para adultos é de 600 mg uma vez por dia.

- A dose de Efavirenz Teva pode precisar de ser aumentada ou diminuída se já estiver a tomar certos medicamentos (ver Outros medicamentos e Efavirenz Teva).
- Efavirenz Teva é para via oral. É recomendado que Efavirenz Teva seja tomado com o estômago vazio, de preferência ao deitar. Pode sentir alguns efeitos secundários (por exemplo, tonturas, sonolência) ligeiramente incómodos. Geralmente define-se estômago vazio como uma hora antes ou duas horas após uma refeição.
-
- Recomenda-se que o comprimido seja engolido inteiro com água.
- Efavirenz Teva tem de ser tomado todos os dias.
- Efavirenz Teva nunca deve ser utilizado isoladamente para tratar o VIH. Efavirenz Teva tem de ser sempre tomado em associação com outros medicamentos anti-VIH.

Utilização em crianças e adolescentes

Os comprimidos revestidos de Efavirenz Teva não são indicados para crianças com peso inferior a 40 kg.

A dose para crianças com um peso igual ou superior a 40 kg é de 600 mg uma vez por dia.

Se tomar mais Efavirenz Teva do que deveria

Se tomar uma dose excessiva de Efavirenz Teva consulte o seu médico ou dirija-se contacte o seu médico ou dirija-se ao serviço de urgências mais próximo para aconselhamento. Mantenha a embalagem do medicamento consigo para facilitar a descrição do medicamento tomado.

Caso se tenha esquecido de tomar Efavirenz Teva

Tente não se esquecer de tomar uma dose. **Se se esquecer**, tome a dose seguinte logo que for possível, mas não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Se necessitar de ajuda para planear as alturas melhores para tomar o seu medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se parar de tomar Efavirenz Teva

Quando tiver pouca quantidade de Efavirenz Teva, obtenha mais junto do seu médico ou farmacêutico. Isto é muito importante porque se o medicamento for interrompido mesmo por um curto período de tempo, a quantidade de vírus pode começar a aumentar. Pode então ser mais difícil combater o vírus.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

No tratamento da infeção por VIH, não é possível determinar sempre se um determinado efeito secundário foi causado por Efavirenz Teva, por outro medicamento que esteja a tomar em simultâneo, ou pela própria doença por VIH.

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos

lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

Os efeitos secundários mais notórios comunicados com efavirenz quando administrado em associação com outros medicamentos anti-VIH são erupção cutânea e sintomas do sistema nervoso.

Deve consultar o seu médico se tiver uma erupção cutânea, porque algumas erupções cutâneas podem ser graves; contudo, a maior parte dos casos de erupção cutânea desaparecem sem que se proceda a qualquer alteração ao seu tratamento com Efavirenz Teva. A erupção cutânea foi mais comum em crianças do que em adultos tratados com efavirenz.

Os sintomas do sistema nervoso tendem a ocorrer quando o tratamento é iniciado pela primeira vez, mas diminuem normalmente nas primeiras semanas. Num estudo, os sintomas do sistema nervoso ocorreram frequentemente durante as primeiras 1-3 horas após a toma. Se for afetado, o seu médico pode sugerir que tome Efavirenz Teva à hora de deitar e com o estômago vazio. Alguns doentes apresentam sintomas mais graves que podem afetar o comportamento ou a capacidade de pensar com clareza. Alguns doentes tentaram mesmo o suicídio. Os problemas tendem a ocorrer mais frequentemente em indivíduos com história de doença mental. Informe sempre o seu médico imediatamente se sentir qualquer um destes sintomas ou quaisquer efeitos indesejáveis enquanto estiver a tomar Efavirenz Teva.

Informe o seu médico se sentir algum dos seguintes efeitos secundários:

Efeitos secundários muito frequentes (afetam mais de 1 utilizador em cada 10):

- erupção cutânea

Efeitos secundários frequentes (afetam 1 a 10 utilizadores em cada 100):

- sonhos estranhos, perturbações da concentração, tonturas, dores de cabeça, dificuldade em dormir, sonolência, problemas com coordenação ou equilíbrio
- dor de estômago, diarreia, sensação de mal-estar (náuseas), vômitos
- comichão
- fadiga
- ansiedade, depressão

Análises laboratoriais podem apresentar:

- aumento das enzimas do fígado no sangue
- aumento dos triglicéridos (ácidos gordos) no sangue

Efeitos secundários pouco frequentes (afetam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000):

- nervosismo, esquecimento, confusão, espasmo (convulsões), pensamentos estranhos
- visão turva
- sensação de movimento ou de rotação (vertigens)
- dor abdominal (estômago) causada pela inflamação do pâncreas
- reação alérgica (hipersensibilidade) que pode causar reações cutâneas graves (síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme).
- pele ou olhos amarelos, comichão ou dor abdominal (estômago), causada por inflamação do fígado
- desenvolvimento mamário nos homens
- comportamento agressivo, alteração de humor, ver ou ouvir coisas que não são reais (alucinações), mania (distúrbio mental caracterizado por episódios de hiperatividade, euforia ou irritabilidade), paranoia, pensamentos suicidas, catatonia (condição em que o doente fica imóvel e sem falar por um período de tempo)
- sensação de assobio, de campainhas ou outro ruído persistente nos ouvidos
- tremores
- vermelhidão

Análises laboratoriais podem apresentar:

- aumento do colesterol no sangue

Efeitos secundários raros (afetam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000):

- erupção na pele com comichão provocada por uma reação à luz solar
- ocorreu com efavirenz insuficiência hepática, levando em alguns casos à morte ou a transplante do fígado. A maioria dos casos ocorreu em doentes que já tinham doença hepática prévia, mas foram comunicados alguns casos em doentes sem doença hepática prévia
- sensação de aflição sem explicação, não associada a alucinações, mas pode ser difícil pensar de forma clara ou sensata
- suicídio

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V*](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Efavirenz Teva

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Efavirenz Teva

- Cada comprimido revestido por película de Efavirenz Teva contém 600 mg de substância ativa efavirenz.
- Os outros componentes são celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, laurilsulfato de sódio, amidoglicolato de sódio (Tipo A), polaxâmero 407 e estearato de magnésio no núcleo. O revestimento por película contém hipromelose, lactose mono-hidratada, dióxido de titânio, macrogol/PEG 3350, triacetina, e óxido de ferro amarelo.

Qual o aspeto de Efavirenz Teva e conteúdo da embalagem

- Comprimido revestido por película: amarelo, em forma de cápsula, impresso com “Teva” num dos lados e “7541” do outro lado.
- Efavirenz Teva está disponível em embalagens de 30, 90 comprimidos revestidos por película ou 30 x 1 / 90 x 1 comprimidos revestidos por película (em blisters de dose unitária perfurados) ou embalagem múltipla em pacote ou caixa contendo 90 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 30 x 1 comprimido revestido por película). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Países Baixos

Fabricante

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.), Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Croácia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tél/Tel: +32 38207373	Lietuva UAB Teva Baltics Tel: +370 52660203
България Тева Фарма ЕАД Тел: +359 24899585	Luxembourg/Luxemburg Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Belgique/Belgien Tél/Tel: +32 38207373
Česká republika Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Tel: +420 251007111	Magyarország Teva Gyógyszergyár Zrt. Tel: +36 12886400
Danmark Teva Denmark A/S Tlf: +45 44985511	Malta Teva Pharmaceuticals Ireland L-Irlanda Tel: +44 2075407117
Deutschland TEVA GmbH Tel: +49 73140208	Nederland Teva Nederland B.V. Tel: +31 8000228400
Eesti UAB Teva Baltics Eesti filiaal Tel: +372 6610801	Norge Teva Norway AS Tlf: +47 66775590
Ελλάδα Specifar A.B.E.E. Τηλ: +30 2118805000	Österreich ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Tel: +43 1970070
España Teva Pharma, S.L.U. Tel: +34 913873280	Polska Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Tel: +48 223459300
France Teva Santé Tél: +33 155917800	Portugal Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: +351 214767550
Hrvatska Pliva Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 13720000	România Teva Pharmaceuticals S.R.L. Tel: +40 212306524
Ireland Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +44 2075407117	Slovenija Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 15890390
Ísland Teva Pharma Iceland ehf. Sími: +354 5503300	Slovenská republika TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Tel: +421 257267911

Italia Teva Italia S.r.l. Tel: +39 028917981	Suomi/Finland Teva Finland Oy Puh/Tel: +358 201805900
Κύπρος Specifar A.B.E.E. Ελλάδα Τηλ: +30 2118805000	Sverige Teva Sweden AB Tel: +46 42121100
Latvija UAB Teva Baltics filiāle Latvijā Tel: +371 67323666	United Kingdom (Northern Ireland) Teva Pharmaceuticals Ireland Ireland Tel: +44 2075407117

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.