

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr} **Mylan-Efavirenz**

(comprimés d'Éfavirenz)

600 mg

Agent antirétroviral

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke (Ontario)
M8Z 2S6

Date de révision :
15 février, 2021

N° de contrôle de la présentation : 248541

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	26
SURDOSAGE.....	28
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
CONSERVATION ET STABILITÉ	36
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	36
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	37
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	37
ÉTUDES CLINIQUES	38
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	45
TOXICOLOGIE	49
RÉFÉRENCES	57
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	58

Pr **Mylan-Efavirenz**

(comprimés d'éfavirenz)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 600 mg	Croscarmellose sodique, hydroxypropyl cellulose, hypromellose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, laurylsulfate de sodium et dioxyde de titane.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Mylan-Efavirenz (éfavirenz) est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 en association avec d'autres agents antirétroviraux.

CONTRE-INDICATIONS

Mylan-Efavirenz (éfavirenz) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité clinique importante à l'un ou l'autre de ses ingrédients. Consultez la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour obtenir la liste complète des ingrédients.

Mylan-Efavirenz ne doit pas être administré en concomitance avec le cisapride¹, le midazolam, le triazolam, le pimozide ou un dérivé de l'ergot de seigle, car l'éfavirenz est en compétition avec ces agents pour l'isoenzyme CYP3A4 et pourrait entraîner une inhibition de leur métabolisme, exposant ainsi les patients au risque de réactions indésirables graves et/ou menaçantes pour la vie (p. ex. : arythmie cardiaque, sédation prolongée ou dépression respiratoire). (Voir le tableau 1.)

Il ne faut pas administrer l'éfavirenz en concomitance avec l'elbasvir et le grazoprévir, en raison du potentiel de diminutions significatives des concentrations plasmatiques d'elbasvir et de grazoprévir. Cet effet est dû à l'induction du CYP3A4 par l'éfavirenz, et peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique.

¹ Le cisapride n'est pas commercialisé au Canada.

Les préparations à base de plantes médicinales contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être utilisées en même temps que Mylan-Efavirenz en raison du risque de diminution de la concentration plasmatique et des effets cliniques de l'éfavirenz.

Tableau 1

Médicaments dont l'administration concomitante avec l'éfavirenz est contre-indiquée		
Classe de médicaments	Médicaments de cette classe dont l'administration concomitante avec l'éfavirenz est contre-indiquée	Commentaire clinique
Benzodiazépines	midazolam, triazolam	Risque de réactions graves et/ou menaçantes pour la vie, telles qu'une sédation accrue ou prolongée ou une dépression respiratoire.
Agents agissant sur la motilité gastro-intestinale	cisapride*	Risque de réactions graves et/ou menaçantes pour la vie, telles que des arythmies cardiaques.
Antimigraineux	Dérivés de l'ergot (dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine)	Risque de réactions graves et/ou menaçantes pour la vie, telles qu'une toxicité aiguë à l'ergot, caractérisée par des vasospasmes périphériques et l'ischémie des membres et d'autres tissus.
Neuroleptiques	pimozide	Risque de réactions graves et/ou menaçantes pour la vie, telles que des arythmies cardiaques.
Agents antiviraux contre l'hépatite C	elbasvir/grazoprévir	Peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique de l'elbasvir/grazoprévir
Préparations à base d'herbes médicinales	Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Peut entraîner une perte de la réponse virologique et possiblement une résistance à l'éfavirenz ou à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).

* Non commercialisé au Canada

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'administration concomitante d'éfavirenz et d'ATRIPLA, une association à dose fixe d'éfavirenz, d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil, n'est pas recommandée sauf si un ajustement posologique est nécessaire (p. ex. avec la rifampine).

Effets sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines :

L'éfavirenz peut entraîner des étourdissements, une altération de la concentration et/ou de la somnolence. On devrait conseiller aux patients d'éviter toute tâche qui pourrait être dangereuse

comme conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines s'ils manifestent de tels symptômes (voir **Neurologique**).

Carcinogénèse, mutagenèse et altération de la fertilité (voir **Partie II : TOXICOLOGIE)**

Appareil cardiovasculaire

Un allongement de l'intervalle QTc a été observé chez des sujets qui recevaient de l'éfavirenz (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Il faut envisager des traitements alternatifs à l'éfavirenz chez les patients qui reçoivent en concomitance un médicament associé à un risque connu de torsade de pointes ainsi que chez les patients qui présentent un risque élevé de torsade de pointes.

Systèmes endocrinien et métabolique

Lipides sériques et glycémie :

Le taux des lipides sériques et la glycémie peuvent augmenter pendant le traitement antiretroviral (TAR). Les changements liés au contrôle de la maladie et aux habitudes de vie peuvent aussi avoir une incidence. Il convient d'envisager de mesurer le taux des lipides sériques et la glycémie. Les troubles lipidiques et l'élévation de la glycémie doivent être pris en charge selon l'état clinique.

Système hépatique, biliaire ou pancréatique

Des cas d'insuffisance hépatique ont été signalés après la commercialisation, y compris chez des patients qui ne présentaient pas de maladie hépatique préexistante ou d'autres facteurs de risque identifiables (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire; Enzymes hépatiques**).

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'incidence de pancréatite clinique a été similaire chez les patients traités par l'éfavirenz, 1 sur 1 008 (0,1 %), et chez les patients ne recevant pas l'éfavirenz, 2 sur 635 (0,3 %).

L'incidence d'élévation asymptomatique de l'amylasémie a été significativement plus élevée chez les patients traités par l'éfavirenz (600 mg) que chez ceux du groupe témoin (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Résultats hématologiques et biochimiques anormaux**).

Des cas d'hypertriglycéridémie, pouvant parfois prédisposer à la pancréatite, ont été signalés chez des patients recevant l'éfavirenz. Parmi les patients présentant un taux élevé de triglycérides, il n'y a eu aucun cas de pancréatite. Étant donné que les taux de triglycérides n'ont pas été mesurés à jeun, la pertinence clinique exacte de ces données est inconnue.

Réactions d'hypersensibilité

Au cours des études cliniques, les réactions d'hypersensibilité ont été peu fréquentes (< 1 %) chez les patients traités par l'éfavirenz.

Systeme immunitaire

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire a été signalé chez des patients recevant un traitement antirétroviral d'association incluant l'éfavirenz. Au cours de la phase initiale du traitement antirétroviral, les patients répondant au traitement peuvent manifester une réaction inflammatoire à des infections opportunistes indolores ou résiduelles (par ex., Infection à *Mycobacterium avium*, cytomegalovirus, pneumonie pneumocystique [PPC] ou tuberculose) pouvant exiger une évaluation plus approfondie et un traitement.

Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow, la polymyosite, le syndrome de Guillain-Barré et l'hépatite chronique active auto-immune) ont également été signalées dans le cadre de la reconstitution immunitaire. Cependant, le délai d'apparition est plus variable et ces maladies peuvent se manifester des mois après le début du traitement.

Neurologique

Symptômes touchant le système nerveux :

Au cours d'études cliniques contrôlées, on a noté des symptômes touchant le système nerveux central chez 53 % des patients traités par l'éfavirenz comparativement à 25 % des patients des groupes témoins. Ces symptômes comprenaient, sans s'y limiter, des étourdissements (28,1 %), de l'insomnie (16,3 %), des troubles de la concentration (8,3 %), de la somnolence (7,0 %), des rêves étranges (6,2 %) et des hallucinations (1,2 %). Lors d'études contrôlées, ces symptômes ont été graves chez 2 % des patients recevant 600 mg par jour d'éfavirenz et chez 1,3 % des patients des groupes témoins. Lors des études cliniques, 2,1 % des patients traités par l'éfavirenz ont dû interrompre le traitement en raison de symptômes touchant le système nerveux. La plupart du temps, ces symptômes se sont manifestés le premier ou le deuxième jour du traitement et ont généralement disparu après 2 à 4 semaines. Après 4 semaines de traitement, la prévalence des symptômes touchant le système nerveux dont l'intensité allait de modérée à grave a été de 5 à 9 % chez les patients recevant un traitement d'association comprenant l'éfavirenz, et de 3 à 5 % chez les patients recevant un traitement témoin. Les patients devraient être informés que ces symptômes courants touchant le système nerveux s'atténuent généralement avec le temps malgré la poursuite du traitement. Prendre le médicament au coucher a tendance à rendre ces symptômes plus tolérables (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Une analyse des données à long terme, tirées de l'étude AI266-006 (suivi médian de 180 semaines, 102 semaines et 76 semaines chez des patients recevant les associations suivantes : éfavirenz + zidovudine + lamivudine, éfavirenz + indinavir et indinavir + zidovudine + lamivudine, respectivement), a montré que l'incidence de nouveaux symptômes touchant le système nerveux, après 24 semaines de traitement, était généralement similaire à celle observée dans le groupe témoin recevant de l'indinavir.

Les patients recevant de l'éfavirenz devraient être informés du risque d'effets additifs sur le système nerveux central associé à l'utilisation concomitante d'éfavirenz et d'alcool ou de psychotropes.

Convulsions :

On doit faire preuve de prudence chez les patients qui ont des antécédents de convulsions. On a observé de rares cas de convulsions chez des patients recevant de l'éfavirenz, en général en présence d'antécédents médicaux connus de convulsions. Globalement, le taux de convulsions observé dans les études cliniques contrôlées a été de 0,89 % chez les patients traités par l'éfavirenz et de 0,63 % chez les patients des groupes témoins. Les patients qui reçoivent, en concomitance, des médicaments anticonvulsivants principalement métabolisés par le foie, comme la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital, pourrait devoir faire mesurer les concentrations plasmatiques, à intervalles réguliers (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Troubles psychiatriques

Des effets indésirables graves de nature psychiatrique ont été signalés chez des patients traités par l'éfavirenz. Lors d'études contrôlées menées auprès de 1 008 patients ayant reçu de l'éfavirenz en traitement d'association, pendant 2,1 ans en moyenne, et chez 635 patients ayant reçu un traitement témoin, pendant 1,5 an en moyenne, la fréquence des effets psychiatriques particuliers graves observés chez les patients recevant respectivement l'éfavirenz et le traitement témoin a été la suivante : dépression grave (2,4 %, 0,9 %), idées suicidaires (0,7 %, 0,3 %), tentatives de suicide (0,5 %, 0 %), agressivité (0,4 %, 0,5 %), réactions paranoïdes (0,4 %, 0,3 %) et réactions maniaques (0,2 %, 0,3 %). Lorsqu'on a combiné et évalué collectivement des symptômes de nature psychiatrique semblables à ceux observés ci-dessus dans le cadre d'une analyse multifactorielle des données tirées de l'étude AI266-006, le traitement à base d'éfavirenz a été associé à une fréquence accrue de ce type de symptômes. Les autres facteurs associés à une fréquence accrue de ces symptômes ont été des antécédents d'usage de drogues injectables, des antécédents de troubles psychiatriques et la prise de médicaments à des fins psychiatriques au moment de l'admission à l'étude; des associations semblables ont été observées autant dans le groupe sous éfavirenz que dans le groupe témoin. Dans le cadre de l'étude AI266-006, on a signalé l'apparition de nouveaux symptômes graves de nature psychiatriques tout au long de l'étude autant chez les patients du groupe traité par l'éfavirenz que chez les patients du groupe témoin. Un pour cent des patients recevant l'éfavirenz a interrompu le traitement en raison d'un ou de plusieurs de ces symptômes. On a aussi signalé, après la commercialisation de l'éfavirenz, des cas occasionnels de suicide, de délire et de comportements s'apparentant à la psychose et de catatonie ; toutefois, aucun lien de causalité avec l'éfavirenz n'ait pu être établi. Les patients présentant des effets indésirables graves de nature psychiatrique devraient consulter immédiatement un médecin, qui évaluera s'il existe un lien entre ces symptômes et la prise d'éfavirenz et qui, le cas échéant, déterminera si le maintien du traitement comporte plus de risques que de bienfaits (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Sensibilité et résistance

Mylan-Efavirenz (éfavirenz) ne doit pas être utilisé en monothérapie dans le traitement de l'infection par le VIH ni être ajouté à un schéma thérapeutique inefficace. Comme pour tous les autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), le virus devient rapidement résistant lorsque l'éfavirenz est administré en monothérapie. Avant d'administrer

l'éfavirenz en association avec de nouveaux antirétroviraux, il faut tenir compte du risque de résistance croisée. (Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez consulter les directives les plus récentes sur les traitements antirétroviraux.)

Resistance :

Lors de la culture de cellules, on a obtenu des isolats cliniques présentant une sensibilité réduite à l'éfavirenz. La substitution d'acides aminés le plus souvent observée dans le cadre des études cliniques portant sur l'éfavirenz a été la suivante : K103N (54 %). On a observé que la transcriptase inverse a subi une ou plusieurs mutations au niveau des acides aminés situés aux positions 98, 100, 101, 103, 106, 108, 188, 190, 225, 227 et 230, chez des patients dont le traitement par l'éfavirenz en association avec d'autres agents antirétroviraux a échoué. Les autres mutations émergentes signalées, associées à une résistance, ont souvent inclus : L100I (7 %), K101E/Q/R (14 %), V108I (11 %), G190S/T/A (7 %), P225H (18 %) et M230I/L (11 %) (voir **VIROLOGIE**).

Résistance croisée :

On a décelé des cas de résistance croisée parmi les INNTI. Les isolats cliniques caractérisés précédemment comme résistants à l'éfavirenz ont également été résistants sur le plan phénotypique, lors de la culture de cellules, à la délavirdine et à la névirapine comparativement aux données initiales. Les isolats viraux cliniques qui ont été résistants à la délavirdine et/ou à la névirapine qui ont présenté des substitutions associées à une résistance aux INNTI (A98G, L100I, K101E/P, K103N/S, V106A, Y181X, Y188X, G190X, P225H, F227L ou M230L) ont montré une sensibilité réduite à l'éfavirenz dans la culture de cellules (voir **VIROLOGIE**).

Peau

L'éfavirenz n'est pas recommandé chez les patients qui ont déjà présenté une réaction cutanée menaçante pour la vie (comme le syndrome de Stevens-Johnson). L'administration d'éfavirenz devrait être interrompue chez les patients présentant une éruption cutanée grave accompagnée de formation de cloques, de desquamation, d'atteinte des muqueuses ou de fièvre.

Lors d'études cliniques contrôlées, 26 % (266 sur 1 008) des patients recevant 600 mg d'éfavirenz ont présenté un nouvel épisode d'éruption cutanée, comparativement à 17 % (111 sur 635) des patients des groupes témoins. Une éruption cutanée associée à la formation de cloques, à une desquamation humide ou à une ulcération a été observée chez 0,9 % (9 sur 1 008) des patients traités par l'éfavirenz. Le temps médian d'apparition de l'éruption cutanée chez les adultes a été de 11 jours, et la durée médiane des épisodes a été de 16 jours. Lors des études cliniques, le taux d'abandon du traitement associé à une éruption cutanée a été de 6,4 % (17 sur 266), comparativement à 1,7 % (17 sur 1 008) pour l'ensemble des patients.

Au cours des études cliniques, chez les patients sous l'éfavirenz, l'éruption de grade 4 (notamment le syndrome de Stevens Johnson, l'érythème polymorphe, le syndrome de Lyell et la dermatite acnéiforme) a été peu fréquent (< 1 %).

Une éruption cutanée a été signalée chez 26 (46 %) des 57 enfants traités par l'éfavirenz en capsules. Un enfant a présenté une éruption cutanée de grade 3 (une éruption confluente accompagné de fièvre), et deux patients ont présenté une éruption de grade 4 (érythème polymorphe). Le temps médian d'apparition d'une éruption cutanée chez les enfants a été de 8 jours. Avant de commencer le traitement par l'éfavirenz chez un enfant, on peut envisager l'administration en prophylaxie d'un antihistaminique approprié (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Populations particulières

Femmes enceintes :

L'éfavirenz peut entraîner des effets nocifs chez le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte pendant le premier trimestre de la grossesse. Les femmes devraient éviter de devenir enceintes durant le traitement par Mylan-Efavirenz ainsi qu'au cours des 12 semaines qui suivent l'arrêt du traitement. Il faut toujours utiliser une méthode de contraception de type barrière en association avec une autre méthode de contraception (contraceptif oral ou autre contraceptif hormonal) (Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **TOXICOLOGIE**). En raison de longue demi-vie de l'éfavirenz, l'utilisation d'une méthode contraceptive adéquate pendant les 12 semaines suivant l'arrêt du traitement par l'éfavirenz est recommandée. Les femmes en âge de procréer devraient se soumettre à un test de grossesse avant de commencer le traitement par l'éfavirenz (voir Effet sur la reproduction).

L'éfavirenz n'a pas fait l'objet d'études appropriées et bien contrôlées chez la femme enceinte. Mylan-Efavirenz ne devrait être administré durant la grossesse que si les bienfaits possibles justifient les risques probables pour le fœtus, par exemple si la femme enceinte ne dispose d'aucune autre option thérapeutique.

Registre de femmes enceintes sous traitement antirétroviral

Pour surveiller le pronostic fœtal chez les femmes enceintes exposées à l'éfavirenz, un registre de femmes enceintes sous traitement antirétroviral a été mis sur pied. On encourage les médecins à inscrire leurs patientes

<http://www.apregistry.com>

Téléphone : (800) 258-4263

Télécopieur : (800) 800-1052

En juillet 2013, le registre de femmes enceintes sous traitement antirétroviral a répertorié 1 067 cas prospectifs de femmes enceintes, exposées à des traitements dont l'éfavirenz, dont 904 grossesses, au cours du premier trimestre. On a observé des anomalies congénitales chez 18 des 766 nouveau-nés (exposition au cours du premier trimestre) et chez trois des 160 nouveau-nés (exposition au cours du deuxième ou troisième trimestre). L'une des anomalies signalées prospectivement à la suite d'une exposition au médicament au cours du premier trimestre de la grossesse était une anomalie du tube neural. Un cas d'anophtalmie a également été signalé de façon prospective à la suite d'une exposition à l'éfavirenz au cours du premier trimestre de la grossesse. Ce cas s'est manifesté notamment par une fissure faciale oblique et des brides amniotiques graves, manifestations connues de l'anophtalmie.

Les résultats de sept rapports post-commercialisation faisaient état d'anomalies du tube neural, incluant la méningo-myélocèle, tous chez des mères exposées à un traitement contenant de l'éfavirenz (autre que sous forme de comprimés d'association en doses fixes contenant de l'éfavirenz) durant le premier trimestre de la grossesse. Même si on n'a pas pu établir de relation de cause à effet entre ces cas et l'utilisation de l'éfavirenz, des anomalies semblables ont été observées lors d'études non cliniques sur l'éfavirenz (voir **TOXICOLOGIE, Reproduction et tératologie**).

Femmes qui allaitent :

Selon les recommandations actuelles, les femmes infectées par le VIH ne devraient pas allaiter leur enfant afin d'éviter la transmission postnatale du VIH. Des études menées chez la rate ont montré que l'éfavirenz est excrété dans le lait. **Il faudrait prévenir les mères qui prennent Mylan-Efavirenz qu'elles ne doivent pas allaiter.**

Enfants

ACTG 382 est une étude ouverte non contrôlée de 48 semaines présentement en cours, menée auprès de 57 enfants ayant déjà été traités par des INTI et visant à établir l'innocuité, la pharmacocinétique et l'activité antivirale de l'éfavirenz administré en association avec le nelfinavir (à une dose allant de 20 à 30 mg/kg, 3 fois par jour) et des INTI. L'âge moyen était de 8 ans (plage de 3 à 16 ans). L'éfavirenz n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants âgés de moins de trois ans ou dont le poids est inférieur à 13 kg. Après 48 semaines, le type et la fréquence des épisodes indésirables étaient généralement similaires à ceux notés chez les patients adultes, à l'exception d'une fréquence plus élevée d'éruption cutanée, signalée chez 46 % (26/57) des enfants comparativement à 26 % des adultes, et une fréquence plus élevée d'éruption cutanée de grade 3 ou 4, signalée chez 5 % (3/57) des enfants comparativement à 0,9 % des adultes (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

La dose initiale d'éfavirenz, soit 600 mg par jour, a été adaptée en fonction de la taille, fondée sur le poids, de manière à ce que l'ASC se situe entre 190 et 380 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$. La pharmacocinétique de l'éfavirenz a été semblable chez les enfants et les adultes. Chez les 48 enfants ayant reçu une dose d'éfavirenz équivalant à 600 mg, la C_{max} et la C_{min} à l'état d'équilibre ont été de $14,2 \pm 5,8 \mu\text{M}$ (moyenne \pm écart type) et de $5,6 \pm 4,1 \mu\text{M}$, respectivement, et l'ASC a été de $218 \pm 104 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (voir également **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Personnes âgées :

Les études cliniques portant sur l'éfavirenz n'ont pas été menées chez un nombre suffisant de personnes de 65 ans ou plus pour permettre de déterminer si la réponse des personnes âgées est différente de celle des sujets plus jeunes. En général, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on choisit la dose à administrer à un patient âgé, en tenant compte de la fréquence plus élevée d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, d'une maladie concomitante ou d'un autre traitement.

Insuffisance hépatique :

Aucune étude approfondie n'a porté sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique; son emploi n'est donc pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh) car les données sont insuffisantes. Comme l'expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère est limitée et que l'éfavirenz subit un métabolisme important par le cytochrome P450, l'éfavirenz devrait être administré avec prudence à ces patients. (Voir **Surveillance et épreuves de laboratoire; Enzymes hépatiques, RÉACTIONS INDÉSIRABLES; Résultats hématologiques et biochimiques anormaux, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**; Pharmacocinétique; Populations particulières).

Insuffisance rénale :

Aucune étude n'a porté sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Toutefois, une fraction inférieure à 1 % de l'éfavirenz est excrétée sous forme inchangée dans l'urine, alors l'impact de l'insuffisance rénale sur l'élimination de l'éfavirenz devrait être minime. En l'absence d'expérience chez des patients souffrant d'insuffisance rénale grave, on recommande de suivre de près l'état de ces patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Lipides :

Il est recommandé de surveiller les taux de cholestérol et de triglycérides chez les patients qui prennent de l'éfavirenz (Voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**; Résultats hématologiques et biochimiques anormaux).

Enzymes hépatiques :

Il est recommandé de surveiller les taux d'enzymes hépatiques chez les patients atteints d'une maladie hépatique sous-jacente, y compris une hépatite B ou C, et chez ceux qui reçoivent d'autres médicaments hépatotoxiques. Des cas d'insuffisance hépatique ont été signalés après la commercialisation, y compris chez des patients qui ne présentaient pas de maladie hépatique préexistante ou d'autres facteurs de risque identifiables (voir **Réactions indésirables au médicament signalées après la commercialisation du produit**). La surveillance des taux d'enzymes hépatiques doit également être envisagée chez les patients qui ne présentent pas de dysfonctionnement hépatique préexistant ou d'autres facteurs de risque. Chez les patients dont le taux de transaminases sériques demeure élevé, soit plus de cinq fois la limite supérieure de la normale, il faut déterminer si les avantages du maintien du traitement par l'éfavirenz l'emportent sur les risques potentiels d'hépatotoxicité importante (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**; Résultats hématologiques et biochimiques anormaux).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

L'éfavirenz a fait l'objet d'études menées chez 9 200 patients. Les réactions indésirables les plus importantes qui ont été observées chez les patients traités par l'éfavirenz sont les symptômes touchant le système nerveux, les symptômes de nature psychiatrique et l'éruption cutanée.

L'innocuité à long terme des traitements contenant de l'éfavirenz a été évaluée lors d'une étude contrôlée, au cours de laquelle des patients ont reçu l'une des associations suivantes : éfavirenz + zidovudine + lamivudine (n = 412, durée médiane de 180 semaines), éfavirenz + indinavir (n = 415, durée médiane de 102 semaines) ou indinavir + zidovudine + lamivudine (n = 401, durée médiane de 76 jours). L'administration à long terme d'éfavirenz dans cette étude n'a été associée à aucun nouveau problème d'innocuité.

Réactions indésirables au médicament observées au cours des études cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables au médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables au médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour identifier les événements indésirables liés aux médicaments et en estimer la fréquence.

Symptômes touchant le système nerveux

Cinquante-trois pourcent des patients qui ont reçu de l'éfavirenz ont signalé des symptômes touchant le système nerveux central (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** : Neurologique). Le tableau 2 fait état de la fréquence des symptômes signalés en fonction de leur gravité, ainsi que les taux d'abandon observés dans les études cliniques en raison d'au moins un des symptômes suivants touchant le système nerveux : étourdissements, insomnie, troubles de la concentration, somnolence, rêves étranges, euphorie, confusion, agitation, amnésie, hallucinations, stupeur, pensées anormales et dépersonnalisation. L'incidence de symptômes spécifiques touchant les systèmes nerveux central et périphérique est présentée au tableau 2.

Tableau 2
Pourcentage des patients présentant au moins un symptôme touchant le système nerveux^{1,2}

Pourcentage de patients présentant des :	Efavirenz à 600 mg par jour (N = 1 008)	Groupes témoins (N = 635)
	%	%
Symptômes de faible intensité ³	33,3	15,6
Symptômes d'intensité modérée ⁴	17,4	7,7
Symptômes d'intensité grave ⁵	2	1,3
Symptômes, toutes gravités confondues	52,7	24,6
Symptômes dictant l'abandon du traitement	2,1	1,1

¹ Comprend les cas signalés sans égard à leur cause.

² Données provenant des études 006, 020 et deux études de phase II.

³ « Faible intensité » = Symptômes qui ne nuisent pas aux activités quotidiennes du patient.

⁴ « Intensité modérée » = Symptômes qui peuvent nuire aux activités quotidiennes du patient.

⁵ « Intensité grave » = Symptômes qui empêchent le patient d'effectuer ses activités quotidiennes habituelles.

L'analyse de données à long terme (durée médiane du traitement de 180 semaines, 102 semaines et 76 semaines pour les patients traités par les associations éfavirenz + zidovudine + lamivudine, éfavirenz + indinavir, et indinavir + zidovudine + lamivudine, respectivement) a montré que, après 24 semaines de traitement, l'incidence des nouveaux symptômes touchant le système nerveux, parmi les patients sous éfavirenz, a généralement été semblable à celle observée dans le groupe témoin.

Symptômes de nature psychiatrique

Des effets indésirables graves de nature psychiatrique ont été signalés chez des patients traités par l'éfavirenz. Lors d'études contrôlées, la fréquence de graves symptômes psychiatriques spécifiques chez les patients recevant de l'éfavirenz ou un traitement témoin a été, respectivement : dépression grave (2,4 %, 0,9 %), idées suicidaires (0,7 %, 0,3 %), tentatives de suicide (0,5 %, 0 %), comportement agressif (0,4 %, 0,5 %), réactions paranoïdes (0,4 %, 0,3 %) et réactions maniaques (0,2 %, 0,3 %) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**; Troubles psychiatriques). D'autres symptômes de nature psychiatrique observés à une fréquence > 2 % chez des patients recevant de l'éfavirenz ou un traitement témoin lors des études cliniques contrôlées ont été, respectivement : dépression (19 %, 16 %), anxiété (13 %, 9 %) et nervosité (7 %, 2 %).

Éruption cutanée

Les éruptions cutanées sont généralement des éruptions maculopapuleuses légères à modérées qui surviennent au cours des deux premières semaines du traitement par l'éfavirenz. Chez la plupart des patients, l'éruption cutanée disparaît en moins d'un mois malgré la poursuite du traitement. On peut reprendre le traitement par l'éfavirenz après une interruption dictée par une éruption cutanée de grades 1 ou 2. On devrait toutefois cesser l'administration d'éfavirenz chez les patients présentant une éruption cutanée grave, associée à la formation de cloques, à une desquamation, à une atteinte des muqueuses ou à de la fièvre. Le tableau 3 présente la fréquence des éruptions cutanées en fonction du grade du National Cancer Institute (NCI) ainsi que les taux d'abandon en raison d'une éruption cutanée.

Tableau 3
Pourcentage de patients présentant une éruption cutanée consécutive au traitement^{1,2}

Pourcentage de patients présentant une :	Description du grade de l'éruption cutanée ³	Éfavirenz 600 mg par jour Adultes (N = 1 008) %	Éfavirenz Enfants (N = 57) %	Groupes témoins Adultes (N = 635) %
Éruption cutanée de grade 1	Érythème, prurit	10,7	8,8	9,8
Éruption cutanée de grade 2	Éruptions maculopapuleuses diffuses, desquamation sèche	14,7	31,6	7,4
Éruption cutanée de	Vésiculation, desquamation humide,	0,8	1,8	0,3

Pourcentage de patients présentant une :	Description du grade de l'éruption cutanée ³	Éfavirenz 600 mg par jour Adultes (N = 1 008) %	Éfavirenz Enfants (N = 57) %	Groupes témoins Adultes (N = 635) %
grade 3	ulcération			
Éruption cutanée de grade 4	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, nécrose nécessitant une chirurgie, dermatite exfoliatrice	0,1	3,5	0
Éruption cutanée, tous grades confondus	—	26,3	45,6	17,5
Abandon du traitement en raison d'une éruption cutanée	—	1,7	8,8	0,3

¹ Comprend les cas signalés sans égard à leur cause.

² Données provenant des études 006, 020, et de deux études de phase II.

³ Système de classification du NCI (National Cancer Institute).

Comme le montre le tableau 3, l'éruption cutanée est plus courante chez les enfants et est, le plus souvent, d'un grade plus élevé (c.-à-d. plus grave) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**; Peau).

L'expérience relative à l'administration d'éfavirenz à des patients ayant abandonné un traitement par d'autres antirétroviraux de la classe des INNTI est limitée. Dix-neuf patients qui ont abandonné leur traitement par la névirapine en raison d'une éruption cutanée ont été traités par l'éfavirenz. Neuf de ces patients ont présenté une éruption cutanée d'intensité légère à modérée au cours du traitement par l'éfavirenz et deux patients ont dû interrompre le traitement pour la même raison.

Certaines des réactions indésirables, d'intensité modérée à grave, signalées chez ≥ 2 % des patients traités par l'éfavirenz, lors de trois études cliniques contrôlées, sont présentées au tableau 4.

Tableau 4
Certaines des réactions indésirables consécutives au traitement¹, d'intensité modérée à grave, signalées chez ≥ 2% des patients dans le cadre des études DMP 266-006, ACTG 364 et DMP 266-020

Réactions indésirables	Étude DMP 266-006 Patients n'ayant jamais pris de 3TC, d'INNTI ni d'inhibiteurs de la protéase			Étude ACTG 364 Patients ayant déjà pris un INTI, mais jamais d'INNTI ni d'inhibiteurs de la protéase			Étude DMP 266-020 Patients ayant déjà pris un INTI, mais jamais d'INNTI ni d'inhibiteurs de la protéase	
	Éfavirenz ² + ZDV/3TC (N = 412) 180 semaines ³	Efavirenz ² + indinavir (N = 415) 102 semaines ³	Indinavir + ZDV/3TC (N = 401) 76 semaines ³	Efavirenz ² + nelfinavir + INTI (N = 64)	Efavirenz ² + INTI (N = 65)	Nelfinavir + INTI (N = 66)	Efavirenz ² + indinavir + INTI (N = 154)	Indinavir + INTI (N = 168)
	%	%	%	%	%	%	%	%
Organisme entier								
Fatigue	8	5	9	0	2	3	5	1
Douleur	1	2	8	13	6	17	4	3
Système nerveux central et périphérique								
Étourdissements	9	9	2	2	6	6	7	1
Céphalées	8	5	3	5	2	3	5	4
Appareil digestif								
Nausées	10	6	24	3	2	2	10	10
Vomissements	6	3	14	-	-	-	6	5
Diarrhée	3	5	6	14	3	9	11	3
Dyspepsie	4	4	6	0	0	2	3	1
Douleur abdominale	2	2	5	3	3	3	3	1
Troubles psychiatriques								
Troubles de la concentration	5	3	<1	0	0	0	3	1
Insomnie	7	7	2	0	0	2	3	1
Anxiété	2	4	<1	-	-	-	2	1
Rêves anormaux	3	1	0	-	-	-	2	1
Somnolence	2	2	<1	0	0	0	2	2
Dépression	5	4	<1	3	0	5	2	0
Anorexie	1	<1	<1	0	2	2	5	1
Nervosité	2	2	0	2	0	2	1	0
Peau et annexes								
Éruption cutanée	11	16	5	9	5	9	10	6
Prurit	<1	1	1	9	5	9	2	1

¹ Incluant les réactions indésirables dont le lien avec le médicament à l'étude est possible ou inconnu, signalées lors des études 006 et 020. Pour l'étude ACTG 364, inclusion de toutes les réactions indésirables, qu'elles aient ou non un lien avec le médicament étudié.

² Efavirenz administré à raison de 600 mg une fois par jour.

³ Durée médiane du traitement

- Non précisé.

ZDV = zidovudine, 3TC = lamivudine

La lipodystrophie (toute gravité confondue, sans égard au lien avec le médicament à l'étude) a été signalée chez 3 %, 4 % et 5 % des patients traités par les associations éfavirenz + zidovudine + lamivudine, éfavirenz + indinavir et indinavir + zidovudine + lamivudine, respectivement. La fréquence des autres réactions indésirables non mentionnées pouvant être associées à la lipodystrophie (obésité abdominale, augmentation du volume des seins, cachexie, gynécomastie,

lipidose, lipome et obésité) s'est située entre < 1 % et 3 % et a été similaire à celle notée dans les autres groupes de traitement.

Les réactions indésirables cliniques observées chez ≥ 10 % des 57 enfants (âgés de 3 à 16 ans) auxquels on a administré de l'éfavirenz sous forme de capsules, du nelfinavir et au moins un INTI ont été les suivantes : éruption cutanée (46 %), diarrhée/selles molles (39 %), fièvre (21 %), toux (16 %), étourdissements/sensation de tête légère/évanouissements (16 %), douleur continue/douleur intense/gêne (14 %), nausées/vomissements (12 %) et céphalées (11 %). L'incidence des symptômes touchant le système nerveux a été de 18 % (10 sur 57). Un patient a présenté une éruption cutanée de grade 3, deux patients, une éruption cutanée de grade 4, et cinq patients (9 %) ont abandonné le traitement en raison d'une éruption cutanée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**; Populations particulières, Enfants).

Les réactions cliniques indésirables d'intensité modérée à grave, ayant un lien possible ou inconnu avec le traitement, observées chez moins de 2 % des patients traités par l'éfavirenz au cours de toutes les études de phase II et III, ainsi que les réactions signalées dans le cadre du programme nord-américain d'accessibilité étendue et après la commercialisation de l'éfavirenz sont présentées ci-dessous, selon l'appareil ou le système de l'organisme :

Organisme entier : intolérance à l'alcool, réactions allergiques, asthénie, fièvre, bouffées vasomotrices, symptômes pseudo-grippaux, malaises, douleurs, œdème périphérique, syncope, dérèglement de la température corporelle, douleur au flanc, réactions d'hypersensibilité. Répartition anormale/accumulation de tissus adipeux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**; **Systèmes endocrinien et métabolique**)

Appareil cardiovasculaire : arythmies, bouffées vasomotrices, palpitations, tachycardie, thrombophlébite, hypertension, insuffisance cardiaque congestive, douleur thoracique

Systèmes nerveux central et périphérique : ataxie, confusion, convulsions, troubles de la coordination, migraine, névralgie, paresthésie, hypoesthésie, neuropathie périphérique, trouble de l'élocution, stupeur, tremblements, parésie neuromusculaire, réactions paranoïdes

Appareil gastro-intestinal : sécheresse buccale, pancréatite, constipation, malabsorption

Foie et appareil biliaire : augmentation des taux d'enzymes hépatiques (y compris l'ALT, l'AST et la GGT), hépatite, jaunisse, hépatomégalie (voir **Réactions indésirables au médicament signalées après la commercialisation du produit**)

Métabolisme et nutrition : hypercholestérolémie, hypertriglycémie

Diverses : thrombocytopénie, protéinurie, anémie, pancytopenie, sudation accrue

Appareil locomoteur : arthralgie, myalgie, myopathie, contraction musculaire involontaire, faiblesse musculaire, polyarthrite

Troubles psychiatriques : comportement agressif, pensées anormales, aggravation de la dépression, agitation, illusion sensorielle, amnésie, anxiété, apathie, dépersonnalisation, labilité émotionnelle, euphorie, hallucinations, réactions maniaques, psychose, névrose, paranoïa, suicide, catatonie.

Appareil respiratoire : asthme, apnée, dyspnée

Peau et annexes : acné, alopecie, eczéma, folliculite, desquamation, urticaire, érythème noueux, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, verrue vulgaire, onychopathie, troubles cutanés, réactions de photosensibilité

Organes sensoriels : troubles de la vue, diplopie, glaucome, iritis, parosmie, dysgueusie, acouphènes

Appareil urinaire : polyurie

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Le tableau 5 fait état des anomalies des résultats des épreuves de laboratoire, importantes sur le plan clinique, observées au cours des études 006 et ACTG 364.

Tableau 5
Les anomalies de laboratoire sélectionnées de grades 3 ou 4 signalées chez ≥ 2 % des patients traités par l'éfavirenz, dans le cadre des études 006 et ACTG 364

		Étude 006 Patients n'ayant jamais pris de 3TC, d'INNTI ni d'inhibiteur de la protéase			Étude ACTG 364 Patients ayant déjà pris un INTI, mais jamais d'INNTI ni d'inhibiteur de la protéase		
Variable	Limite	Éfavirenz ^a + ZDV/3TC (n=412) 180 semaines ^b	Efavirenz ^a + Indinavir (n=415) 102 semaines ^b	Indinavir + ZDV/3TC (n=401) 76 semaines ^b	Efavirenz ^a + nelfinavir + INTI (n=64) 71,1 semaines ^b	Efavirenz ^a + INTI (n=65) 70,9 semaines ^b	Nelfinavir + INTI (n=66) 62,7 semaines ^b
Chimie							
ALT	>5 x LSN	5%	8%	5%	2%	6%	3%
AST	>5 x LSN	5%	6%	5%	6%	8%	8%
GGT ^c	>5 x LSN	8%	7%	3%	5%	0	5%
Amylase	>2 x LSN	4%	4%	1%	0	6%	2%
Glucose	>250 mg/dL	3%	3%	3%	5%	2%	3%
Triglycérides ^d	≥ 751 mg/dL	9%	6%	6%	11%	8%	17%

		Étude 006			Étude ACTG 364		
		Patients n'ayant jamais pris de 3TC, d'INNTI ni d'inhibiteur de la protéase			Patients ayant déjà pris un INTI, mais jamais d'INNTI ni d'inhibiteur de la protéase		
Variable	Limite	Éfavirenz ^a + ZDV/3TC (n=412) 180 semaines ^b	Efavirenz ^a + Indinavir (n=415) 102 semaines ^b	Indinavir + ZDV/3TC (n=401) 76 semaines ^b	Efavirenz ^a + nelfinavir + INTI (n=64) 71,1 semaines ^b	Efavirenz ^a + INTI (n=65) 70,9 semaines ^b	Nelfinavir + INTI (n=66) 62,7 semaines ^b
Hématologie							
Neutrophiles	<750/mm ³	10%	3%	5%	2%	3%	2%

^a Éfavirenz administré à raison de 600 mg une fois par jour.

^b Durée médiane du traitement.

^c Élévations isolées de GGT chez les patients recevant de l'éfavirenz qui peuvent refléter une induction enzymatique non reliée à une toxicité hépatique.

^d Non à jeun.

ZDV = zidovudine, 3TC = lamivudine, LSN = limite supérieure de la normale, ALT = alanine aminotransférase, AST = aspartate aminotransférase, GGT = gamma-glutamyltransférase.

Enzymes hépatiques : Il faut surveiller la fonction hépatique chez les patients avec des antécédents d'hépatite B et/ou C (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Les données à long terme issues de l'étude 006 indiquent que 137 patients dont le schéma thérapeutique contenait de l'éfavirenz (traitement d'une durée médiane de 68 semaines) et 84 patients ayant reçu le traitement témoin (traitement d'une durée médiane de 56 semaines) étaient séropositifs lors du test de dépistage de l'hépatite B (résultat positif au test de détection de l'antigène de surface) et/ou de l'hépatite C (résultat positif au test de détection de l'anticorps de l'hépatite C). Chez ces patients co-infectés, on a observé des concentrations d'AST plus de cinq fois supérieures à la limite supérieure de la normale chez 13 % des patients recevant un traitement comprenant l'éfavirenz et chez 7 % de ceux recevant le traitement témoin, et des concentrations d'ALT plus de cinq fois supérieures à la limite supérieure de la normale chez 20 % des patients recevant un traitement contenant l'éfavirenz et chez 7 % de ceux recevant le traitement témoin. Parmi ces mêmes patients, 3 % de ceux dont le traitement incluait de l'éfavirenz et 2 % de ceux recevant le traitement témoin ont abandonné l'étude en raison de problèmes hépatiques ou biliaires.

Lipides : On a noté une augmentation de 10 à 20 % du taux de cholestérol total chez certains des volontaires séronégatifs ayant reçu de l'éfavirenz. Chez des patients recevant le traitement d'association éfavirenz + ZDV + 3TC, des augmentations postprandiales des taux de cholestérol total et de C-HDL de près de 20 et de 25 %, respectivement, ont été observées. Chez des patients traités par l'association éfavirenz + IDV, des élévations postprandiales des taux de cholestérol total et de C-HDL d'environ 40 et 35 %, respectivement, ont été observées. On a signalé des taux postprandiaux de cholestérol total $\geq 6,2$ mmol/L et $\geq 7,8$ mmol/L, chez 34 % et 9 %, respectivement, des patients sous éfavirenz + ZDV + 3TC, chez 54 % et 20 %, respectivement, des patients sous éfavirenz + indinavir et chez 28 % et 4 %, respectivement, des patients sous indinavir + ZDV + 3TC. Les effets de l'éfavirenz sur les taux de triglycérides et de C-LDL n'ont

pas été bien définis, car les échantillons ont été prélevés chez des patients qui n'étaient pas à jeun. La signification clinique de ces résultats est inconnue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Amylasémie : Une élévation asymptomatique de l'amylasémie représentant plus de 1,5 fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 10 % des patients traités par l'éfavirenz et chez 6 % des patients des groupes témoins. La signification clinique des élévations asymptomatiques de l'amylasémie est inconnue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système hépatique, biliaire ou pancréatique**).

Réactions indésirables au médicament signalées après la commercialisation du produit

Des effets indésirables additionnels ont été signalés après la commercialisation de l'éfavirenz, soit la névrose, la gynécomastie, la rhabdomyolyse, des taux accrus de créatine-kinase, la vision trouble, la dermatite photoallergique, le syndrome de reconstitution inflammatoire immunitaire, les troubles de la coordination cérébelleuse et de l'équilibre et le vertige

Des cas d'insuffisance hépatique ont été signalés après la commercialisation, y compris chez des patients qui ne présentaient pas de maladie hépatique préexistante ou d'autres facteurs de risque identifiables. Certains cas étaient caractérisés par une progression fulminante, évoluant parfois vers la nécessité d'une greffe ou la mort.

On a également signalé des cas additionnels de pancréatite après la commercialisation. Veuillez consulter **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système hépatique, biliaire ou pancréatique**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

On a montré, *in vivo*, que l'éfavirenz induit l'isoenzymes CYP3A4 et CYP2B6. Par conséquent, la concentration plasmatique des autres médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 ou CYP2B6 peut diminuer s'ils sont administrés en concomitance avec l'éfavirenz. Les études *in vitro* ont montré que l'éfavirenz inhibe les isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 aux concentrations que l'on observe dans le plasma. L'administration concomitante d'éfavirenz et de médicaments métabolisés principalement par ces isoenzymes peut donc modifier les concentrations plasmatiques de ces médicaments. Par conséquent, il peut être nécessaire d'adapter la posologie de ces médicaments.

Interactions médicament-médicament

On s'attendrait à ce que les médicaments qui induisent l'activité du CYP3A4 (p. ex. : phénobarbital, rifampine, rifabutine) augmentent la clearance de l'éfavirenz, abaissant ainsi sa concentration plasmatique. Les tableaux 1, 6 et 7 résument les interactions entre l'éfavirenz et d'autres médicaments. (Voir aussi **PHARMACOCINÉTIQUE; Interactions médicament-médicament et CONTRE-INDICATIONS**.)

Il y a peu de données sur le risque potentiel d'une interaction pharmacodynamique entre L'éfavirenz et les médicaments qui allongent l'intervalle QTc. Des cas d'allongement de l'intervalle QTc ont été observés chez des patients qui recevaient de l'éfavirenz (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Il faut envisager des traitements alternatifs à l'éfavirenz chez les patients qui reçoivent en concomitance un médicament associé à un risque connu de torsade de pointes.

La liste des médicaments de ces tableaux a été établie d'après des études ou des rapports de cas d'interactions médicamenteuses ou d'après l'importance ou la gravité des interactions prévues.

Tableau 6

Interactions médicamenteuses établies^a		
Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
<i>Agents antirétroviraux</i>		
Inhibiteur de la protéase : Atazanavir	↓ atazanavir ^a	L'éfavirenz diminue l'exposition à l'atazanavir (voir le tableau 9, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Interactions médicament-médicament). Pour patients n'ayant jamais subi de traitement : Si l'atazanavir est administré en concomitance avec l'éfavirenz, il est recommandé d'administrer 400 mg d'atazanavir et 100 mg de ritonavir une fois par jour, en une seule prise, avec des aliments. L'éfavirenz doit être administré à jeun, de préférence au coucher. Pour patients ayant déjà subi un traitement : Ne pas administrer d'atazanavir en concomitance avec l'éfavirenz chez les patients ayant déjà subi un traitement, en raison de l'exposition réduite à l'atazanavir.
Inhibiteur de la protéase : Fosamprénavir calcique	↓ amprénavir	Pour administrer le fosamprénavir et le ritonavir en association, on doit consulter les renseignements d'ordonnance complets sur le fosamprénavir calcique.
Inhibiteur de la protéase : Indinavir	↓ indinavir ^a	La dose optimale d'indinavir, lorsqu'il est administré en association avec l'éfavirenz, est inconnue. L'augmentation de la dose d'indinavir jusqu'à 1000 mg toutes les 8 heures ne compense pas l'augmentation du métabolisme de l'indinavir, induite par l'éfavirenz. Lorsque l'indinavir a été administré à une dose élevée (1000 mg, toutes les 8 heures) en association avec l'éfavirenz (600 mg, une fois par jour), on a observé une diminution de l'ASC et de la C _{min} de l'indinavir de 33 à 46 % et de 39 à 57 %, en moyenne, respectivement, comparativement à l'administration de l'indinavir en monothérapie (800 mg, toutes les 8 heures).
Inhibiteur de la protéase : Lopinavir/ritonavir	↓ lopinavir ^a	Dans le cas du lopinavir/ritonavir en capsules ou en solution orale, on recommande d'augmenter la dose à 533/133 mg (4 capsules ou 6,5 mL) administrée

Interactions médicamenteuses établies ^a		
Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
		<p>deux fois par jour avec des aliments lorsqu'ils sont utilisés en association avec l'éfavirenz et qu'on soupçonne une sensibilité réduite au lopinavir sur le plan clinique (selon les antécédents thérapeutiques ou les résultats des épreuves de laboratoire).</p> <p>Les comprimés de lopinavir/ritonavir ne devraient pas être administrés une fois par jour en association avec l'éfavirenz.</p> <p>Chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, les comprimés de lopinavir/ritonavir peuvent être administrés deux fois par jour en association avec l'éfavirenz sans adaptation posologique. Une augmentation de la dose de lopinavir/ritonavir en comprimés à 600/150 mg (3 comprimés), deux fois par jour, peut être envisagée lorsque ces agents sont utilisés en association avec l'éfavirenz chez les patients ayant déjà été traités chez qui l'on soupçonne une sensibilité réduite au lopinavir sur le plan clinique (selon les antécédents thérapeutiques ou les résultats des épreuves de laboratoire).</p>
Antagoniste du corécepteur CCR5 : Maraviroc	↓ maraviroc ^a	Consulter les renseignements d'ordonnance complets sur le maraviroc pour connaître les recommandations relatives à l'administration de ce médicament avec l'éfavirenz.
Inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase du virus de l'immunodéficience humaine : Raltégravir	↓ raltégravir ^a	L'éfavirenz n'a pas eu d'effet important du point de vue clinique sur la pharmacocinétique du raltégravir.
Inhibiteur de la protéase : Ritonavir	↑ ritonavir ^a ↑ efavirenz ^a	L'administration concomitante de 500 mg de ritonavir, toutes les 12 heures et de 600 mg d'éfavirenz, une fois par jour, a été associée à une fréquence accrue d'effets cliniques indésirables (par ex., étourdissements, nausées, paresthésie) et d'anomalies des résultats des épreuves de laboratoire (élévation des enzymes hépatiques). Il est recommandé de surveiller les enzymes hépatiques lorsque l'éfavirenz est utilisé en association avec le ritonavir.
Inhibiteur de la protéase : Saquinavir	↓ saquinavir ^a	Il ne devrait pas être utilisé comme seul inhibiteur de la protéase en association avec l'éfavirenz.
<i>Agents antiviraux contre l'hépatite C</i>		
Inhibiteur de la polymérase NS5B/inhibiteur de NS5A : Sofosbuvir/Velpatasvir	↔ sofosbuvir ↓ velpatasvir ↔ efavirenz	L'administration concomitante de sofosbuvir/velpatasvir et d'éfavirenz a entraîné une réduction (approximativement 50 %) de l'exposition de tout l'organisme au velpatasvir. Le mécanisme de l'effet sur le velpatasvir est l'induction du CYP3A et du CYP2B6 par l'éfavirenz. Consulter

Interactions médicamenteuses établies ^a		
Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
		les renseignements thérapeutiques sur le sofosbuvir/velpatasvir pour plus d'information.
Velpatasvir/ Sofosbuvir/ Voxilaprèvir	↓ velpatasvir ↓ voxilaprèvir	L'administration concomitante de velpatasvir / sofosbuvir / voxilaprèvir et d'èfavirenz n'est pas recommandée, car elle peut diminuer les concentrations de velpatasvir et de voxilaprèvir. Consulter les renseignements thérapeutiques sur le velpatasvir / sofosbuvir / voxilaprèvir pour plus d'information.
Elbasvir/ grazoprèvir	↓ elbasvir ↓ grazoprèvir ↔ èfavirenz	L'administration concomitante d'èfavirenz et d'elbasvir/grazoprèvir est contre-indiquée, car elle peut entraîner une perte de la réponse virologique à l'elbasvir/grazoprèvir. Cette perte est due à des diminutions significatives des concentrations plasmatiques d'elbasvir et de grazoprèvir causées par l'induction du CYP3A4. Consulter les renseignements thérapeutiques sur l'elbasvir / le grazoprèvir pour plus d'information.
<i>Autres agents</i>		
Anticonvulsivant : Carbamazèpine	↓ carbamazèpine ^a ↓ èfavirenz ^a	Diminution des concentrations plasmatiques de carbamazèpine et d'èfavirenz. On doit surveiller les concentrations plasmatiques de carbamazèpine à intervalles réguliers. Il n'existe pas suffisamment de données pour faire des recommandations posologiques. On devrait envisager l'usage d'un anticonvulsivant comme traitement de rechange.
Antidépresseur : Bupropion	↓ bupropion ^a	On croit que l'effet de l'èfavirenz sur la concentration de bupropion résulte d'une induction du métabolisme du bupropion. L'ajustement de la dose de bupropion doit être fondé sur la réponse clinique, mais il ne faut pas dépasser la dose maximale recommandée de bupropion. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose d'èfavirenz.
Sertraline	↓ sertraline ^a	Ètant donné que l'èfavirenz réduit les concentrations de la sertraline, il peut s'avérer nécessaire d'adapter de nouveau la dose de sertraline afin d'obtenir l'effet clinique souhaité. Lors d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses, menée chez des sujets en bonne santé, on a noté une fréquence accrue de modifications de la concentration chez ceux recevant en concomitance la sertraline et l'èfavirenz.
Antifongique : Itraconazole	↓ itraconazole ^a ↓ hydroxyitraconazole ^a	Ètant donné qu'on ne peut faire de recommandation posologique pour l'itraconazole, on devrait envisager l'usage d'un autre antifongique comme traitement de rechange.
Antifongique : Posaconazole	↓ posaconazole ^a	Èviter l'utilisation concomitante de posaconazole et d'èfavirenz, sauf si les avantages pour le patient l'emportent sur les risques.

Interactions médicamenteuses établies ^a		
Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
Antifongique : Voriconazole	↓ voriconazole ^a ↑ éfavirenz ^a	On ne devrait pas administrer en concomitance des doses standards de voriconazole et d'éfavirenz. Lorsque le voriconazole est administré en association avec l'éfavirenz, la dose d'entretien du voriconazole devrait être augmentée à 400 mg, toutes les 12 heures, et la dose d'éfavirenz sous forme de capsules devrait être réduite à 300 mg, une fois par jour. Les comprimés d'éfavirenz ne devraient pas être scindés.
Anti-infectieux : Clarithromycine	↓ clarithromycine ^a ↑ métabolite 14-OH ^a	Il faut envisager des traitements alternatifs aux antibiotiques de la famille des macrolides en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT. Réduction des concentrations plasmatiques par l'éfavirenz; signification clinique inconnue. Chez des volontaires non infectés, 46 % ont manifesté une éruption cutanée au cours du traitement par l'éfavirenz et la clarithromycine. Aucune adaptation posologique d'éfavirenz n'est recommandée lorsqu'on l'administre en association avec la clarithromycine. On devrait considérer la substitution de la clarithromycine par l'azithromycine, par exemple (voir la section portant sur les « Autres médicaments », ci-dessous au tableau 7). On n'a pas étudié l'administration concomitante d'éfavirenz et de tous les macrolides.
Antipaludiques : Artéméther/ luméfantrine ^b	↓ artéméther ^a ↓ dihydroartémisinine ^a ↓ luméfantrine ^a	Il faut envisager des traitements alternatifs à l'association artéméther/luméfantrine en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT. L'administration d'éfavirenz en concomitance avec l'association artéméther/luméfantrine a entraîné une diminution de l'exposition à l'artéméther, à la dihydroartémisinine (métabolite actif de l'artéméther) et à la luméfantrine. On n'a pas observé d'effet significatif sur l'exposition à l'éfavirenz. Comme la diminution des concentrations d'artéméther, de dihydroartémisinine ou de luméfantrine peut provoquer une réduction de l'efficacité antipaludique, la prudence est de mise lorsque d'éfavirenz est administré en concomitance avec des comprimés d'artéméther/de luméfantrine.
Antipaludiques : Atovaquone Proguanil	↓ atovaquone ↓ proguanil	L'administration concomitante d'éfavirenz avec l'atovaquone/le proguanil a entraîné une diminution de l'exposition à l'atovaquone et au proguanil. Comme la diminution des concentrations d'atovaquone et de proguanil peut provoquer une réduction de l'efficacité antipaludique, l'administration concomitante doit être évitée dans la mesure du possible.
Antimycobactérien : Rifabutine	↓ rifabutine ^a	On devrait considérer une augmentation de 50 % de la dose quotidienne de rifabutine. Dans les cas où la

Interactions médicamenteuses établies ^a		
Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
		rifabutine est administrée 2 ou 3 fois par semaine, il faudrait songer à doubler la dose de rifabutine.
Antimycobactérien : Rifampine	↓éfavirenz ^a	La rifampicine peut diminuer la concentration sérique d'éfavirenz. Lorsque l'éfavirenz est administré en concomitance avec la rifampicine à des patients adultes pesant 50 kg ou plus, on recommande d'augmenter la dose d'éfavirenz à 800 mg, une fois par jour.
Inhibiteur calcique : Diltiazem	↓diltiazem ^a ↓ désacétyl diltiazem ^a ↓ N-monodesméthyl diltiazem ^a	Les concentrations de diltiazem diminuent de façon marquée lors de l'administration concomitante d'éfavirenz. Les concentrations d'éfavirenz augmentent de façon moindre (voir les tableaux 9 et 10). L'état des patients devrait être suivi de près pour déceler une baisse possible des effets du diltiazem et une fréquence accrue des réactions indésirables et des anomalies des épreuves de laboratoire associées à l'éfavirenz. Consulter les renseignements d'ordonnance du diltiazem pour déterminer les adaptations posologiques appropriées.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : Atorvastatine Pravastatine Simvastatine	↓ atorvastatine ^a ↓ pravastatine ^a ↓ simvastatine ^a	Les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et de la pravastatine ont diminué. Il faut lire les renseignements d'ordonnance complets sur l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase afin de pouvoir établir une posologie personnalisée. On a observé une baisse marquée des concentrations plasmatiques de la simvastatine administrée en concomitance avec l'éfavirenz (voir Tableau 9). On devrait envisager l'administration d'autres statines.
Analgésique narcotique : Méthadone	↓ méthadone ^a	L'administration concomitante chez des patients infectés par le VIH ayant des antécédents d'usage de drogues injectables a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques de la méthadone et des signes de sevrage aux opiacés. On devrait suivre l'état des patients pour déceler tout signe de sevrage et pour majorer la dose de méthadone, selon les besoins, afin d'atténuer les symptômes de sevrage.
Contraceptif hormonal : Oral : Éthinylœstradiol/ norgestimate Implant : Étonogestrel	↓ des métabolites actifs du norgestimate ^a ↓ étonogestrel	La patiente doit utiliser une méthode de contraception fiable de type barrière en plus de prendre un contraceptif hormonal. L'éfavirenz n'a pas eu d'effet sur les concentrations d'éthinylœstradiol, mais a cependant entraîné une réduction importante des concentrations de progestatifs (norelgestromine et lévonorgestrel). La signification clinique de ces effets est inconnue. L'éthinylœstradiol et le norgestimate n'ont pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques d'éfavirenz. On peut s'attendre à une diminution des concentrations plasmatiques d'étonogestrel

Interactions médicamenteuses établies ^a		
Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
		(induction du CYP3A4). Après la commercialisation, on a signalé cas d'échec de la méthode contraceptive à base d'étonogestrel chez des patientes traitées par l'éfavirenz.

^a Pour l'importance des interactions, voir les tableaux 9 et 10.

^b Non commercialisé au Canada.

Tableau 7

Autres interactions pouvant être significatives sur le plan clinique entre un médicament et l'éfavirenz ^a	
Anticoagulants : Warfarine Acénocoumarol	L'éfavirenz peut entraîner une élévation ou une baisse des concentrations plasmatiques et des effets. On recommande de surveiller le RNI.
Anticonvulsivants : Phénytoïne Phénobarbital	Risque de réduction des concentrations plasmatiques d'anticonvulsivant et/ou d'éfavirenz; on devrait surveiller à intervalles réguliers les concentrations plasmatiques de l'anticonvulsivant (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Antifongiques : Kétoconazole	Voir CONTRE-INDICATIONS pour les autres antifongiques. Aucune étude n'a été menée sur les interactions médicamenteuses entre l'éfavirenz et le kétoconazole. L'éfavirenz peut diminuer les concentrations plasmatiques du kétoconazole.
Inhibiteurs de la protéase anti-VIH : Association de saquinavir et de ritonavir	Il n'existe aucune donnée pharmacocinétique (voir tableau 6).
Inhibiteurs calciques : Féلودipine, nifédipine, vérapamil	Il n'existe aucune donnée sur le risque d'interactions entre l'éfavirenz et les inhibiteurs calciques qui sont des substrats de l'enzyme CYP3A4, sauf en ce qui concerne le diltiazem (voir le Tableau 6). Il y a risque de baisse des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur calcique. Les adaptations posologiques devraient être fondées sur la réponse clinique (consulter les renseignements d'ordonnance de l'inhibiteur calcique administré).
Immunosuppresseurs : Cyclosporine, tacrolimus, sirolimus	Lorsqu'on administre un immunosuppresseur métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 en concomitance avec l'éfavirenz, on peut s'attendre à une diminution des concentrations plasmatiques de l'immunosuppresseur en raison de l'induction du CYP3A4. Un ajustement de la dose de l'immunosuppresseur peut alors être nécessaire. Il est recommandé de surveiller étroitement les concentrations de l'immunosuppresseur pendant au moins deux semaines (jusqu'à ce que les concentrations soient stables) après l'instauration ou l'arrêt du traitement par l'éfavirenz.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Aucune étude n'a été menée avec d'autres INNTI.

^a Ce tableau n'est pas exhaustif.

Autres médicaments : Selon les résultats des études portant sur les interactions médicamenteuses, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie d'éfavirenz ou des médicaments suivants administrés en concomitance : antiacides à base d'hydroxyde d'aluminium ou de magnésium, azithromycine, cétirizine, famotidine, fluconazole, lamivudine, nelfinavir, paroxétine, zidovudine et fumarate de ténofovir disoproxil (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Pharmacocinétique**, tableaux 9 et 10).

On ne recommande pas d'adapter la posologie du lorazépam lorsqu'il est administré en concomitance avec l'éfavirenz.

On n'a mené aucune étude portant particulièrement sur les interactions médicamenteuses de l'éfavirenz et des INTI, mises à part celles portant sur la lamivudine et la zidovudine. On ne s'attend pas à observer des interactions significatives sur le plan clinique, car les INTI sont métabolisés par une voie différente de celle de l'éfavirenz. Il est donc peu probable qu'ils entrent en compétition pour ce qui est des enzymes métaboliques ni qu'ils empruntent les mêmes voies d'élimination.

Interactions médicament-aliment

La prise d'aliments augmente les concentrations d'éfavirenz pouvant ainsi accroître la fréquence des réactions indésirables. Il est donc recommandé aux patients de prendre Mylan-Efavirenz à jeun (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Posologie recommandée et adaptation posologique** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Pharmacocinétique, Effet des aliments sur l'absorption par voie orale**).

Interactions médicament-médicament à base de plantes médicinales

Millepertuis : L'usage concomitant de millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou de produits à base de millepertuis et d'éfavirenz n'est pas contre-indiqué. On peut s'attendre à ce que l'administration concomitante d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), y compris l'éfavirenz, et du millepertuis abaisse de façon substantielle les concentrations des INNTI. Cette baisse peut entraîner des concentrations sous-optimales d'éfavirenz et ainsi altérer la réponse virologique et causer une résistance à l'éfavirenz ou aux agents de la classe des INNTI.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Interactions avec les tests pour cannabinoïdes : L'éfavirenz ne se lie pas aux récepteurs des cannabinoïdes. On a signalé des résultats faussement positifs lors de certains tests de dépistage urinaire des cannabinoïdes réalisés chez des volontaires séronégatifs et séropositifs pour le VIH recevant de l'éfavirenz. Il est recommandé de confirmer les résultats positifs des tests de dépistage des cannabinoïdes au moyen de méthodes plus spécifiques comme la chromatographie en phase gazeuse et la spectrométrie de masse.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Mylan-Efavirenz doit être administré en association avec d'autres agents antirétroviraux.

Posologie recommandée et adaptation posologique

Adultes

La dose recommandée d'éfavirenz, sous forme de comprimés, en association avec d'autres agents antirétroviraux, est de 600 mg, une fois par jour, par voie orale. Il est recommandé aux

patients de prendre Mylan-Efavirenz à jeun, de préférence au coucher. Les concentrations accrues d'efavirenz, observées lorsqu'il est pris avec des aliments, peuvent accroître la fréquence des réactions indésirables (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Effet des aliments sur l'absorption par voie orale**). Prendre le médicament au coucher peut rendre les symptômes touchant le système nerveux plus tolérables (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Neurologique et RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Enfants et adolescents

On recommande de prendre l'efavirenz à jeun, de préférence au coucher. Les doses recommandées d'efavirenz, administré en association avec d'autres agents antirétroviraux, chez les patients âgés de 3 à 17 ans sont présentées au tableau 8. Il n'existe pas assez de données pour recommander une dose chez des enfants âgés de moins de trois ans ou dont le poids est inférieur à 13 kg. Les comprimés Mylan-Efavirenz ne conviennent pas aux enfants pesant moins de 40 kg. Chez les enfants de 40 kg ou plus, la dose recommandée de Mylan-Efavirenz est de 600 mg, une fois par jour.

Tableau 8
Dose à administrer une fois par jour aux enfants

Poids corporel		Dose d'efavirenz (mg)
kg	lb	
≥40	≥88	600

Ces données se fondent sur une seule étude, l'étude ACTG 382. Les patients ont reçu de l'efavirenz en association avec le nelfinavir et des INTI.

Il peut être nécessaire d'effectuer des adaptations posologiques additionnelles si d'autres produits sont utilisés en concomitance. (Voir **Pharmacocinétique : Interactions médicament-médicament et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.)

Insuffisance rénale

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**; Populations particulières, Insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Mylan-Efavirenz n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh) car les données sont insuffisantes pour déterminer si une adaptation posologique est nécessaire. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre Mylan-Efavirenz chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère étant donné que l'efavirenz subit un métabolisme important par le cytochrome P450 et que l'expérience clinique est limitée. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Populations particulières, Insuffisance Hépatique, Surveillance et épreuves de laboratoire, Enzymes hépatiques et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE; Pharmacocinétique; Populations Particulières**.

Dose oubliée

Si une dose de Mylan-Efavirenz est oubliée, les patients doivent prendre la dose dès que

possible et reprendre ensuite leur schéma habituel. Cependant, si une dose est sautée, le patient ne doit pas doubler la dose suivante.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un cas présumé de surdosage du médicament, veuillez communiquer immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

Le traitement du surdosage par Mylan-Efavirenz (éfavirenz) devrait inclure des mesures de soutien générales comprenant la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. L'administration de charbon activé, telle que le recommandent les lignes directrices de l'*American College of Emergency Physicians*, devrait faciliter l'élimination de la fraction non absorbée du médicament. Il n'existe pas d'antidote particulier en cas de surdosage par Mylan-Efavirenz. Étant donné que l'éfavirenz se lie fortement aux protéines, il est peu probable que la dialyse puisse extraire l'agent du sang de manière notable.

Certains patients qui ont accidentellement pris 600 mg, deux fois par jour, ont signalé une fréquence accrue des symptômes du système nerveux. Un patient a signalé des contractions musculaires involontaires, et un second a eu des vomissements après avoir pris le double de la dose recommandée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'éfavirenz est un inhibiteur sélectif non nucléosidique de la transcriptase inverse (TI) du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1). L'éfavirenz est principalement un inhibiteur non compétitif de la TI du VIH-1. La TI du VIH-2 et les polymérases cellulaires α , β , γ et δ de l'ADN humain ne sont pas inhibées par l'éfavirenz à des concentrations allant bien au-delà de celles que l'on atteint en clinique (voir VIROLOGIE).

Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque : L'effet de l'éfavirenz sur l'intervalle QTc a été évalué dans le cadre d'une étude clinique croisée, ouverte, avec et sans placebo, portant sur trois durées et trois traitements administrés selon une séquence unique invariable. Au total, 58 sujets sains présentant des polymorphismes du CYP2B6 y ont participé. À la suite de l'administration d'une dose quotidienne de 600 mg d'éfavirenz sur 14 jours, la C_{max} moyenne était 2,25 fois plus élevée chez les sujets présentant un génotype CYP2B6 *6/*6 que chez ceux qui présentaient un génotype CYP2B6 *1/*1. On a également observé une corrélation positive entre la concentration d'éfavirenz et l'allongement de l'intervalle QTc. Si l'on se base sur la relation entre la concentration du médicament et l'intervalle QTc, l'allongement moyen de l'intervalle QTc et la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % sont de 8,7 ms et de 11,3 ms respectivement chez les sujets présentant un génotype CYP2B6*6/*6 à la suite de l'administration d'une dose quotidienne de 600 mg sur 14 jours. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.)

Pharmacocinétique

Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales de l'éfavirenz ont été atteintes dans les 5 heures suivant l'administration par voie orale de doses uniques de 100 à 1 600 mg à des volontaires séronégatifs. On a observé une augmentation de la concentration maximale (C_{max}) et de l'aire sous la courbe (ASC) en fonction des doses allant jusqu'à 1 600 mg.

Chez des patients infectés par le VIH, la C_{max} , la concentration minimale (C_{min}) et l'ASC moyennes à l'état d'équilibre ont été proportionnelles à la dose.

Effet des aliments sur l'absorption par voie orale

Comprimés : L'administration d'une dose unique de 600 mg d'éfavirenz sous forme de comprimé avec un repas riche en matières grasses et en calories (environ 1 000 kcal, dont 500 à 600 kcal provenaient des matières grasses) a été associée à une augmentation de 28 % de l'ASC moyenne et de 79 % de la C_{max} moyenne de l'éfavirenz par rapport aux valeurs observées lorsque l'éfavirenz est pris à jeun. (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Posologie recommandée et adaptation posologique.)

Distribution

Chez l'humain, l'éfavirenz est fortement lié aux protéines plasmatiques (dans une proportion de 99,5 à 99,75 %, environ), en particulier à l'albumine. Chez des patients infectés par le VIH-1 (n = 9), la concentration d'éfavirenz dans le liquide céphalorachidien a été de 0,26 à 1,19 % de la concentration plasmatique correspondante (0,69 % en moyenne), soit environ 3 fois plus que la fraction d'éfavirenz non liée aux protéines (fraction libre) dans le plasma.

Métabolisme

Les études menées *in vivo* et *in vitro* ont montré que l'éfavirenz est métabolisé principalement par le cytochrome P450; il en résulte des métabolites hydroxylés qui sont métabolisés à leur tour en glucuronides. Ces métabolites sont presque inactifs contre le VIH-1.

On a démontré que l'éfavirenz induit les enzymes du cytochrome P450 et, par le fait même, l'induction de son propre métabolisme.

Élimination

L'éfavirenz a une longue demi-vie terminale de 52 à 76 heures après l'administration de doses uniques, et de 40 à 55 heures après l'administration de doses multiples. La proportion de médicament radiomarqué trouvée dans l'urine et dans les fèces a été de 14 à 34 % et de 16 à 61 %, respectivement. Le produit radiomarqué excrété dans l'urine l'a été presque entièrement sous forme de métabolites. L'éfavirenz a été lié à la majorité de la radioactivité totale mesurée dans les fèces (pour de plus amples renseignements, voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**; Pharmacocinétique).

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Dans une étude à dose multiple portant sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz (600 mg par jour), la C_{max} et l'ASC moyennes (\pm écart type) d'éfavirenz chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Classe A de Child-Pugh, $n = 6$) étaient de $20,3 \pm 15,5 \mu\text{M}$ et $351 \pm 336,9 \mu\text{M}\cdot\text{h}$, respectivement par rapport aux valeurs moyennes du groupe témoin ($n = 6$; $C_{max} = 28,4 \pm 27,35 \mu\text{M}$, $ASC = 506 \pm 581 \mu\text{M}\cdot\text{h}$). Les données étaient insuffisantes pour déterminer si l'insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh) affecte la pharmacocinétique de l'éfavirenz (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Interactions médicament-médicament

Les tableaux 9 et 10 présentent les interactions médicamenteuses entre l'éfavirenz et divers médicaments avec lesquels il a été administré en concomitance, ainsi que leurs paramètres pharmacocinétiques (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Tableau 9

Effet de l'éfavirenz sur les paramètres plasmatiques des médicaments administrés en concomitance (C_{max} , ASC et C_{min})

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Posologie	Posologie de l'éfavirenz	Médicament administré en concomitance (changement moyen en %)		
			C_{max}	ASC	C_{min}
<i>Agents antirétroviraux</i>					
Inhibiteur de la protéase :					
Atazanavir	400 mg par jour pendant 20 jours	600 mg, du 7 ^e au 20 ^e jour	↓ 59 %	↓ 74 %	↓ 93 %
Atazanavir/ritonavir	400 mg par jour, du 1 ^{er} au 6 ^e jour, puis 300 mg par jour, du 7 ^e au 20 ^e jour, en association avec 100 mg de ritonavir par jour, et un repas léger	600 mg par jour, 2 heures après la prise d'atazanavir et de ritonavir, du 7 ^e au 20 ^e jour	↓ 14 % ^a	↑ 39 % ^a	↑ 48 % ^a
	300 mg 1 f.p.j./ritonavir 100 mg 1 f.p.j., jours 1 à 10 (après-midi), puis 400 mg 1 f.p.j. /ritonavir 100 mg 1 f.p.j., jours 11 à 24 (après-midi)(en même temps que l'éfavirenz)	600 mg 1 f.p.j., Jours 11 à 24 (après-midi)	↑ 17 %	↔	↓ 42 %
Inhibiteur de la protéase :					
Indinavir	1000 mg toutes les 8 h, pendant 8 jours Après la dose du matin Après la dose de l'après-midi Après la dose en soirée	600 mg, pendant 10 jours	↔ ^b ↔ ^b ↓ 29 % ^b	↓ 33 % ^b ↓ 37 % ^b ↓ 46 % ^b	↓ 39 % ^b ↓ 52 % ^b ↓ 57 % ^b

Inhibiteur de la protéase : Indinavir / ritonavir	800 mg d'indinavir + 100 mg de ritonavir toutes les 12 heures, du 1 ^{er} au 29 ^e jour	600 mg, du 15 ^e au 29 ^e jour	↓ 17 % ^e	↓ 25 % ^e	↓ 50 % ^e
Inhibiteur de la protéase : Lopinavir/ritonavir	400/100 mg, en capsules, toutes les 12 h, pendant 9 jours Comprimé à 600/150 mg, toutes les 12 heures, pendant 10 jours, en association avec l'éfavirenz vs 400/100 mg, toutes les 12 heures seul	600 mg, pendant 9 jours 600 mg, pendant 9 jours	↔ ^c ↑ 36 %	↓ 19 % ^c ↑ 36 %	↓ 39 % ^c ↑ 32 %
Antagoniste du corécepteur CCR5 : Maraviroc	100 mg 2 f.p.j.	600 mg	↓ 51 %	↓ 45 %	↓ 45 %
Inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase du virus de l'immunodéficience humaine : Raltégravir	Dose unique de 400 mg	600 mg	↓ 36%	↓ 36%	↓ 21%
Inhibiteur de la protéase : Nelfinavir Métabolite AG-1402	750 mg, toutes les 8 h, pendant 7 jours	600 mg, pendant 7 jours	↑ 21 % ↓ 40 %	↑ 20 % ↓ 37 %	↔ ↓ 43 %
Inhibiteur de la protéase : Ritonavir	500 mg, toutes les 12 h, pendant 8 jours après la dose du matin après la dose de l'après-midi	600 mg, pendant 10 jours	↑ 24 % ↔	↑ 18 % ↔	↑ 42 % ↑ 24 %
Inhibiteur de la protéase : Saquinavir (SGC) g	1200 mg, toutes les 8 h, pendant 10 jours	600 mg, pendant 10 jours	↓ 50 %	↓ 62 %	↓ 56 %
Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : Lamivudine	150 mg, toutes les 12 h, pendant 14 jours	600 mg, pendant 14 jours	↔	↔	↑ 265 %
Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : Zidovudine	300 mg, toutes les 12 h, pendant 14 jours	600 mg, pendant 14 jours	↔	↔	↑ 225 %
Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : Fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg par jour	600 mg, pendant 14 jours	↔	↔	↔
<i>Agents antiviraux contre l'hépatite C</i>					
Inhibiteur de la polymérase NS5B/inhibiteur de NS5A : Sofosbuvir/ velpatasvir ⁱ	400 mg une fois par jour/ 100 mg une fois par jour	600 mg une fois par jour	↑ 38 %/ ↓ 47 %	↔/ ↓ 53 %	S.O./ ↓ 57 %

<i>Autres agents</i>					
Anticonvulsivant : Carbamazépine	200 mg par jour, pendant 3 jours, 200 mg f.p.j., pendant 3 jours, puis 400 mg par jour, pendant 29 jours	600 mg, pendant 14 jours	↓ 20 %	↓ 27 %	↓ 35 %
Métabolite d'époxyde			↔	↔	↓ 13 %
Antidépresseur : Bupropion	Dose unique de 150 mg (libération prolongée)	600 mg, pendant 14 jours	↓ 34%	↓ 55%	NA
Hydroxybupropion			↑ 50%	↔	NA
Antidépresseur : Paroxétine	20 mg par jour, pendant 14 jours	600 mg, pendant 14 jours	↔	↔	↔
Antidépresseur : Sertraline N-desméthylsertraline	50 mg par jour, pendant 14 jours	600 mg, pendant 14 jours	↓ 29 % ↓ 17 %	↓ 39 % ↓ 20 %	↓ 46 % ↓ 20 %
Antifongique : Fluconazole	200 mg, pendant 7 jours	400 mg, pendant 7 jours	↔	↔	↔
Antifongique : Itraconazole Hydroxyitraconazole	200 mg, toutes les 12 h, pendant 28 jours	600 mg, pendant 14 jours	↓ 37 % ↓ 35 %	↓ 39 % ↓ 37 %	↓ 44 % ↓ 43 %
Antifongique : Posaconazole	400 mg (suspension orale) 2 f.p.j. pendant 10 et 20 jours	400 mg, pendant 10 et 20 jours	↓ 45 %	↓ 50 %	NA
Antifongique : Voriconazole	400 mg, toutes les 12 h, le 1 ^{er} jour 200 mg, toutes les 12 h, du 2 ^e au 9 ^e jour 300 mg, par voie orale, toutes les 12 h, du 2 ^e au 7 ^e jour 400 mg, par voie orale, toutes les 12 h, du 2 ^e au 7 ^e jour	400 mg, pendant 9 jours 300 mg, pendant 7 jours 300 mg, pendant 7 jours	↓ 61 % ↓ 36 % ^f ↑ 23 % ^f	↓ 77 % ↓ 55 % ^f ↔ ^f	NA NA NA
Anti-infectieux : Azithromycine	600 mg, en une seule dose	400 mg, pendant 7 jours	↑ 22 %	↔	NA
Anti-infectieux : Clarithromycine métabolite 14-OH	500 mg, toutes les 12 h, pendant 7 jours	400 mg, pendant 7 jours	↓ 26 % ↑ 49 %	↓ 39 % ↑ 34 %	↓ 53 % ↑ 26 %
Antipaludiques : Artéméter ^h dihydroartémisinine (métabolite actif de l'artéméter) ^h luméfantrine ^h	80/480 mg toutes les 12 h, pendant 3 jours, avant et pendant l'administration concomitante avec l'éfavirenz	600 mg pendant 26 jours	↓ 21% ↓ 38% ↔	↓ 51% ↓ 46% ↓ 21%	NA NA NA
Antimycobactérien : Rifabutine 25-0-désacetylRifabutine	300 mg par jour, pendant 14 jours	600 mg, pendant 14 jours	↓ 32 % ↑ 49 % ^d	↓ 38 % ↓ 74 % ^d	↓ 45 % NA
Anxiolytique : Lorazépam	2 mg en une seule dose	600 mg, pendant 10 jours	↑ 16%	↔	NA

Inhibiteur calcique : Diltiazem	240 mg, pendant 21 jours	600 mg, pendant 14 jours	↓ 60 %	↓ 69 %	↓ 63 %
Désacétyl-diltiazem			↓ 64 %	↓ 75 %	↓ 62 %
N-monodesméthyl diltiazem			↓ 28 %	↓ 37 %	↓ 37 %
Antagoniste des récepteurs H1 :					
Cétirizine	10 mg, en une seule dose	600 mg, pendant 10 jours	↓ 24 %	↔	NA
Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase :					
Atorvastatine	10 mg par jour, pendant 4 jours	600 mg, pendant 15 jours	↓ 14 %	↓ 43 %	↓ 69 %
Total des ingrédients actifs (incluant les métabolites)			↓ 15 %	↓ 32 %	↓ 48 %
Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase :					
Pravastatine	40 mg par jour, pendant 4 jours	600 mg, pendant 15 jours	↓ 32 %	↓ 44 %	↓ 19 %
Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase :					
Simvastatine	40 mg par jour, pendant 4 jours	600 mg, pendant 15 jours	↓ 72 %	↓ 68 %	↓ 45 %
Total des ingrédients actifs (incluant les métabolites)			↓ 68 %	↓ 60 %	NA
Analgésique narcotique :					
Méthadone	Dose d'entretien stable de 35 à 100 mg par jour	600 mg, pendant 14 à 21 jours	↓ 45 %	↓ 52 %	NA
Contraceptif oral :					
Éthinylœstradiol/ norgestimate	0,035 mg/ 0,25 mg, pendant 14 jours	600 mg, pendant 14 jours			
Éthinylœstradiol			↔	↔	↔
Norelgestromine			↓ 46%	↓ 64%	↓ 82%
Lévonorgestrel			↓ 80%	↓ 83%	↓ 86%

↑ Indique une augmentation ↓ Indique une diminution ↔ Indique aucun changement ou une augmentation ou une diminution moyenne de <10 %

a Comparativement à 400 mg d'atazanavir administré seul.

b La dose comparative d'indinavir a été de 800 mg, toutes les 8 heures, pendant 10 jours.

c Ces valeurs concernent le lopinavir. La C_{min} du lopinavir a diminué de façon significative, soit de 39 %. La C_{max} et l'ASC du lopinavir ont diminué de 3 % et de 19 % respectivement (baisses non significatives). La pharmacocinétique du ritonavir à 100 mg, toutes les 12 heures, n'est pas modifiée par l'administration concomitante d'éfavirenz.

d Selon les valeurs arithmétiques moyennes.

e Comparativement à 800 mg d'indinavir, 2 f.p.j., en association avec 100 mg de ritonavir, 2 f.p.j., sans éfavirenz. La C_{min} géométrique de l'indinavir (0,33 mg/L), administré en association avec le ritonavir et l'éfavirenz, était plus élevée que la C_{min} moyenne (0,15 mg/L) de l'indinavir administré seul, à raison de 800 mg, toutes les 8 heures. Lors de l'administration de 600 mg d'éfavirenz, 1 f.p.j., en association avec 800mg/100 mg d'indinavir/ritonavir, 2 f.p.j., chez les patients infectés par le VIH-1 (n=6), les données relatives à la pharmacocinétique de l'indinavir et de l'éfavirenz ont été généralement comparables à celles observées chez des volontaires non infectés.

f Selon l'administration à l'état d'équilibre du voriconazole (400 mg, le premier jour, puis 200 mg, par voie orale, toutes les 12 h, pendant 2 jours).

g CGM : capsule gélatineuse molle

^h Non commercialisé au Canada

ⁱ Administré en tant qu'ATRIPLA (association à dose fixe d'éfavirenz, d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil)

Tableau 10
Effet des médicaments administrés en concomitance sur les paramètres plasmatiques de l'éfavirenz (C_{max}, ASC et C_{min})

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Posologie	Posologie d'éfavirenz	Éfavirenz (changement moyen en %)		
			C _{max}	ASC	C _{min}
<i>Agents antirétroviraux</i>					
Inhibiteur de la protéase : Atazanavir	400 mg par jour, pendant 20 jours	600 mg, du 7 ^e au 20 ^e jour	↔	↔	NA
Inhibiteur de la protéase : Indinavir	800 mg, toutes les 8 h, pendant 14 jours	200 mg, pendant 14 jours	↔	↔	↔
Inhibiteur de la protéase : Lopinavir/ritonavir	400/100 mg, toutes les 12 h, pendant 9 jours	600 mg, pendant 9 jours	↔	↓ 16 %	↓ 16 %
Inhibiteur de la protéase : Nelfinavir	750 mg, toutes les 8 h, pendant 7 jours	600 mg, pendant 7 jours	↓ 12 %	↓ 12 %	↓ 21 %
Inhibiteur de la protéase : Ritonavir	500 mg, toutes les 12 h, pendant 8 jours	600 mg, pendant 10 jours	↑ 14 %	↑ 21 %	↑ 25 %
Inhibiteur de la protéase : Saquinavir (SGC) ^b	1200 mg, toutes les 8 h, pendant 10 jours	600 mg, pendant 10 jours	↓ 13 %	↓ 12 %	↓ 14 %
Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse : Fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg par jour	600 mg, pendant 14 jours	↔	↔	↔
<i>Agents antiviraux contre l'hépatite C</i>					
Inhibiteur de la polymérase NS5B/inhibiteur de NS5A : Sofosbuvir/velpatasvi ^d	400 mg/100 mg une fois par jour	600 mg une fois par jour	↔	↔	↔
<i>Autres agents</i>					
Antiacide : Hydroxyde d'aluminium, 400 mg Hydroxyde de magnésium, 400 mg, + siméthicone 30 mg	30 mL, en une seule dose	400 mg, en une seule dose	↔	↔	NA
Anticonvulsivant : Carbamazépine	200 mg par jour, pendant 3 jours, 200 mg, 2 f.p.j., pendant 3 jours, puis 400 mg par jour, pendant 15 jours	600 mg, pendant 35 jours	↓ 21 %	↓ 36 %	↓ 47 %
Antidépresseur : Paroxétine	20 mg par jour, pendant 14 jours	600 mg, pendant 14 jours	↔	↔	↔
Antidépresseur : Sertraline	50 mg par jour, pendant 14 jours	600 mg, pendant 14 jours	↑ 11 %	↔	↔
Antifongique : Fluconazole	200 mg, pendant 7 jours	400 mg, pendant 7 jours	↔	↑ 16 %	↑ 22 %
Antifongique :					

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Posologie	Posologie d'Éfavirenz	Éfavirenz (changement moyen en %)		
			C _{max}	ASC	C _{min}
Itraconazole	200 mg, toutes les 12 h, pendant 14 jours	600 mg, pendant 28 jours	↔	↔	↔
Antifongique : Voriconazole	400 mg, toutes les 12 h, le 1 ^{er} jour 200 mg, toutes les 12 h, du 2 ^e au 9 ^e jour 300 mg, par voie orale, toutes les 12 h, du 2 ^e au 7 ^e jour 400 mg, par voie orale, toutes les 12 h, du 2 ^e au 7 ^e jour	400 mg, pendant 9 jours 300 mg, pendant 7 jours 300 mg, pendant 7 jours	↑ 38% ↓ 14% ^a ↔ ^a	↑ 44% ↔ ^a ↑ 17% ^a	NA NA NA
Anti-infectieux : Azithromycine	600 mg, en une seule dose	400 mg, pendant 7 jours	↔	↔	↔
Anti-infectieux : Clarithromycine	500 mg, toutes les 12 h, pendant 7 jours	400 mg, pendant 7 jours	↑ 11 %	↔	↔
Antimycobactérien : Rifabutine	300 mg par jour, pendant 14 jours	600 mg, pendant 14 jours	↔	↔	↓ 12 %
Antimycobactérien : Rifampine	600 mg, pendant 7 jours	600 mg, pendant 7 jours	↓ 20 %	↓ 26 %	↓ 32 %
Inhibiteur calcique : Diltiazem	240 mg, pendant 14 jours	600 mg, pendant 28 jours	↑ 16 %	↑ 11 %	↑ 13 %
Antagoniste des récepteurs H ₁ : Cétirizine	10 mg, en une seule dose	600 mg, pendant 10 jours	↔	↔	↔
Antagoniste des récepteurs H ₂ : Famotidine	40 mg, en une seule dose	400 mg, en une seule dose	↔	↔	NA
Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase : Atorvastatin	10 mg par jour, pendant 4 jours	600 mg, pendant 15 jours	↔	↔	↔
Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase : Pravastatine	40 mg par jour, pendant 4 jours	600 mg, pendant 15 jours	↔	↔	↔
Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase : Simvastatine	40 mg par jour, pendant 4 jours	600 mg, pendant 15 jours	↓ 12 %	↔	↓ 12 %

↑ Augmentation ↓ Diminution ↔ Aucun changement ou une augmentation ou une diminution moyenne <10 %

^a Selon l'administration à l'état d'équilibre de l'éfavirenz (600 mg, une fois par jour, pendant 9 jours).

^b CGM : capsule gélatineuse molle

^c Non commercialisé au Canada

^d Administré en tant qu'ATRIPLA (association à dose fixe d'éfavirenz d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil)

CONSERVATION ET STABILITÉ

Mylan-Efavirenz (comprimés d'éfavirenz) doit être conservé entre 15°C et 30°C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

Mylan-Efavirenz (éfavirenz) est offert en comprimés pour administration par voie orale.

Composition et conditionnement

Les comprimés de 600 mg sont jaunes, biconvexe, enrobé par film, en forme de capsule, gravé d'un « M » sur une face du comprimé et de « EZ6 » sur l'autre face. Offert en flacons de 30 et de 100 comprimés.

Les comprimés renferment 600 mg d'éfavirenz et les ingrédients inactifs suivants : croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, et stéarate de magnésium. L'enrobage par film contient : hypromellose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

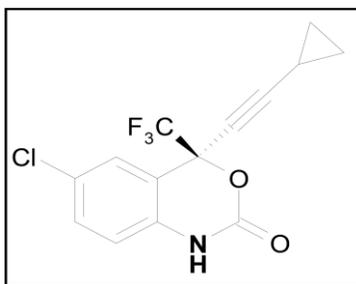
Substance médicamenteuse

Nom propre : Éfavirenz

Nom chimique : (S)-6-chloro-4-(cyclopropyléthynyl)-1,4-dihydro-4-(trifluorométhyl)-2H-3,1-benzoxazine-2-one.

Formule moléculaire : $C_{14}H_9ClF_3NO_2$

Masse moléculaire : 315,68 g/mol



Formule développée :

Propriétés physicochimiques

Description : L'éfavirenz est une poudre cristalline blanche à légèrement rosée.

Solubilité : L'éfavirenz est pratiquement insoluble dans l'eau à une concentration de $< 10 \mu\text{g/mL}$.

Coefficient de partage : Le coefficient de partage octanol/eau est déterminé à $P = 5,4$

Point de fusion : Le point de fusion est de $137,2 \pm 1,4^\circ\text{C}$.

pKa : Le pKa est de 10,2.

ÉTUDES CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude pivot équilibrée, de type croisée avec double permutation, à répartition aléatoire et à dose unique administrée par voie orale, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences a été menée en double insu auprès des sujets adultes (n=30) de race indienne, en bonne santé et à jeun, dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés Mylan-Efavirenz (éfavirenz) à 600 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) avec celle des comprimés SUSTIVA® (éfavirenz) à 600 mg (Bristol-Myers Squibb Canada).

Les résultats de l'étude de bioéquivalence sont résumés dans le tableau suivant.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Éfavirenz (1 × 600 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques en %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₍₀₋₇₂₎ (µg·h/mL)	69,269 71,195 (24,98)	60,838 63,997 (33,96)	113,86	103,96 à 124,70
C _{max} (µg/mL)	3,476 3,581 (26,45)	3,002 3,110 (27,27)	115,78	102,30 à 131,04
T _{max} § (h)	4,50 (1,50-5,50)	3,75 (1,00-7,00)		
T _{1/2} € (h)	57,30 (81,49)	52,68 (41,82)		

* Mylan-Efavirenz à 600mg (éfavirenz) Mylan Pharmaceuticals ULC, Toronto, Canada.

† Pr Sustiva à 600mg (Bristol-Myers Squibb Canada) acheté au Canada.

§ Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette).

€ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

Études cliniques

Les principales analyses sur l'efficacité ont comparé la durée de la suppression virologique, en évaluant le pourcentage de patients ayant répondu au traitement, dont l'ARN du VIH était inférieur au seuil de détection. Les concentrations plasmatiques de l'ARN du VIH ont été mesurées par le test AMPLICOR HIV-1 MONITOR. Le seuil de détection standard a été établi à 500 copies/mL dans l'étude 364. Dans les études 006 et 020, le seuil de détection standard a été établi à 400 copies/mL, et celui de l'épreuve Ultrasensible, à 50 copies/mL. Pendant l'étude 006, la version 1,5 du test AMPLICOR a été commercialisée en Europe, permettant une meilleure détection de la présence d'un virus autre que celui de la variante B.

Les analyses secondaires ont comparé l'importance et la durée des changements survenant dans les concentrations plasmatiques de l'ARN du VIH et dans le nombre de cellules CD4 par rapport aux valeurs initiales.

Dans l'analyse, pour les patients ayant abandonné l'étude, toutes raisons confondues, et pour les données manquantes, si les quantités d'ARN du VIH obtenues lors du test antérieur ou ultérieur avaient été supérieures au seuil de détection, on a considéré que la charge virale aux dates manquantes était supérieure à 400 copies/mL ou, si elle était déterminée par l'épreuve Ultrasensible, à 50 copies/mL.

Étude 006 : Éfavirenz + indinavir ou éfavirenz + zidovudine + lamivudine comparés à indinavir + zidovudine + lamivudine chez des patients n'ayant jamais reçu un traitement antirétroviral ou ayant déjà pris un ou des INTI (mais non de la lamivudine) :

L'étude 006 est une étude ouverte, à répartition aléatoire, visant à comparer la diminution de la charge virale plasmatique obtenue avec l'éfavirenz administré en association soit avec l'indinavir (IDV), soit avec la zidovudine (ZDV) et la lamivudine (3TC), à celle obtenue avec l'indinavir, administré en concomitance avec la zidovudine et la lamivudine, chez des patients infectés par le VIH n'ayant jamais reçu de lamivudine, ni d'inhibiteurs de la protéase ni d'INNTI. L'étude 006 a été conçue comme une étude d'équivalence. Les patients ont été répartis de façon aléatoire dans l'un des trois groupes suivants : éfavirenz (600 mg par jour) + indinavir (1 000 mg, toutes les 8 h) ou éfavirenz (600 mg par jour) + zidovudine (300 mg, toutes les 12 h) + lamivudine (150 mg, toutes les 12 h) par rapport à l'association indinavir (800 mg, toutes les 8 h) + zidovudine (300 mg, toutes les 12 h) + lamivudine (150 mg, toutes les 12 h). L'âge moyen des 1 226 patients inscrits à l'étude était de 36,5 ans (de 18 à 81 ans); 60 % d'entre eux étaient de race blanche et 83 %, de sexe masculin. Au début de l'étude, le nombre moyen des CD4 était de 341 cellules/mm³ et la concentration plasmatique moyenne de l'ARN du VIH, de 4,8 log₁₀ copies/mL. Les résultats après la 48^e et la 168^e semaine sont présentés au tableau 11. Après 48 et 168 semaines de traitement, les différences entre les augmentations du nombre de cellules CD4 dans les groupes traités n'étaient pas significatives.

Tableau 11
Étude 006 – Résumé des principaux résultats liés à l'efficacité – 48^e semaine et 168^e semaine

Schéma de traitement	Éfavirenz + IDV		Éfavirenz + ZDV + 3TC		IDV + ZDV + 3TC	
Nombre de patients répartis aléatoirement	N = 429		N = 422		N = 415	
Patients dont l'ARN du VIH plasmatique <400 copies/mL – test Amplicor						
Patients répondants / évaluables (%)						
	48 ^e semaine	168 ^e semaine	48 ^e semaine	168 ^e semaine	48 ^e semaine	168 ^e semaine
TÉPRV ^a	246 / 429 (57)	171 / 429 (40)	293 / 422 (69)	203 / 422 (48)	206 / 415 (50)	123 / 415 (30)
TÉÉT ^b	234 / 429 (55)	161 / 429 (38)	270 / 422 (64)	190 / 422 (45)	186 / 415 (45)	114 / 415 (27)
RV-CO	249 / 294 (85)	172 / 181 (95)	300 / 317 (95)	216 / 228 (95)	216 / 253 (85)	127 / 140 (91)
Estimation des différences (IC à 97,5 %) à la 168 ^e semaine						
Schéma de traitement	éfavirenz+IDV - IDV+ZDV+3TC			éfavirenz+ZDV+3TC - IDV+ZDV+3TC		

TÉPRV ^a	10,2 (2,9, 17,6) p = 0,0018 ^c			18,5 (10,9, 26,0) p < 0,0001 ^d		
TÉÉT ^b	10,1 (2,8, 17,3) p = 0,0018 ^c			17,6 (10,1, 25,0) p < 0,0001 ^d		
RV-CO	4,3 (-2,1, 10,7) p = 0,1293 ^c			4,0 (-2,0, 10,1) p = 0,1365 ^d		
Patients dont l'ARN du VIH plasmatique < 50 copies/mL - test Ultrasensible						
Patients répondants / évaluables (%)						
	48 ^e semaine	168 ^e semaine	48 ^e semaine	168 ^e semaine	48 ^e semaine	168 ^e semaine
TÉPRV ^a	209 / 429 (49)	134 / 429 (31)	268 / 422 (64)	180 / 422 (43)	177 / 415 (43)	96 / 415 (23)
TÉÉT ^b	204 / 429 (48)	128 / 429 (30)	255 / 422 (60)	169 / 422 (40)	166 / 415 (40)	89 / 415 (21)
RV-CO	214 / 294 (73)	158 / 181 (87)	273 / 317 (86)	207 / 228 (91)	189 / 253 (75)	113 / 140 (81)
Estimation des différences (IC à 97,5 %) à la 168 ^e semaine						
Schéma de traitement	éfavirenz+IDV - IDV+ZDV+3TC			éfavirenz+ZDV+3TC - IDV+ZDV+3TC		
TÉPRV ^a	8,1 (1,2, 15,0) p = 0,0082 ^c			19,5 (12,2, 26,8) p < 0,0001 ^d		
TÉÉT ^b	8,4 (1,6, 15,1) p = 0,0053 ^c			18,6 (11,4, 25,8) p < 0,0001 ^d		
RV-CO	6,6 (-2,6, 15,7) p = 0,1070 ^c			10,1 (2,0, 18,2) p = 0,0053 ^d		
Modification par rapport aux valeurs initiales - concentration plasmatique de l'ARN du VIH (log₁₀ c/mL)						
	48 ^e semaine	168 ^e semaine	48 ^e semaine	168 ^e semaine	48 ^e semaine	168 ^e semaine
N	289	165	310	210	251	133
Moyenne (ET)	-2,65 (0,055)	-2,98 (0,058)	-2,91 (0,041)	-3,07 (0,047)	-2,65 (0,059)	-2,88 (0,068)
Médiane	-2,84	-3,08	-2,94	-3,09	-2,82	-2,96
Modification par rapport aux valeurs initiales - nombre de cellules CD4 (cellules/mm³)						
	48 ^e semaine	168 ^e semaine	48 ^e semaine	168 ^e semaine	48 ^e semaine	168 ^e semaine
N	256	158	279	205	228	129
Moyenne (ET)	191 (9,4)	319 (14,9)	190 (10,1)	329 (14,4)	180 (11,6)	329 (21,1)
Médiane	170	300	179	292	157	292

TÉPRV = Temps écoulé avant la perte de la réponse virologique

Un minimum de deux mesures consécutives d'ARN du VIH inférieures au seuil de détection jusqu'à la fin de l'étude sans épisode rebond confirmé ou l'arrêt du traitement. Si la dernière mesure effectuée pendant l'étude était supérieure au seuil de détection, on considérerait que le sujet avait échoué à cette visite. Les décès, les patients perdus de vue pendant le suivi et les modifications apportées au traitement antirétroviral comptaient également pour un échec dans l'algorithme du TÉPRV.

TÉÉT = Temps écoulé avant l'échec thérapeutique

Échec de la suppression virale (confirmée par une concentration d'ARN du VIH \geq 400 copies par mL), survenue d'un épisode de la classe C du CDC définissant le sida, abandon du traitement ou début d'un traitement anti-VIH de rechange après deux mesures consécutives de l'ARN du VIH inférieures au seuil de détection, échec de la suppression virologique ou absence de traitement, de la randomisation jusqu'à la visite suivante.

RV-CO = Réponse virologique – cas observés

Sujets admissibles poursuivant le traitement après une seule mesure de l'ARN du VIH, dont le résultat est soit < seuil de détection ou \geq au seuil de détection mesuré le plus près de la visite prévue et dans un intervalle de visites prédéfini. Seuls les sujets poursuivant leur traitement au moment de leur visite hebdomadaire ont été inclus. Tout sujet dont l'ARN du VIH était \geq au seuil de détection était considéré comme ayant échoué au traitement. Les sujets poursuivant le traitement, mais ayant manqué une mesure de la charge virale ont été classés comme répondants seulement si les mesures effectuées avant et après la donnée manquante répondaient aux critères du RV-OR.

^a Pourcentage des répondants selon la définition correspondant au TÉPRV

^b Pourcentage des répondants selon la définition correspondant au TÉÉT

^c Différence statistique entre les associations éfavirenz + IDV et IDV + ZDV + 3TC, après 168 semaines

^d Différence statistique entre les associations éfavirenz + ZDV + 3TC et IDV + ZDV + 3TC, après 168 semaines

Le statut de l'ARN du VIH et les raisons ayant entraîné les abandons du traitement réparti aléatoirement sont résumés (Tableau 12).

Tableau 12
Résultats du traitement à répartition aléatoire après 48 et 168 semaines, Étude 006

Résultats	Éfavirenz + IDV n = 429		Éfavirenz + ZDV + 3TC n = 422		IDV + ZDV + 3TC n = 415	
	48 ^e semaine	168 ^e semaine	48 ^e semaine	168 ^e semaine	48 ^e semaine	168 ^e semaine
Sujets répondants ^a	57 %	40 %	69 %	48 %	50 %	30 %
Échec virologique ^b	15 %	19 %	6 %	12 %	13 %	17 %
Abandon en raison des effets indésirables	5 %	8 %	7 %	8 %	15 %	20 %
Abandon pour d'autres raisons ^c	23 %	32 %	17 %	31 %	22 %	32 %
CD4 + nombre de cellules (cellules/mm ³)						
Sujets observés (n)	256	158	279	205	228	129
Modification moyenne par rapport aux valeurs initiales	191	319	190	329	180	329

^a Les patients ont atteint et maintenu des concentrations d'ARN du VIH <400 copies/mL jusqu'à la 48^e ou la 168^e semaine.

^b Inclut les patients présentant un rebond viral, les patients toujours inscrits à l'étude lors de la 48^e semaine, mais dont le taux d'ARN du <400 copies/mL n'a pas été atteint au moment de l'abandon et les patients ayant abandonné le traitement en raison du manque d'efficacité.

^c Inclut le retrait du consentement, les patients perdus de vue, la non observance thérapeutique, les patients qui n'ont jamais été traités, ceux chez qui des données manquaient, les violations de protocole, les décès, et d'autres raisons. Les patients présentant une concentration plasmatique d'ARN du VIH-1 <400 copies/mL qui ont décidé de ne pas participer aux phases de prolongation de l'étude, ont été exclues des résultats compilés lors de l'administration de la dernière dose de médicament à l'étude.

Une analyse de Kaplan-Meier relativement à la perte de la réponse virologique (ARN du VIH < 400 copies/mL) suggère que tant les tendances sur le plan de la réponse virologique que les différences entre les réponses se poursuivent pendant quatre ans.

Étude ACTG 364 : Éfavirenz en association avec le nelfinavir (NFV) chez des patients ayant déjà pris des INTI :

L'étude ACTG 364 est une étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, d'une durée de 48 semaines, menée chez des patients ayant déjà pris des INTI et ayant mené à terme deux études ACTG antérieures. Cent quatre-vingt-quinze patients infectés par le VIH (âge moyen : 41 ans [de 18 à 76 ans], 74 % de race blanche, 88 % de sexe masculin) ont reçu des INTI en association avec de l'éfavirenz (600 mg par jour), ou avec du nelfinavir (750 mg, 3 fois par jour) ou avec de l'éfavirenz (600 mg par jour) en plus du nelfinavir selon une randomisation à double insu. Au début de l'étude, tous les patients ont reçu, sans insu, un nouveau traitement par des INTI, dépendamment des traitements par les INTI qui leur avaient déjà été prescrits. Pendant les 48 semaines de traitement, il n'y a eu aucune différence significative dans le nombre moyen de cellules CD4 entre les différents groupes traités. Les résultats en matière d'efficacité globale sont résumés au tableau 13.

Tableau 13
ACTG 364- Résumé des principaux résultats liés à l'efficacité après 48 semaines

	NFV + 2 INTI	Éfavirenz + 2 INTI	NFV + Éfavirenz + 2 INTI
Nombre total de patients randomisés	66	65	65
Patients présentant une charge virale plasmatique <500 copies/mL (IC 95 %) – Test Amplicor			
Dernières observations reportées (DOR)	23/66 (34,8%) (23,4, 46,3)	39/65 (60,0%) ‡ (48,1, 71,9)	49/65 (75,4%)* # † (64,9, 85,9)
A = ÉT	19/63 (30,2%) (18,8, 41,5)	36/62 (58,1%) (45,8, 70,3)	45/64 (70,3%)* ‡ † (59,1, 81,5)
Variation moyenne par rapport au taux initial - concentration plasmatique de l'ARN du VIH en log₁₀ (erreur type)			
Amplicor (DOR)	-0,45 (0,09)† N = 66	-0,72 (0,09)† N = 65	-0,87 (0,10)† N = 62
Variation moyenne par rapport au taux initial - nombre de cellules CD4 (erreur type)			
DOR	93,8 (13,6)† N = 66	113,8 (21,0)† N = 65	107,4 (17,9)† N = 63

* Différence statistiquement significative entre NFV + 2 INTI et NFV + éfavirenz + 2 INTI ($p \leq 0,05$)
Différence statistiquement significative entre éfavirenz + 2 INTI et NFV + éfavirenz + 2 INTI ($p \leq 0,05$) †
Variation statistiquement significative par rapport aux valeurs initiales ($p \leq 0,05$)
‡ Différence statistiquement significative entre NFV + 2 INTI et éfavirenz + 2 INTI ($p \leq 0,05$)
† Différence statistiquement significative entre les groupes traités

DOR : (Dernières observations reportées) Analyse basée sur la dernière mesure de l'ARN du VIH ou du nombre de cellules CD4 pour chaque patient réparti aléatoirement dans l'étude (sujets retenus : analyse des dernières observations reportées).

NC=F : Abandon = Échec. Dans cette analyse, tout patient présentant une charge virale supérieure à la limite de détection du test spécifique employé, ou toute absence de mesure de la charge virale à un moment donné de l'analyse est considéré comme un échec thérapeutique (c.-à-d. charge virale ≥ 500 copies/mL d'ARN du VIH selon le test Amplicor^{MC} de Roche), à moins que les mesures effectuées avant et après la donnée manquante n'aient été inférieures à la limite de détection du test.

IC : Intervalle de confiance

Le statut de l'ARN du VIH et les raisons ayant entraîné les abandons du traitement réparti aléatoirement sont résumés (Tableau 14).

Tableau 14
Étude ACTG 364 - Résultats du traitement réparti aléatoirement après 48 semaines

Résultat	Éfavirenz + NFV + INTI N=65	Éfavirenz + INTI N=65	NFV + INTI N=66
ARN du VIH < 500 copies/mL ¹	70 %	58 %	30 %
ARN du VIH ≥ 500 copies/mL ^{2,3}	13 %	27 %	60 %
Abandon en raison des effets indésirables ³	3 %	3 %	5 %
Abandon pour d'autres motifs ³	9 %	2 %	0 %
Sous traitement avec valeur manquante de l'ARN du VIH ³	5 %	10 %	5 %
Total	100 %	100 %	100 %

¹ Correspond aux résultats obtenus après 48 semaines dans le Tableau 13

² Inclut les abandons en raison d'un échec virologique à 48 semaines ou avant

³ Échec thérapeutique dans l'analyse

Étude 020 : Inhibiteur de la protéase + deux INTI avec ou sans éfavirenz chez des patients ayant déjà pris des INTI :

L'étude 020 a été une étude d'une durée de 24 semaines, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, menée chez des patients ayant déjà été traités par un INTI, mais n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de la protéase ni d'INNTI visait à comparer une quadrithérapie, soit éfavirenz + l'indinavir + 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, à une trithérapie, soit indinavir + 2 INTI après 24 semaines de traitement. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit de l'éfavirenz (600 mg par jour) + l'indinavir (1 000 mg, toutes les 8 h) + 2 INTI, ou de l'indinavir (800 mg, toutes les 8 h) + 2 INTI. Soixante-sept pour cent des 327 patients (âge moyen : 38,5 ans [de 20 à 69 ans], 52 % de race blanche, 83 % de sexe masculin) ont changé d'INTI au début de l'étude. Le nombre moyen de cellules CD4 au début de l'étude a été de 328 cellules/mm³ et la charge virale plasmatique moyenne, de 4,41 log₁₀ copies/mL. Pendant les 24 semaines de traitement, il n'y a pas eu de différence notable dans le nombre moyen de cellules CD4 entre les groupes traités. Les augmentations moyennes du nombre de cellules CD4 après 24 semaines ont été de 104 cellules/mm³ chez les patients recevant l'association éfavirenz + IDV + 2 INTI, et de 77 cellules/mm³ chez les patients traités par l'association IDV + 2 INTI. L'analyse « abandon = échec » menée après 24 semaines n'a révélé aucune différence entre les groupes traités lorsqu'un seuil de 400 copies/mL a été utilisé; par contre, la différence a été significative lorsque le seuil a été de 50 copies/mL. Les résultats en matière d'efficacité sont présentés au tableau 15.

Tableau 15
Étude 020 - Résumé des principaux résultats liés à l'efficacité – 24 semaines

	Éfavirenz + 2 INTI	IDV + 2 INTI
Nombre total de patients randomisés	157	170
Patients présentant une charge virale plasmatique <400 copies/mL (IC 95 %) - test Amplicor		
Dernières observations reportées (DOR)	107/157 (68,2 %)* (60,5, 75,8)	89/170 (52,4 %) (44,6, 60,2)
A=ÉT	93/156 (59,6 %) (51,6, 67,6)	86/169 (50,9 %) (43,1, 58,7)
Observations	93/112 (83,0 %)* (75,6, 90,4)	86/132 (65,2 %) (56,6, 73,7)
Patients présentant une charge virale plasmatique <50 copies/mL (IC 95 %) – test Ultrasensible		
DOR	79/156 (50,6 %)* (42,5, 58,8)	65/168 (38,7 %) (31,0, 46,4)
A=ÉT	77/156 (49,4 %)* (41,2, 57,5)	63/168 (37,5 %) (29,9, 45,1)
Observations	77/112 (68,8 %)* (59,7, 77,8)	63/132 (47,7 %) (38,8, 56,6)
Variation moyenne par rapport au taux initial - concentration plasmatique de l'ARN du VIH en log₁₀ (erreur type)		
Test Amplicor (DOR)	-1,45 (0,08)* † N = 147	-1,12 (0,08)† N = 158
Test Ultrasensible** (DOR)	2,25 (0,10)* † N = 120	-1,72 (0,11)†
Variation moyenne par rapport au taux initial - nombre de cellules CD4 (erreur type)		
DOR	104,4 (9,1)* † N = 151	76,9 (9,9)† N = 158

* Différence statistiquement significative entre les traitements ($p \leq 0,05$)

† Variation statistiquement significative par rapport aux valeurs initiales ($p \leq 0,05$)

** L'épreuve Ultrasensible est une méthode expérimentale non validée.

DOR : (Dernières observations reportées) Analyse basée sur la dernière mesure de l'ARN du VIH ou du nombre de cellules CD4 pour chaque patient réparti aléatoirement dans l'étude (sujets retenus : analyse des dernières observations reportées).

A=ÉT : Abandon = Échec. Dans cette analyse, tout patient présentant une charge virale supérieure à la limite de détection du test spécifique employé, ou toute absence de mesure de la charge virale à un moment donné de l'analyse est considéré comme un échec thérapeutique (c.-à-d. charge virale ≥ 400 copies/mL d'ARN du VIH selon le test Amplicor^{MC} de Roche), à moins que les mesures effectuées avant et après la donnée manquante n'aient été inférieures à la limite de détection du test.

Observations : Analyse basée sur toutes les données disponibles à un moment précis (analyse en cours de traitement). Les données manquantes n'ont pas été considérées dans cette analyse.

IC : Intervalle de confiance

Le statut de l'ARN du VIH et les raisons ayant entraîné les abandons du traitement réparti aléatoirement sont résumés (Tableau 16).

Table 16
Étude 020 - Résultats du traitement réparti aléatoirement après 24 semaines

Résultat	Éfavirenz + IDV + 2 INTI N = 157	IDV + 2 INTI N = 170
ARN du VIH < 400 copies/mL [<50 copies/mL]	60 % [51 %]	51 % [39 %]
ARN du VIH ≥ 400 copies/mL [≥50 copies/mL] ^{1,2}	11 % [20 %]	26 % [38 %]
Abandon en raison des effets indésirables ²	11 %	5 %
Abandon pour d'autres motifs ²	18 %	16 %
Sous traitement avec valeur manquante de l'ARN du VIH ²	0 %	2 %
Total	100 %	100 %

¹ Inclut les abandons dus à un échec virologique dans les 48 semaines suivant le début du traitement

² Échec thérapeutique dans l'analyse

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique

Absorption

Des concentrations plasmatiques maximales variant de 1,6 à 9,1 µM ont été atteintes dans les 5 heures suivant l'administration de doses uniques d'éfavirenz de 100 à 1 600 mg par voie orale à des volontaires séronégatifs. On a observé une augmentation de la C_{max} et de l'ASC en fonction de la dose jusqu'à concurrence de 1 600 mg; cette augmentation n'était pas tout à fait proportionnelle, suggérant que l'absorption est moindre lors de l'administration de doses élevées. Le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales (soit de 3 à 5 heures) est demeuré le même après l'administration de plusieurs doses, et les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteintes en 6 à 10 jours.

Chez des patients infectés par le VIH, la C_{max}, la C_{min} et l'ASC moyennes à l'état d'équilibre ont été proportionnelles à la dose après l'administration de doses quotidiennes de 200, de 400 et de 600 mg. Chez 35 patients recevant 600 mg par jour d'éfavirenz, la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre a été de 12,9 µM, la C_{min} à l'état d'équilibre a été de 5,6 µM, et l'ASC moyenne, de 184 µM/h.

Effet des aliments sur l'absorption par voie orale

Comprimés : L'administration d'une dose unique de 600 mg d'éfavirenz sous forme de comprimé avec un repas riche en matières grasses et en calories (environ 1 000 kcal, de 500 à 600 kcal, provenant des matières grasses) a été associée à une augmentation de 28 % de l'ASC

moyenne et de 79 % de la C_{\max} moyenne de l'éfavirenz par rapport aux valeurs observées lorsque l'éfavirenz est pris à jeun (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Distribution

L'éfavirenz est fortement lié aux protéines plasmatiques chez l'humain (dans une proportion de 99,50 à 99,75 %, environ), surtout à l'albumine. Chez des patients infectés par le VIH-1 (n = 9) ayant pris une dose de 200 à 600 mg d'éfavirenz, une fois par jour, pendant au moins un mois, la concentration du médicament dans le liquide céphalorachidien a été de 0,26 à 1,19 % de la concentration plasmatique correspondante (0,69 % en moyenne), soit environ trois fois plus que la fraction d'éfavirenz non liée aux protéines (libre) dans le plasma.

Métabolisme

Les études menées chez l'humain et les études menées *in vitro* sur des microsomes de foies humains ont montré que l'éfavirenz est métabolisé principalement par le système du cytochrome P450 en métabolites hydroxylés pour ensuite subir une glucuronidation. Ces métabolites sont presque inactifs contre le VIH-1. Les études *in vitro* laissent supposer que les isoenzymes CYP3A4 et CYP2B6 sont les principales responsables du métabolisme de l'éfavirenz. Les études *in vitro* ont montré que l'éfavirenz inhibe les isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 du cytochrome P450 avec une constante K_i dont les valeurs (de 8,5 à 17,0 μM) se situent dans l'intervalle des concentrations plasmatiques de l'éfavirenz. Lors des études *in vitro*, l'éfavirenz n'a pas inhibé l'isoenzyme CYP2E1 et n'a inhibé les isoenzymes CYP2D6 et CYP1A2 qu'à des concentrations bien supérieures à celles observées en clinique (K_i de 82 à 160 μM).

Le degré d'exposition du plasma à l'éfavirenz peut augmenter chez les patients présentant une variante génétique homozygote G516T de l'isoenzyme CYP2B6. Les répercussions cliniques de cette association sont inconnues, mais l'augmentation potentielle de la fréquence et de la gravité des effets indésirables associés à l'éfavirenz ne peut être exclue.

On a montré que l'éfavirenz induit les enzymes du cytochrome P450 et, par le fait même, son propre métabolisme. Ainsi, l'administration de plusieurs doses de 200 à 400 mg par jour, pendant 10 jours, s'est traduite par une accumulation plus faible (de 22 à 42 %) que prévue et par une demi-vie terminale plus courte (de 40 à 55 heures par comparaison à 52 à 76 heures dans le cas d'une dose unique). Les résultats de certaines études sur les interactions pharmacocinétiques, au cours desquelles des doses quotidiennes de 400 ou 600 mg d'éfavirenz en association avec l'indinavir n'ont pas semblé réduire davantage l'ASC de l'indinavir que des doses de 200 mg, laissent croire que les taux d'induction du CYP3A4 devraient être semblables à ceux associés aux doses de 400 ou de 600 mg d'éfavirenz.

Élimination

L'éfavirenz a une longue demi-vie terminale de 52 à 76 heures après l'administration de doses uniques, et de 40 à 55 heures après l'administration de doses multiples. Dans une étude d'une

durée de un mois portant sur le rapport entre la quantité résiduelle et la quantité excrétée, des sujets ont reçu 400 mg d'éfavirenz par jour, la dose du 8^e jour étant marquée au ¹⁴C. La proportion de médicament radiomarqué trouvée dans l'urine et dans les fèces a été de 14 à 34 % et de 16 à 61 %, respectivement. Le produit radiomarqué excrété dans l'urine l'a été presque entièrement sous forme de métabolites. L'éfavirenz a été lié à la majorité de la radioactivité totale mesurée dans les fèces.

Données démographiques

La pharmacocinétique de l'éfavirenz semble être la même chez les hommes et chez les femmes, ainsi que dans les divers groupes ethniques étudiés.

Induction des enzymes hépatiques

On a montré, *in vivo*, que l'éfavirenz induit les enzymes hépatiques, ce qui accroît la biotransformation de certains médicaments métabolisés par le CYP3A4 et le CYP2B6. Les études *in vitro* ont montré que l'éfavirenz inhibe les isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 avec une constante K_i dont les valeurs (8,5-17 μ M) se situent dans l'intervalle des concentrations plasmatiques de l'éfavirenz. Dans les études *in vitro*, l'éfavirenz n'a pas inhibé l'isoenzyme CYP2E1 et n'a inhibé les isoenzymes CYP2D6 et CYP1A2 (constante K_i allant de 82 à 160 μ M) qu'à des concentrations bien supérieures à celles observées en clinique. Les effets sur l'activité du CYP3A4 devraient être similaires pour les doses de 200, de 400 et de 600 mg d'éfavirenz. L'administration concomitante d'éfavirenz et de médicaments métabolisés principalement par les isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 peut entraîner une modification de leurs concentrations plasmatiques. Les médicaments qui induisent l'activité du CYP3A4 devraient augmenter la clearance de l'éfavirenz et, par conséquent, diminuer sa concentration plasmatique.

VIROLOGIE

L'éfavirenz est un inhibiteur sélectif non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1). L'éfavirenz est principalement un inhibiteur non compétitif de la transcriptase inverse (TI) du VIH-1. La TI du VIH-2 et les polymérases cellulaires α , β , γ et δ de l'ADN humain ne sont pas inhibées par l'éfavirenz à des concentrations allant bien au-delà de celles que l'on utilise en clinique.

Sensibilité *in vitro* du VIH : La signification clinique de la sensibilité *in vitro* du VIH-1 à l'éfavirenz n'a pas été établie. L'activité antivirale *in vitro* de l'éfavirenz a été évaluée sur des lignées cellulaires lymphoblastoïdes, sur des cellules mononucléaires du sang périphérique et sur des cultures de macrophages/monocytes enrichies de cellules mononucléaires du sang périphérique. La concentration inhibitrice de 90-95 % (CI_{90-95}) d'éfavirenz pour les souches de type sauvage adaptées en laboratoire et pour les isolats cliniques a été de 1,7 à \leq 25 nM. L'éfavirenz (EFV) a montré une activité antivirale contre la plupart des isolats ne présentant pas de mutation variante B (sous-types A, AE, AG, C, D, F, G, J, N), mais a présenté une activité antivirale réduite contre les virus du groupe O. L'éfavirenz (EFV) a montré une activité

antivirale additive sans cytotoxicité contre le VIH-1 dans les cultures cellulaires, lorsqu'il a été associé à des INNTI, soit la délavirdine (DLV) et à la névirapine (NVP), à des INTI, soit l'abacavir, la didanosine, l'emtricitabine, la lamivudine [LAM], la stavudine, le ténofovir, la zalcitabine et la zidovudine [ZDV]), à des inhibiteurs de la protéase, soit l'amprénavir, l'indinavir [IDV], le lopinavir, le nelfinavir, le ritonavir et le saquinavir, et à l'inhibiteur de la fusion, l'enfuvirtide. *In vitro*, l'éfavirenz (EFV) a exercé une activité antivirale variant d'additive à antagoniste en présence de l'atazanavir. L'éfavirenz n'a pas entraîné d'effet antagoniste en présence de l'adéfovir, utilisé dans le traitement des infections dues au virus de l'hépatite B, ou de la ribavirine, utilisée en association avec l'interféron dans le traitement des infections dues au virus de l'hépatite C.

Résistance : Des isolats du VIH-1 ayant une sensibilité réduite à l'éfavirenz (augmentation de > 380 fois de la CI₉₀) par rapport aux données initiales peuvent être observés rapidement dans les cultures cellulaires en présence du médicament. La caractérisation génotypique de ces virus a permis d'identifier dans la transcriptase inverse des mutations entraînant la substitution d'un seul acide aminé (L100I ou V179D), des substitutions doubles (L100I/V108I) et des substitutions triples (L100I/V179D/ Y181C). Les changements phénotypiques (n = 26) des isolats du VIH-1 évaluables et les changements génotypiques (n = 104) du virus plasmatique ont été mesurés chez certains patients traités par l'éfavirenz en association avec l'IDV, ou avec la ZDV et la lamivudine. Des isolats cliniques ayant une sensibilité réduite dans les cultures cellulaires à l'éfavirenz ont été recueillis. La transcriptase inverse a subi une ou plusieurs mutations au niveau des acides aminés situés aux positions 98, 100, 101, 103, 106, 108, 188, 190, 225 et 227 chez 102 des 104 patients, à une fréquence d'au moins 9 % par rapport aux données initiales. La mutation touchant l'acide aminé situé en position 103 de la transcriptase inverse (lysine en asparagine) a été la plus fréquente (≥ 90 %). En moyenne, la perte en sensibilité (CI₉₀) à l'éfavirenz a atteint des valeurs 47 fois supérieures à celles observées initialement dans 26 isolats cliniques. Les changements génotypiques et phénotypiques ont été évalués dans cinq isolats cliniques par rapport aux données initiales. Des réductions de la sensibilité à l'éfavirenz (augmentation de la CI₉₀ de 9 à > 312 fois) ont été observées dans ces isolats dans les cultures cellulaires par rapport aux données initiales. Les cinq isolats ont subi au moins une des mutations de la transcriptase inverse associées à l'éfavirenz. La signification clinique des changements phénotypiques et génotypiques associés au traitement par l'éfavirenz n'a pas été établie. Le suivi à long terme de la résistance (52 semaines en moyenne, soit de 4 à 106 semaines) a permis d'analyser 28 isolats appariés, initialement et après échec virologique. Soixante et un pour cent (17/28) des isolats associés à un échec présentaient dans les cultures cellulaires une sensibilité réduite à l'éfavirenz, le changement médian de la sensibilité à l'éfavirenz étant de 88 fois (valeur CI₅₀) la valeur de référence. La mutation associée le plus fréquemment aux INNTI chez ces isolats de patients a été la K103N (54 %). Les autres mutations associées aux INNTI incluent les suivantes : L100I (7 %), K101E/Q/R (14 %), V108I (11 %), G190S/T/A (7 %), P225H (18 %) et M230I/L (11 %).

Résistance croisée : L'apparition rapide de souches du VIH-1 présentant une résistance croisée aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse a été observée dans les cultures cellulaires. Treize isolats cliniques jugés résistants à l'éfavirenz ont également présenté une

résistance phénotypique à la névirapine et à la délavirdine dans les cultures cellulaires par rapport aux données recueillies au début de l'étude. Les isolats viraux cliniques qui étaient résistants à la délavirdine et/ou à la névirapine et qui présentaient des substitutions (A98G, L100I, K101E/P, K103N/S, V106A, Y181X, Y188X, G190X, P225H, F227L ou M230L) associées à une résistance aux INNTI, ont montré une sensibilité réduite à l'éfavirenz dans les cultures cellulaires. Des isolats cliniques du VIH-1 résistants à la ZDV et testés dans les cultures cellulaires ont conservé leur sensibilité à l'éfavirenz. Une résistance croisée relative à l'éfavirenz et aux inhibiteurs de la protéase du VIH est peu probable, car ces médicaments agissent sur des enzymes cibles différentes.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Chez la rate, la dose létale minimale (DL_{min}) d'éfavirenz, administrée par voie orale, variait de 250 mg/kg à 500 mg/kg, tandis que chez le rat, la DL_{min} était de 1 000 mg/kg. Chez le rat, les signes cliniques les plus évidents attribuables à l'éfavirenz ont été l'ataxie et une diminution de l'activité motrice et ceux-ci ont été observés, en général, à des doses d'au moins 250 mg/kg. Lorsque l'éfavirenz a été administré par voie intrapéritonéale, la DL_{min} a été de 250 mg/kg chez la rate et de 500 mg/kg chez le rat. Chez la souris, la DL_{min} après l'administration par voie intrapéritonéale a été semblable à celle observée chez le rat (250 mg/kg chez le mâle et chez la femelle).

Toxicocinétique de l'éfavirenz dans les études précliniques

Les concentrations plasmatiques d'éfavirenz obtenues aux doses maximales tolérées chez les rats ont été inférieures à celles observées chez les humains ayant reçu de l'éfavirenz (chez les rats ayant reçu une dose de 250 mg/kg d'éfavirenz, 2 fois par jour, l'ASC a été de 38 $\mu M \cdot h$ chez les mâles, et de 84 $\mu M \cdot h$ chez les femelles). Ces résultats s'expliquent en partie par l'auto-induction de l'éfavirenz chez les rats. La demi-vie plasmatique résultante de l'éfavirenz chez les rats est de $\approx 0,8$ à 1,9 heure, comparativement à une demi-vie de plus de 40 heures chez l'humain. Compte tenu des faibles concentrations plasmatiques de l'éfavirenz notées chez les rats, ceux-ci ne représentent pas un modèle approprié dans l'évaluation de la toxicité du médicament mère. Par contre, les concentrations plasmatiques du principal métabolite de l'éfavirenz (le 8-OH-glucuroconjugué) ont été de 50 à 75 fois plus élevées chez les rats ayant reçu des doses de 250 mg/kg, 2 fois par jour, que chez les humains ayant reçu des doses thérapeutiques d'éfavirenz (le 8-OH-glucuroconjugué était présent à des concentrations millimolaires dans le plasma des rats).

Des études sur la toxicité chronique ont été menées sur des macaques de Buffon présentant des valeurs de l'ASC plasmatiques d'éfavirenz supérieures à celles obtenues chez l'humain. Les valeurs de l'ASC obtenues chez les macaques de Buffon ayant reçu des doses de 45 mg/kg et de 75 mg/kg, 2 fois par jour, lors des études portant sur la toxicité subaiguë et chronique ont été respectivement $\approx 1,5$ et 5 fois plus élevées que celles observées chez les humains ayant reçu 600

mg/jour (valeurs de l'ASC de 283 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ et de 907 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, respectivement). De plus, le sort métabolique de l'éfavirenz chez le macaque de Buffon est comparable à celui chez l'humain, bien que l'éfavirenz soit davantage métabolisé chez le macaque de Buffon que chez l'humain.

Toxicité à long terme

La toxicité et la toxicocinétique de l'éfavirenz ont été évaluées chez le rat (étude d'une durée maximale de six mois), chez le singe rhésus (étude d'une durée de un mois) et chez le macaque de Buffon (étude d'une durée maximale de un an). De plus, une étude de cinq semaines sur la toxicité orale a été menée chez des singes rhésus nouveau-nés. D'après les études de toxicité subaiguë et chronique, le traitement par l'éfavirenz a provoqué les effets secondaires indiqués ci-dessous.

Néphrotoxicité

L'effet toxicologique le plus marqué chez le rat ayant reçu de l'éfavirenz a été la néphrotoxicité. Les rats traités par une dose d'éfavirenz d'au moins 250 mg/kg, 2 fois par jour, pendant l'étude de 3 mois sur la toxicité liée à l'administration par voie orale, ont présenté une nécrose légère à modérée des cellules épithéliales du cortex du rein, associée à des cylindres intraluminaux, à des débris protéiniques et à une dilatation tubulaire. De plus, il y a eu des modifications rénales à un stade avancé (évoluant occasionnellement vers l'insuffisance rénale) consécutives à une obstruction tubulaire et caractérisées par une dégénérescence et une dilatation tubulaire kystique. Chez les rats, l'administration de doses de ≥ 500 mg/kg, 2 fois par jour, a entraîné occasionnellement le décès en raison d'une nécrose tubulaire aiguë. Des lésions rénales provoquées par l'administration de doses de 250 mg/kg d'éfavirenz, 2 fois par jour, pendant un mois, ont régressé complètement après une période de rétablissement de un mois. L'incidence et le degré de gravité des lésions rénales ont été plus élevés chez les rats mâles que chez les rates qui avaient reçu des doses équivalentes d'éfavirenz. La dose sans effet néphrotoxique après un traitement d'au moins 3 mois a été de 100 mg/kg, 2 fois par jour, chez les rates et de 30 mg/kg, 2 fois par jour, chez les rats.

Il n'y a pas eu de néphrotoxicité chez les macaques de Buffon ayant reçu une dose de 75 mg/kg, 2 fois par jour, (ASC = 907 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$) d'éfavirenz, pendant une période allant de 3 mois à 1 an, ou chez les singes rhésus ayant reçu 100 mg/kg/jour pendant 1 mois (ASC = 212 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$). Dans ces études, les concentrations plasmatiques moyennes d'éfavirenz chez les singes ont été supérieures à celles notées chez les rats ayant reçu des doses néphrotoxiques d'éfavirenz.

Lors d'études toxicologiques spéciales, on a observé la formation d'un glutathion conjugué de l'éfavirenz résultant de la néphrotoxicité induite par l'éfavirenz chez le rat. Lors de ces études, les interventions visant à diminuer la formation de glutathions conjugués et (ou) de leurs catabolites ont permis de réduire la néphrotoxicité induite par l'éfavirenz. Les glutathions conjugués de l'éfavirenz ne se forment pas chez le macaque de Buffon ni chez l'humain recevant l'éfavirenz. Par conséquent, la néphrotoxicité provoquée par l'éfavirenz chez le rat est considérée comme propre à cette espèce.

Changements touchant l'appareil biliaire

- a) Fibrose biliaire chez le rat : Il y a eu augmentation de l'incidence de fibrose biliaire dans le foie des rats à la suite d'un gavage par voie orale ou de l'administration dans l'alimentation de doses de ≥ 500 mg/kg/jour. Les changements, dont la gravité allait de minime à légère, n'ont touché que quelques canaux biliaires isolés. Chez les rats auxquels on avait administré de l'éfavirenz dans l'alimentation pendant trois mois, les lésions s'accompagnaient parfois d'une hyperplasie biliaire multifocale (conséquence possible d'une augmentation de la pression biliaire dans les zones de drainage où est survenue la fibrose). Aucune lésion biliaire n'a été observée chez les rats qui avaient reçu 100 mg/kg, 2 fois par jour, par gavage oral, pendant 6 mois, ou 100 mg/kg/jour dans l'alimentation pendant 3 mois.
- b) Hyperplasie biliaire chez le macaque de Buffon : Une hyperplasie biliaire minimale (augmentation du nombre de canaux biliaires de petit calibre) a été observée dans le foie de deux des quatre mâles et de deux des quatre femelles macaques de Buffon ayant reçu la dose élevée d'éfavirenz (75 mg/kg, 2 fois par jour; ASC = 907 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$) pendant un an. (Les macaques ayant reçu cette dose pendant six mois au plus n'ont pas présenté d'hyperplasie biliaire.) Les examens histologiques ou la chimie du sérum n'ont pas révélé la présence de cholestase, et le changement n'a pas été accompagné de fibrose ni de preuves histologiques de lésion hépatocellulaire adjacente. Chez les singes ayant reçu la dose de 75 mg/kg, 2 fois par jour, la concentration plasmatique moyenne d'éfavirenz a été presque 5 fois plus élevée que chez les sujets humains ayant reçu 600 mg/jour d'éfavirenz (ASC = 186 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$). La dose maximale n'ayant pas provoqué d'hyperplasie biliaire (45 mg/kg d'éfavirenz, 2 fois par jour, pendant un an au plus [ASC = 283 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$]) a été presque 1,5 fois plus élevée que celle administrée aux humains (600 mg/jour d'éfavirenz).

Lors d'une étude ultérieure d'une durée de deux ans, les doses quotidiennes totales ≥ 60 mg/kg/jour ont entraîné une hyperplasie biliaire minime à modérée chez presque tous les animaux. Le degré d'exposition du plasma à l'éfavirenz (120 mg/kg/jour, ASC de 1 871 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, après 99 semaines) a été plus élevé lors de cette étude que lors de l'étude d'une durée d'un an (voir le tableau 17).

Tableau 17

	Dose quotidienne totale	Intervalle de la C_{max}	Intervalle de l'ASC
Étude d'un an (T95-10-4)	150 mg/kg/jour	32 - 72 μM	489 - 1262 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$
Étude de deux ans (T97-11-1)	150 mg/kg/jour	42 - 159 μM	745 - 3173 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$

L'hyperplasie biliaire n'a pas été associée à des changements de nature fibrotique ou dégénérative. La cause de l'hyperplasie biliaire chez les macaques de Buffon, après le traitement par l'éfavirenz, demeure inconnue.

Hypertrophie minime des cellules folliculaires de la thyroïde

Une hypertrophie minime des cellules folliculaires de la thyroïde a été observée chez des macaques de Buffon ayant reçu ≥ 45 mg/kg d'éfavirenz, 2 fois par jour (ASC = 283 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$) pendant un an, mais non chez les macaques ayant reçu 15 mg/kg, 2 fois par jour (ASC = 65 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$) pendant un an, ou 100 mg/kg d'éfavirenz, 2 fois par jour, pendant ≤ 6 mois, ni chez les rats. Lors d'une étude d'une durée de deux ans portant sur les macaques de Buffon, on a observé une hypertrophie minime à légère des cellules folliculaires de la thyroïde dans les lobes thyroïdiens de 1/11, de 4/10, de 8/10 et de 1/5 des singes ayant reçu 0, 60, 150 ou 150/80 mg/kg/jour de DMP 266, respectivement. Lors de cette étude, l'hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde n'a pas été notée à la fin de la période de rétablissement de 26 semaines. Une augmentation de la clearance de la 1251-thyroxine et des élévations des concentrations sériques de la thyrotrophine ont été observées chez des macaques de Buffon ayant reçu 75 mg/kg d'éfavirenz, 2 fois par jour, pendant un mois. L'hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde pourrait être attribuable à l'induction de l'uridine diphosphate-glucuronyl-transférase chez cette espèce (une enzyme de phase II qui joue un rôle limitant dans la clairance de la thyroxine).

Augmentation de l'ALT

De légères augmentations du taux sérique d'ALT, mais non de celui d'AST, ont été observées chez des macaques de Buffon ayant reçu ≥ 45 mg/kg d'éfavirenz, 2 fois par jour (ASC ≥ 283 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$). Le taux d'ALT le plus élevé a été d'environ trois fois supérieur à la valeur la plus élevée observée dans le groupe témoin, la majorité des augmentations du taux d'ALT étant modestes (pas plus de 1,5 fois supérieure à la valeur la plus élevée dans le groupe témoin). Il n'y a eu aucun signe de lésion hépatocellulaire après un an de traitement. Aucune élévation du taux d'ALT liée au médicament n'a été observée chez les rats ou les singes rhésus traités par l'éfavirenz.

Prolongation du temps de céphaline activée et du temps de Quick

De légères augmentations du temps de Quick et du temps de céphaline activée ont été observées chez certains rats mâles auxquels on avait administré ≥ 50 mg/kg d'éfavirenz, deux fois par jour, pendant 6 mois. Ces prolongations n'ont pas été associées à des signes macroscopiques ou microscopiques de saignement. Aucun changement lié au médicament touchant le temps de Quick et le temps de céphaline activée chez les rates, et aucune prolongation du temps de Quick ou du temps de céphaline activée n'a été observée chez les rats mâles ou femelles dans les études ≤ 3 mois. La cause de ces prolongations chez le rat mâle est inconnue.

Chez les macaques de Buffon, une légère prolongation du temps de céphaline activée (jusqu'à 10 secondes environ de plus que la limite supérieure des valeurs de référence) a été signalée chez certains singes ayant reçu 45 mg/kg (ASC = 283 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$) ou 75 mg/kg (ASC = 907 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$) d'éfavirenz, deux fois par jour, pendant > 6 mois. L'incidence et l'importance des prolongations du temps de céphaline activée ont augmenté avec la dose, et les prolongations sont demeurées

relativement constantes tout au long des études. Un examen plus poussé a révélé une légère baisse d'activité du facteur XII chez les singes affectés et une légère baisse d'activité du facteur XI chez les singes présentant le plus long temps de céphaline activée. La baisse d'activité du facteur n'a pas été attribuée à la présence d'un inhibiteur d'origine médicamenteuse. Outre la baisse d'activité des facteurs de coagulation, aucune altération des paramètres de coagulation, de la concentration en fibrinogène, du temps de Quick ou de la numération plaquettaire n'a été signalée. Il n'y avait aucun signe de saignement macroscopique ou microscopique à l'autopsie. On ignore la cause de la baisse d'activité des facteurs XII et/ou XI.

Mutagenicity

L'éfavirenz s'est révélé négatif dans de nombreux essais *in vitro* et *in vivo* sur la génotoxicité. Ceux-ci comprenaient quatre systèmes *in vitro* : 1) test de mutations bactériennes chez *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*; 2) test de mutations directes du locus codant l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT) dans les cellules ovariennes du hamster chinois; 3) test d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes circulants de l'humain; et 4) test d'aberrations chromosomiques dans des cellules ovariennes du hamster chinois. L'éfavirenz a aussi été évalué *in vivo*, par le test du micronoyau chez la souris. Dans toutes ces épreuves, on a employé les doses ou les concentrations d'éfavirenz les plus solubles et les moins toxiques.

Reproduction et tératologie

On a noté des malformations chez 3 des 20 fœtus ou petits issus de mères macaques de Buffon traitées par l'éfavirenz (versus 0 sur 20 sujets du groupe témoin) dans le cadre d'une étude toxicologique en cours sur le développement. Les femelles gravides ont reçu des doses tout au long de la gestation (période allant de 20 à 150 jours après l'accouplement) à raison de 60 mg/kg par jour d'éfavirenz, une dose donnant lieu à des concentrations plasmatiques semblables à celles observées chez les humains ayant reçu 600 mg par jour. On a observé une anencéphalie et une anophtalmie unilatérale chez un fœtus, une microphthalmie chez un autre et enfin, une fente palatine chez un troisième. Aucune malformation n'a été observée chez les fœtus de rates ayant été traitées par l'éfavirenz; toutefois, on a noté une augmentation du nombre de résorptions fœtales et une légère hausse de mortalité chez les rats des rates qui avaient reçu des doses ayant entraîné des concentrations plasmatiques maximales et des valeurs de l'ASC équivalentes ou inférieures à celles obtenues chez les humains recevant la dose clinique recommandée. L'éfavirenz ne s'est pas révélé tératogène ou embryotoxique lorsqu'il a été administré à des lapines gravides.

Toxicité périnatale et post-natale

Une diminution de 5 à 8 % du poids moyen des rats par rapport à celui des rats témoins, ainsi qu'une légère augmentation du taux de mortalité des rats, ont été observées lorsque des doses de 50 et de 100 mg/kg ont été administrées, 2 fois par jour, lors d'une étude en cours, à des rates gravides, et jusqu'à ce que les petits soient sevrés (la dose de 100 mg/kg, 2 fois par jour, a entraîné des concentrations plasmatiques maximales et une ASC chez les rates gravides égales

ou inférieures à celles notées chez les humains recevant la dose clinique recommandée). On n'a observé, chez la première génération de descendants de rates ayant reçu des doses d'éfavirenz de 100 mg/kg, 2 fois par jour, aucun effet du médicament sur la fertilité ou l'accouplement, ni sur la maturation, l'apprentissage ou le comportement sexuels.

Exposition du fœtus et de la mère à l'éfavirenz

L'exposition du fœtus à l'éfavirenz a été documentée chez les femelles gravides du rat, du lapin et du macaque de Buffon. Chez le lapin et le macaque de Buffon, la concentration d'éfavirenz dans le sang du fœtus a été équivalente à celle dans le sang de la mère et, chez le rat, elle a été inférieure de 25 à 49 % approximativement. Les résultats de ces études indiquent que l'éfavirenz traverse le placenta chez toutes les espèces étudiées

Concentration de l'éfavirenz dans le lait maternel

L'excrétion de l'éfavirenz dans le lait maternel a été démontrée chez le rat. Chez cet animal, la concentration d'éfavirenz dans le lait maternel a été d'environ huit fois plus élevée que la concentration plasmatique chez la mère.

Évaluation de la fertilité chez le mâle et la femelle

On n'a observé aucun effet du médicament sur la fertilité ou la capacité de reproduction chez des rates ayant reçu des doses de 100 mg/kg, 2 fois par jour, ou sur la capacité de reproduction ou la motilité et la morphologie des spermatozoïdes chez les rats ayant reçu des doses de 200 mg/kg, 2 fois par jour.

Évaluation de la toxicité chez les nouveau-nés et les petits de primates, à l'exclusion de l'humain

Lors d'une étude d'une durée de 5 semaines portant sur la toxicité de l'éfavirenz administré par voie orale (à partir du deuxième jour de vie, à des doses de 30 et 45 mg/kg, 2 fois par jour) à de petits singes rhésus, on a observé une légère diminution transitoire du gain pondéral et de la consommation chez les femelles. La dose de 45 mg/kg a entraîné des signes cliniques indésirables (vomissements, léthargie, déshydratation, manque d'appétit et [ou] faiblesse) ainsi qu'une légère diminution du gain pondéral moyen chez ces petits singes. Aucune modification hématologique, biochimique ou histologique attribuable à l'éfavirenz n'a été observée à l'une ou l'autre des doses.

Carcinogénèse

Lors d'une étude d'une durée de 2 ans portant sur le pouvoir carcinogène, des doses de 25, de 75, de 150 ou de 300 mg/kg/jour d'éfavirenz ont été administrées par voie orale à des souris. Puisque l'éfavirenz est rapidement éliminé chez la souris, le degré d'exposition du plasma au médicament (mesuré par l'ASC) après l'administration de doses \leq 150 mg/kg/jour a été inférieur à celui observé chez l'humain recevant 600 mg/jour d'éfavirenz. Chez les souris ayant reçu 300

mg/kg/jour d'Éfavirenz, le degré d'exposition du plasma au médicament (ASC) a été d'environ 1,7 fois plus élevé que chez les humains recevant 600 mg/jour d'Éfavirenz. Chez les femelles, on a observé une augmentation statistiquement significative, liée à la dose, de l'incidence des tumeurs hépatiques chez les souris recevant des doses ≥ 75 mg/kg/jour, et une augmentation statistiquement significative, non liée à la dose, des tumeurs pulmonaires chez celles recevant des doses ≥ 25 mg/kg/jour d'Éfavirenz. L'Éfavirenz n'a pas augmenté l'incidence des tumeurs, de toute nature, chez les souris mâles. Étant donné l'absence d'activité génotoxique de l'Éfavirenz, la pertinence pour les humains des résultats sur les tumeurs hépatocellulaires chez des souris traitées par l'Éfavirenz, est inconnue.

Lors d'une autre étude d'une durée de 2 ans portant sur le pouvoir carcinogène, des doses orales de 25, de 50 ou de 100 mg/kg/jour d'Éfavirenz ont été administrées à des rats. Pour toutes les doses administrées, le degré d'exposition du plasma au médicament (mesuré par l'ASC) chez le rat a été beaucoup moins élevé que celui observé chez l'humain recevant 600 mg/jour d'Éfavirenz; par conséquent, il pourrait ne pas être représentatif du pouvoir carcinogène chez l'humain. La faible concentration plasmatique observée chez le rat s'explique par le fait que l'Éfavirenz est métabolisé et éliminé très rapidement chez cette espèce. Toutefois, presque tous les métabolites de l'Éfavirenz produits chez les rats sont également produits chez les humains et les taux de ces métabolites atteints lors de cette étude portant sur des rats ont été vraisemblablement beaucoup plus élevés que ceux atteints chez les humains. Par conséquent, les résultats de cette étude portant sur le pouvoir carcinogène fournissent des données probantes sur le pouvoir carcinogène des métabolites de l'Éfavirenz même si les degrés d'exposition du plasma au médicament mère ont été relativement faibles. L'Éfavirenz n'a pas entraîné d'augmentation de l'incidence des tumeurs, de toute nature, chez les rats.

On a effectué des études portant sur le pouvoir carcinogène de longue durée de l'Éfavirenz administré à des souris et à des rats. Les souris ont reçu des doses de 0, de 25, de 75, de 150 et de 300 mg/kg par jour, pendant deux ans. L'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires et des adénomes alvéolaires et bronchiolaires pulmonaires a été plus élevée qu'initialement chez les femelles. Aucune augmentation de l'incidence des tumeurs par rapport aux mesures prises initialement n'a été observée chez les mâles. Lors des études où on a administré à des rats des doses d'Éfavirenz de 0, de 25, de 50 ou de 100 mg/kg par jour, pendant deux ans, on n'a signalé aucune augmentation de l'incidence des tumeurs par rapport aux mesures prises initialement. L'exposition systémique (selon l'ASC) chez les souris a été environ 1,7 fois supérieure à celle observée chez les humains recevant 600 mg par jour. L'exposition chez les rats a été inférieure à celle notée chez les humains.

Les résultats de l'étude portant sur le pouvoir carcinogène de l'Éfavirenz chez la souris peuvent ne pas représenter un risque marqué pour les patients pour les raisons suivantes : l'incidence accrue de tumeurs hépatiques chez les souris ayant reçu l'Éfavirenz était prévisible, car l'Éfavirenz est associé à l'induction de l'activité des enzymes hépatiques métabolisant le médicament, et il a été démontré que les inducteurs enzymatiques augmentent l'incidence des tumeurs hépatiques chez les rongeurs, mais pas chez les humains. On ne peut, par ailleurs, expliquer l'incidence accrue des tumeurs pulmonaires, mais ce résultat peut également ne pas

constituer un risque marqué pour les patients traités par l'éfavirenz car : (1) l'éfavirenz n'est pas génotoxique; (2) il est connu que la lignée de souris utilisée dans ces études est sujette à ce type de tumeurs, et (3) l'incidence des tumeurs pulmonaires a diminué chez les souris mâles traités par l'éfavirenz. Chez les souris mâles, les concentrations plasmatiques de l'éfavirenz ont été égales ou supérieures à celles observées chez les souris femelles.

RÉFÉRENCES

1. Bristol-Myers Squibb Canada, SUSTIVA® Monographie De Produit, Numéro de contrôle de la présentation : 230875, le 12 décembre 2019

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **Mylan-Efavirenz**
(comprimés d'efavirenz)
600 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Mylan-Efavirenz et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Mylan-Efavirenz. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À propos de Mylan-Efavirenz?

- Mylan-Efavirenz est la marque de commerce pour l'ingrédient actif efavirenz.
- Mylan-Efavirenz appartient à une classe de médicaments antirétroviraux (anti-VIH) connue sous le nom « d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse » (INNTI).

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- Votre médecin vous a prescrit Mylan-Efavirenz parce que vous êtes infecté par le VIH. Mylan-Efavirenz doit toujours être pris en association avec d'autres médicaments antirétroviraux (souvent appelée « association médicamenteuse »).
- Pris en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, l'efavirenz réduit la charge virale et augmente le nombre de lymphocytes CD4 (une forme de cellule immunitaire dans le sang). Il est possible que l'efavirenz ne produise pas ces effets chez tous les patients.

Est-ce que Mylan-Efavirenz guérit le VIH ou le SIDA?

- Mylan-Efavirenz ne guérit pas l'infection par le VIH ni le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Les personnes qui prennent Mylan-Efavirenz peuvent continuer à présenter des infections ou d'autres maladies liées au VIH.
- Pendant votre traitement par Mylan-Efavirenz, il est important de demeurer sous les soins constants de votre médecin.

Est-ce que Mylan-Efavirenz réduit le risque de transmettre le VIH à d'autres personnes?

- Il n'a pas été démontré que Mylan-Efavirenz avait le potentiel de réduire le risque de transmettre le VIH lors de rapports sexuels ou de transfusions sanguines. Il importe de continuer la pratique des rapports sexuels protégés et d'éviter de partager des aiguilles souillées.

Les effets de ce médicament :

- Mylan-Efavirenz agit contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en réduisant la quantité de virus présente dans le sang (appelée « charge virale »).

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Ne prenez pas Mylan-Efavirenz si vous êtes allergique à l'un ou l'autre des composants des comprimés Mylan-Efavirenz (voir « Les ingrédients non médicinaux sont : »).
- Mylan-Efavirenz ne doit pas être pris en concomitance avec certains médicaments identifiés dans ce dépliant (voir la rubrique « Médicaments pouvant interagir avec Mylan-Efavirenz »).

L'ingrédient médicinal :

L'efavirenz

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les comprimés Mylan-Efavirenz contiennent 600 mg d'efavirenz et les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium, cellulose hydroxypropyl, lactose monohydraté, et stéarate de magnésium. Le pelliculage contient : hypromellose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

Les formes posologiques :

Chaque comprimé Mylan-Efavirenz contient 600 mg d'efavirenz.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT DE PRENDRE Mylan-Efavirenz

Quels renseignements devrais-je fournir à mon médecin avant d'entamer mon traitement par Mylan-Efavirenz?

- Informer votre médecin de tout problème médical passé ou présent, notamment une maladie du foie, l'hépatite, des allergies, une insuffisance rénale grave, des convulsions ou une maladie mentale.
- Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une réaction cutanée menaçante pour la vie (comme le syndrome de Stevens-Johnson).
- Informez votre médecin de toute médication (sur ordonnance et en vente libre), produit à base de plantes médicinales vitamine, supplément nutritionnel que vous prenez actuellement ou avez l'intention de prendre.
- Informez également votre médecin de toute drogue à usage récréatif (drogue de la rue, illicite) que vous prenez actuellement ou avez l'intention de prendre. L'effets de la consommation d'alcool ou d'une drogue à usage récréatif (drogue de la rue, illicite) pendant un traitement par l'efavirenz n'a fait l'objet d'aucune étude. Parce qu'il y a un risque d'interactions entre l'efavirenz et ces substances, consultez votre médecin ou un autre

professionnel de la santé avant de les utiliser en association.

- Informez votre médecin si vous avez ou avez eu un trouble du rythme cardiaque, comme un rythme cardiaque irrégulier, un prolongement de l'intervalle QT ou des facteurs de risque de Torsade de Pointes (flottement dangereux du cœur).

Considérations relatives aux contraceptifs, à la grossesse et à l'allaitement

- Informez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez le devenir. Des malformations congénitales graves ont été observées chez des animaux à naître et chez des bébés de femmes traitées par l'éfavirenz pendant la grossesse. On ignore si ces malformations sont attribuables à la prise d'éfavirenz. Les femmes ne doivent pas devenir enceinte pendant leur traitement par Mylan-Efavirenz ni pour 12 semaines après la fin du traitement. Si vous êtes enceinte, vous ne devez prendre Mylan-Efavirenz que si vous et votre médecin décidez que le bienfait escompté pour vous l'emporte sur le risque possible pour le fœtus. Si vous prenez Mylan-Efavirenz pendant que vous êtes enceinte, demandez à votre médecin comment vous inscrire au registre de femmes enceintes sous traitement antirétroviral
- Si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter votre bébé, informez-en votre médecin. Il n'est pas recommandé d'allaiter si vous êtes infectée par le VIH. Discutez-en avec votre médecin.
- Vous devez utiliser une méthode de contraception mécanique fiable en tout temps, même si vous ou votre partenaire utilisez d'autres méthodes contraceptives, dont les contraceptifs oraux (pilule) et les autres contraceptifs hormonaux (par exemple : implants, injections). Mylan-Efavirenz peut rester dans votre sang pendant un certain temps après l'arrêt du traitement. C'est pourquoi vous devez continuer à utiliser des mesures contraceptives fiables pendant 12 semaines après la fin de votre traitement par Mylan-Efavirenz.

Peut-on administrer Mylan-Efavirenz à des enfants?

- L'administration d'éfavirenz chez les enfants de moins de 3 ans n'a fait l'objet d'aucune étude.

Il est déconseillé de conduire un véhicule ou d'utiliser certains outils ou machines jusqu'à ce que vous ayez déterminé de quel façon vous répondez à la prise de Mylan-Efavirenz, car le médicament peut provoquer somnolence ou étourdissements.

La prise de Mylan-Efavirenz peut entraîner des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre médecin pourrait réaliser des analyses sanguines et en interprétera les résultats.

Pour savoir comment prendre Mylan-Efavirenz, veuillez lire attentivement la section « **PENDANT LA PRISE DE Mylan-Efavirenz** ».

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Médicaments pouvant interagir avec Mylan-Efavirenz

Mylan-Efavirenz peut interagir avec l'administration d'autres médicaments, y compris les médicaments pour traiter l'infection par le VIH. Pour cette raison, il est très important :

- d'aviser tous les professionnels de la santé que vous prenez Mylan-Efavirenz;
- d'informer votre médecin ou pharmacien de tous les médicaments que vous prenez actuellement, y compris les médicaments offerts en vente libre, sans ordonnance, toute médication complémentaire (vitamines, suppléments nutritionnels, etc.) et tout produit à base d'herbes médicinales, surtout le millepertuis;
- de consulter votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre un nouveau médicament;
- de consulter votre médecin ou votre pharmacien avant de cesser de prendre un médicament que vous prenez actuellement.

Lors de vos visites chez le médecin, apportez tous vos médicaments avec vous. Ou encore, rédigez une liste comprenant le nom de chaque médicament, la dose que vous prenez et la fréquence à laquelle vous le prenez. Votre médecin aura alors un portrait global de votre régime thérapeutique. Il ou elle sera ainsi en mesure de décider de la meilleure approche en fonction de votre situation.

Vous ne devez absolument pas prendre les médicaments suivants si vous prenez Mylan-Efavirenz. Prendre ces médicaments en même temps que Mylan-Efavirenz peut provoquer des effets secondaires qui pourraient être graves et (ou) mettre votre vie en danger :

CISAPRIDE*^z

MIDAZOLAM

TRIAZOLAM (p. ex. HALCION*)

ALCALOÏDES DE L'ERGOT (p. ex. CAFERGOT*)

PIMOZIDE (p. ex. ORAP*)

ZEPATIER

ST. JOHN'S WORT (Hypericum perforatum)

^z La CISAPRIDE n'est pas commercialisée au Canada.

Vous ne devez pas prendre des produits médicinaux renfermant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) lorsque vous prenez Mylan-Efavirenz puisque ces produits risquent d'entraver l'efficacité de Mylan-Efavirenz ou causer l'apparition d'une résistance à Mylan-Efavirenz ou aux agents de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).

Les médicaments suivants peuvent interagir avec Mylan-Efavirenz. Votre médecin déterminera si vous pouvez les prendre ou non et pourrait modifier la posologie de Mylan-Efavirenz ou des autres produits ou encore remplacer les autres produits, comme il est indiqué ci-dessous :

- Mylan-Efavirenz peut être pris avec bon nombre de médicaments fréquemment administrés aux personnes infectées par le VIH, par exemple les inhibiteurs de la protéase (comme le nelfinavir [Viracept*] et l'indinavir [Crixivan*]), et les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).
- L'utilisation de Mylan-Efavirenz avec le saquinavir (Invirase*) n'est pas recommandée si le saquinavir est le seul inhibiteur de la protéase que vous prenez.
- On ne doit pas avoir recours aux doses standard de **VORICONAZOLE (VFEND*)** lorsque ce dernier est administré avec Mylan-Efavirenz parce que ceci peut rendre le voriconazole inefficace et augmenter les risques d'effets indésirables de l'éfavirenz. On peut prendre certaines doses de voriconazole simultanément à une dose plus faible de l'éfavirenz, mais votre médecin décidera si cela est approprié.
- Si ce n'est pas la première fois que vous recevez un traitement contre l'infection au VIH, il peut être nécessaire de remplacer Tegretol* (carbamazépine), Sporanox* (itraconazole), Posanol* (posaconazole) et REYATAZ (sulfate d'atazanavir) par un autre médicament, si vous prenez l'éfavirenz.
- L'éfavirenz réduit les concentrations plasmatiques de la clarithromycine (Biaxin*) et est associé à une incidence accrue de rash; votre médecin peut choisir de vous prescrire un autre antibiotique.
- Si vous prenez Mylan-Efavirenz en association avec REYATAZ (sulfate d'atazanavir), vous devriez également prendre Norvir* (ritonavir).
- Les médicaments antipaludiques comme l'atovaquone et le proguanil, lorsqu'ils sont pris en concomitance avec Mylan-efavirenz, peuvent diminuer la quantité d'atovaquone/de proguanil dans votre sang, ce qui peut réduire l'activité antipaludique de ces médicaments. L'atovaquone et le proguanil ne doivent pas être pris en concomitance avec Mylan-Efavirenz; votre médecin doit envisager d'autres options thérapeutiques pour remplacer ces médicaments antipaludiques.
- Les antibiotiques macrolides (ex. : la clarithromycine) et les médicaments antipaludiques (ex. : l'artéméthér-luméfántrine) comptent parmi les médicaments qui peuvent interagir avec l'éfavirenz de manière à affecter l'activité électrique de votre cœur.
- L'utilisation d'EPCLISA (sofosbuvir/velpatasvir), de VOSEVI (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir) et de MAVIRET (glécaprèvir/pibrentasvir) n'est pas recommandée durant un traitement par Mylan-Efavirenz.
- Mylan-Efavirenz peut interagir avec les implants contraceptifs à base d'etonogestrel, ce qui signifie que votre implant pourrait ne pas être efficace et que vous pourriez devenir enceinte. Vous devez utiliser une méthode contraceptive de barrière, comme le condom. Parlez à votre professionnel de la santé pour obtenir des conseils sur des méthodes contraceptives supplémentaires.

Le médicament suivant ne doit pas être pris avec Mylan-Efavirenz puisqu'il contient de l'éfavirenz, l'ingrédient actif de Mylan-Efavirenz :

- ATRIPLA (éfavirenz, emtricitabine, fumarate de ténofovir disoproxil) sauf si votre médecin juge qu'un ajustement de dose est nécessaire (p. ex. avec la rifampine).
- Votre médecin peut devoir adapter la dose de Mylan-Efavirenz ou des médicaments suivants, pris en concomitance :
 - Crixivan* (indinavir)
 - Méthadone
 - Zoloft* (sertraline)
 - Wellbutrin SR, Wellbutrin XL ou Zyban (bupropion)
 - Kaletra* (lopinavir/ritonavir) L'association de lopinavir et de ritonavir ne doit pas être prise une fois par jour avec l'éfavirenz. Votre médecin pourrait vous suggérer une posologie de rechange.
 - Celsenti* (maraviroc)
 - Mycobutin* (rifabutine)
 - des médicaments qui abaissent le taux de cholestérol comme Lipitor* (atorvastatine), Pravachol* (pravastatine) et Zocor* (simvastatine),
 - Rifadin* (rifampine) ou tout médicaments contenant de la rifampine comme Rofact* et Rifater*,
 - des inhibiteurs calciques, tels que Cardizem* ou Tiazac* (diltiazem), Covera HS, Isoptin SR ou Tarka (vérapamil) et d'autres.
 - Immunosuppresseurs, tels que Neoral* (cyclosporine), Advagraf* ou Prograf* (tacrolimus), Rapamune* ou Torisel* (sirolimus)
 - des agents antiviraux contre l'hépatite C
 - des antipaludiques comme Coartem*♦ et Riamet*♦ (artéméthér/luméfántrin)
- ♦ Non commercialisé au Canada
- Les effets d'une association de drogues euphorisantes (drogues illicites) ou d'alcool avec l'éfavirenz n'ont fait l'objet d'aucune étude. Puisque ces substances pourraient interagir entre elles, discutez-en avec votre médecin avant d'en consommer en concomitance avec l'éfavirenz.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

TRAITEMENT PAR Mylan-Efavirenz

Posologie habituelle

- La posologie recommandée chez les adultes et les enfants de plus de 40 kg (88 lb) est de 600 mg de Mylan-Efavirenz, une fois par jour (trois capsules de 200 mg OU 1 comprimé de 600 mg).
- Pour les enfants pesant 40 kg ou moins, la dose, administrée une fois par jour, est déterminée selon leur poids.
- Les capsules de Mylan-Efavirenz ne doivent être administrées que chez les enfants qui sont capables de les

- avaler.
- Il faut prendre Mylan-Efavirenz à jeun, de préférence au coucher. La prise de Mylan-Efavirenz en même temps que des aliments élève les concentrations d'efavirenz dans le sang et peut accroître le risque de réactions indésirables.
- Votre médecin ou votre pharmacien vous indiquera la posologie appropriée.

À faire et à ne pas faire pendant le traitement par Mylan-Efavirenz?

- Prenez Mylan-Efavirenz avec de l'eau.
- Ne croquez ni les capsules ni les comprimés.
- Les symptômes touchant le système nerveux peuvent être mieux tolérés lorsque Mylan-Efavirenz est pris au coucher.
- Il est important que vous preniez Mylan-Efavirenz comme le médecin vous l'a prescrit. Ne modifiez pas vous-même la dose.
- Mylan-Efavirenz ne devrait pas être employé seul pour traiter l'infection par le VIH. Il devrait toujours être administré en association avec d'autres agents antirétroviraux pour éviter que le virus ne devienne résistant au traitement médicamenteux.
- Vous ne devriez pas cesser de prendre Mylan-Efavirenz sans avoir consulté votre médecin au préalable.
- Si vous n'êtes pas certain de ce que vous devez faire ou si vous avez besoin d'aide pour savoir quand il convient de prendre votre médicament, adressez-vous à votre médecin ou à un autre professionnel de la santé.
- Si cela peut vous aider, demandez à un ami ou à un membre de votre famille de vous faire penser qu'il est temps de prendre vos médicaments.
- Si votre provision de Mylan-Efavirenz diminue, faites renouveler votre ordonnance par votre pharmacien ou votre médecin. Il est très important de ne jamais manquer de Mylan-Efavirenz, car votre charge virale pourrait augmenter si le traitement est interrompu, même pendant peu de temps; le virus peut alors devenir plus difficile à combattre.
- Rappelez-vous que Mylan-Efavirenz vous a été prescrit à vous seulement. Ne donnez jamais vos médicaments à d'autres personnes.
- Ne prenez pas Mylan-Efavirenz après la fin du mois et de l'année indiqués sur le flacon, sous la mention « date de péremption ».

Surdose :

En cas de surdose, communiquez avec un professionnel de la santé (p. ex. médecin), le service d'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous oubliez de prendre Mylan-Efavirenz, **ne doublez pas la dose suivante**. Prenez la dose que vous avez

oubliée le plus tôt possible et continuez votre traitement comme d'habitude.

- Essayez de ne pas sauter de dose. Lorsque vous prenez un médicament anti-VIH, l'oubli d'une dose ou le non-respect de la posologie peuvent entraîner une augmentation de la concentration du virus dans l'organisme. Le VIH peut alors devenir résistant, ce qui signifie qu'il subit un changement ou une mutation qui rendent le médicament inefficace.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

- Comme tous les médicaments, Mylan-Efavirenz entraîne des effets qui peuvent varier d'une personne à une autre. Tout médicament peut avoir des effets non voulus ou indésirables, appelés effets secondaires. Certains patients peuvent ressentir des effets secondaires, d'autres pas.
- Les effets secondaires les plus fréquents sont l'éruption cutanée et les symptômes neurologiques, comprenant les étourdissements, l'insomnie (difficulté à s'endormir), la somnolence, une capacité de concentration réduite, et des rêves anormaux. Ces effets secondaires sont généralement d'intensité légère à modérée et ont tendance à se résorber après quelques semaines de traitement par l'efavirenz. Une réduction de la dose ne semble pas aider et n'est d'ailleurs pas recommandée.
- Certains de ces effets secondaires, comme les étourdissements, seront probablement moins évidents si vous prenez Mylan-Efavirenz au coucher. Assurez-vous d'aviser votre médecin de ces effets secondaires s'ils persistent ou s'ils vous incommode.
- Un petit nombre de patients ont manifesté une grave dépression, des pensées étranges ou un comportement colérique. Certains patients ont eu des idées suicidaires et quelques patients se sont suicidés. Ces problèmes semblent survenir plus souvent chez les patients qui ont déjà présenté des troubles mentaux. Informez immédiatement votre médecin si vous croyez que vous ressentez ces symptômes; votre médecin décidera si vous pouvez poursuivre votre traitement par l'efavirenz.
- Étourdissements, troubles de la concentration et somnolence ont été signalés avec la prise d'efavirenz. Si vous remarquez l'un ou l'autre de ces symptômes, vous devriez éviter les tâches pouvant s'avérer dangereuses comme conduire un véhicule ou opérer des outils ou des machines.
- Vous devriez consulter votre médecin si vous présentez une éruption cutanée, puisque certaines d'entre elles peuvent être graves. Toutefois, la majorité des cas d'éruption se résorbent sans modification à votre traitement.
- Les éruptions cutanées semblent être plus courantes chez les enfants que chez les adultes traités par l'efavirenz.
- Des graves troubles hépatiques, y compris une insuffisance hépatique, évoluant dans certains cas vers un décès ou une greffe, sont survenus sous traitement par

l'éfavirenz. La plupart des cas concernaient des patients déjà atteints d'une maladie hépatique chronique, cependant, il y a eu quelques cas de patients qui ne présentaient pas de maladie hépatique.

- Des changements pourraient survenir dans votre système immunitaire (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire) lorsque vous commencerez à prendre des médicaments. Il se peut que votre système immunitaire se renforce et commence à combattre des infections à l'état latent dans votre organisme depuis longtemps. Une maladie auto-immune (lorsque le système immunitaire attaque des tissus sains de l'organisme) peut également survenir après le début de la prise des médicaments contre l'infection à VIH. En voici quelques exemples : la maladie de Basedow, le syndrome de Guillain-Barre, la polymyosite et l'hépatite chronique active auto-immune. Les maladies auto-immunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Soyez à l'affût de tout symptôme comme :
 - fièvre, rougeurs, éruptions cutanées ou enflure
 - fatigue
 - douleurs articulaires ou musculaires
 - engourdissement ou faiblesse commençant dans les mains et les pieds et se déplaçant vers le tronc du corps
 - palpitations (douleur thoracique) ou fréquence cardiaque élevée
 - yeux globuleux, sensibilité à la lumière ou changements de la vision
 - jaunissement de la peau
 - difficulté à parler, à mastiquer ou à avaler

Si vous remarquez ces symptômes, consultez immédiatement votre médecin.

Autres effets secondaires

- Parmi les autres effets secondaires rapportés, on compte la fatigue, la nausée, la diarrhée et les maux de tête. Ces effets peuvent être attribuables à l'éfavirenz ou aux autres médicaments que vous prenez.
- Informez votre médecin ou autre professionnel de la santé si vous remarquez ces symptômes ou tout autre effet indésirable non mentionné dans ce dépliant s'ils persistent ou s'ils vous incommode.

N'oubliez pas. Vous ne devez pas cesser de prendre Mylan-Efavirenz sans d'abord en discuter avec votre médecin. Il ou elle pourrait vous aider à gérer ces effets secondaires sans cesser la prise de vos médicaments anti-VIH.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.				
Effets / Symptôme		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquents	Troubles psychiatriques graves Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • Dépression grave • Pensées suicidaires • Pensées étranges • Comportements agressifs • Catatonie (impossibilité de bouger ou de parler normalement) 		✓	
Peu fréquents	Grave éruption cutanée Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • Formation de cloques ou desquamation de la peau • Formation de cloques ou desquamation de la bouche, des lèvres ou de la gorge • Fièvre accompagnée de malaise généralisé 			✓
Rares	Hépatotoxicité Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • Jaunisse (couleur jaune de la peau ou du blanc des yeux) • Urine foncée • Décoloration des selles • Perte d'appétit pendant au moins plusieurs jours • Douleur au bas de l'estomac • Douleur au bas du ventre 		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par Mylan-Efavirenz.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

On doit conserver Mylan-Efavirenz entre 15°C et 30°C.

Comme pour tout médicament, Mylan-Efavirenz devrait être gardé hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

PRAVACHOL^{MD} est une marque déposée de Bristol-Myers Squibb Company utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada

* Les autres marques indiquées dans ce dépliant sont des marques de commerce de leur propriétaire respectif.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de Mylan-Efavirenz :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), ou en téléphonant le 1-844-596-9526.

Le présent dépliant a été rédigé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Dernière révision : 15 février, 2021



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-844-596-9526
www.mylan.ca

REYATAZ^{MD} est une marque déposée de Bristol-Myers Squibb Holdings Ireland, utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada.