

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## Pr<sup>TEVA</sup>-EFAVIRENZ

Comprimés d'Éfavirenz

600 mg

Norme Teva

Antirétroviral

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
M1B 2K9

Date de rédaction :  
Le 7 juillet 2013  
Date de révision :  
Le 22 janvier 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 280170

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	3
<b>RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT</b> .....	3
<b>INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE</b> .....	3
<b>CONTRE-INDICATIONS</b> .....	3
<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	4
<b>EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	11
<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	18
<b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	24
<b>SURDOSAGE</b> .....	26
<b>MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	26
<b>CONSERVATION ET STABILITÉ</b> .....	33
<b>FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> ....	33
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	34
<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</b> .....	34
<b>ESSAIS CLINIQUES</b> .....	35
<b>PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE</b> .....	42
<b>VIROLOGIE</b> .....	44
<b>TOXICOLOGIE</b> .....	45
<b>RÉFÉRENCES</b> .....	52
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	53

**PrTEVA-EFAVIRENZ**  
Comprimés d'éfavirenz

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 600 mg	Cellulose microcristalline, eau purifiée, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, laurylsulfate de sodium, poloxamère et stéarate de magnésium. La pellicule d'enrobage contient les ingrédients suivants : dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol et triacétine.

*\*Pour prendre connaissance de la liste complète, reportez-vous à la section [FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).*

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

TEVA-EFAVIRENZ (éfavirenz) est indiqué pour le traitement de l'infection par le VIH-1, en association avec d'autres agents antirétroviraux.

**CONTRE-INDICATIONS**

TEVA-EFAVIRENZ (éfavirenz) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité clinique importante à l'un ou l'autre de ses ingrédients. Pour connaître la liste complète des ingrédients, reportez-vous à la section [FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la présente monographie.

TEVA-EFAVIRENZ ne doit pas être administré en concomitance avec le cisapride<sup>1</sup>, le midazolam, le triazolam, le pimizide ou les dérivés de l'ergot de seigle, car l'éfavirenz étant en compétition avec ces agents pour le CYP3A4, une inhibition de leur métabolisme pourrait en résulter, exposant ainsi les patients à des réactions indésirables graves et/ou potentiellement mortelles (p. ex. arythmie cardiaque, sédation prolongée ou dépression respiratoire). (Voir le [Tableau I.](#))

L'administration concomitante d'éfavirenz et d'elbasvir, de grazoprévir ou de voriconazole est contre-indiquée, en raison du risque de diminution significative des concentrations plasmatiques d'elbasvir, de grazoprévir ou de viroconazole. Cet effet est dû à l'induction du CYP3A4 par l'éfavirenz, et peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique.

<sup>1</sup> Le cisapride n'est pas commercialisé au Canada.

En raison du risque de diminution de la concentration plasmatique et des effets cliniques de TEVA-EFAVIRENZ, les préparations phytothérapeutiques contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être utilisées en concomitance avec ce médicament.

<b>Tableau I – Médicaments dont l'administration concomitante avec TEVA-EFAVIRENZ est contre-indiquée</b>		
<b>Classe de médicament</b>	<b>Médicaments de cette classe contre-indiqués pendant un traitement par TEVA-EFAVIRENZ</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Benzodiazépines	Midazolam, triazolam	Risque de réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital, telles qu'une sédation accrue ou prolongée ou une dépression respiratoire.
Modificateurs de la motilité GI	Cisapride*	Risque de réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital, telles qu'arythmies cardiaques.
Antimigraineux	Dérivés de l'ergot (dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine)	Risque de réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital, telles qu'une intoxication aiguë à l'ergot, caractérisée par l'angiospasme périphérique et l'ischémie des membres et des autres tissus.
Neuroleptiques	Pimozide	Risque de réactions graves et/ou menaçant le pronostic vital, telles qu'arythmies cardiaques.
Agents antiviraux contre l'hépatite C	Elbasvir/grazoprévir	Peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique de l'elbasvir/grazoprévir
Produits phytothérapeutiques	Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Peut entraîner une perte de la réponse virologique et l'apparition d'une résistance à TEVA-EFAVIRENZ ou aux agents de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).
Antifongiques	Voriconazole	Peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique du voriconazole et accroître le risque d'effets indésirables associés à l'éfavirenz.

\* Le cisapride n'est pas commercialisé au Canada.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

L'administration concomitante de TEVA-EFAVIRENZ et d'ATRIPLA – une association à dose fixe d'éfavirenz, d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil – n'est pas recommandée.

### **Effets sur la capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner des machines**

TEVA-EFAVIRENZ peut entraîner des étourdissements, une altération de la concentration et/ou de la somnolence. Il faut donc conseiller aux patients d'éviter toute tâche potentiellement

dangereuse, comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines, s'ils éprouvent de tels symptômes (*voir* [Neurologie](#)).

**Pouvoir carcinogène, pouvoir mutagène et altération de la fécondité** (*voir* [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 TEVA-EFAVIRENZ chez les patients qui reçoivent en concomitance un médicament associé à un risque connu de torsades de pointes ainsi que chez les patients qui présentent un risque élevé de torsade de pointes.

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### **Lipides sériques et glycémie**

Le taux des lipides sériques et la glycémie peuvent augmenter pendant le traitement antirétroviral (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.

#### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

Des cas d'insuffisance hépatique ont été signalés après la commercialisation du produit, 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](#)).

Dans les études cliniques contrôlées, le taux de pancréatite clinique observé chez les patients recevant de l'éfavirenz (1 sujet sur 1008 [0,1 %]) a été semblable au taux observé chez les patients qui n'en recevaient pas (2 sujets sur 635 [0,3 %]).

On a observé nettement plus de cas d'élévation asymptomatique de l'amylase sérique chez les patients traités par l'éfavirenz (600 mg) que chez les patients du groupe témoin (*voir* [EFFETS INDÉSIRABLES – Résultats hématologiques et biochimiques anormaux](#)).

Des cas d'hypertriglycémie – dont certains atteignaient une ampleur pouvant prédisposer à la pancréatite – ont été signalés chez des patients recevant de l'éfavirenz, mais parmi les patients présentant un taux élevé de triglycérides, aucun n'a souffert de pancréatite. Étant donné que les sujets n'étaient pas à jeun au moment où les taux de triglycérides ont été mesurés, on ignore la portée clinique exacte de ces données.

#### **Réactions d'hypersensibilité**

Peu de cas (< 1 %) de réaction d'hypersensibilité ont été observés chez les patients sous éfavirenz dans les études cliniques.

## **Système immunitaire**

Des cas de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire ont été signalés chez des patients recevant un traitement antirétroviral d'association qui comprenait de l'éfavirenz. Durant la phase initiale du traitement, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes résiduelles ou à guérison lente (par ex. infection à *Mycobacterium avium*, cytomégalovirus, pneumonie pneumocystique [PPC] ou tuberculose) peut survenir chez certains patients qui répondent au traitement antirétroviral. Le cas échéant, cette réaction peut commander une évaluation plus approfondie et un traitement.

Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow, la polymyosite et 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 plusieurs mois après le début du traitement.

## **Neurologie**

### **Symptômes intéressant le système nerveux**

Au cours des essais cliniques contrôlés, 53 % des patients recevant l'éfavirenz ont signalé des effets touchant le système nerveux central, comparativement à 25 % chez les patients des groupes témoins. Ces symptômes comprenaient entre autres 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 %). La proportion des patients chez qui ces symptômes ont été graves, au cours des essais cliniques contrôlés, s'est élevée à 2 % chez les sujets recevant 600 mg d'éfavirenz par jour et à 1,3 % chez les sujets des groupes témoins. Toujours au cours des essais cliniques, 2,1 % des patients sous éfavirenz ont interrompu le traitement en raison de symptômes touchant le système nerveux. La plupart du temps, ces symptômes apparaissent le premier ou le deuxième jour du traitement et disparaissent au bout de 2 à 4 semaines. Ainsi, après 4 semaines de traitement, la prévalence des symptômes affectant le système nerveux d'intensité pour le moins modérée a été de 5 % à 9 % chez les patients recevant un traitement d'association comprenant de l'éfavirenz et de 3 % à 5 % chez les patients recevant un traitement témoin. On doit faire savoir aux patients qu'il y a de bonnes chances que ces symptômes courants s'atténuent avec la poursuite du traitement. En outre, ils peuvent être plus faciles à tolérer lorsque le médicament est administré au coucher (*voir* [EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

L'analyse des données à long terme de l'étude AI266-006 (suivi médian de 180 semaines chez les patients sous éfavirenz + zidovudine + lamivudine, de 102 semaines chez les patients sous éfavirenz + indinavir et de 76 semaines chez les patients sous indinavir + zidovudine + lamivudine) a montré qu'après 24 semaines de traitement, la fréquence de nouveaux symptômes touchant le système nerveux était généralement comparable chez les patients recevant de l'éfavirenz et chez les patients du groupe témoin, dont le traitement comprenait de l'indinavir.

Les patients qui reçoivent TEVA-EFAVIRENZ doivent être informés du risque d'effets additifs sur le système nerveux central en cas de prise concomitante d'alcool ou d'agents psychotropes.

## Convulsions

L'emploi de cet agent commande la prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions. En effet, de rares cas de convulsions ont été observés – en général en présence d'antécédents médicaux connus de convulsions – chez des patients recevant de l'éfavirenz. Dans l'ensemble, le taux de convulsions observé dans les essais cliniques contrôlés s'est élevé à 0,89 % chez les patients traités par l'éfavirenz et à 0,63 % chez les patients des groupes témoins. Il peut être nécessaire, chez les patients qui reçoivent des anticonvulsivants essentiellement métabolisés par le foie, comme la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital, de surveiller les concentrations plasmatiques de ces agents à intervalles réguliers pendant le traitement par l'éfavirenz (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

## Effets psychiatriques

De graves effets indésirables de nature psychiatrique ont été signalés chez des patients traités par l'éfavirenz. Ainsi, lors d'essais contrôlés, la fréquence d'effets psychiatriques graves particuliers observée a) chez 1008 patients ayant reçu, pendant 2,1 ans en moyenne, un traitement d'association comprenant de l'éfavirenz et b) chez 635 patients ayant reçu, pendant 1,5 an en moyenne, un traitement témoin, s'est élevée respectivement à la valeur indiquée ci-après pour les cas a) et b) : dépression grave (2,4 %, 0,9 %), idéation suicidaire (0,7 %, 0,3 %), tentative de suicide (0,5 %, 0 %), comportement agressif (0,4 %, 0,5 %), réactions paranoïdes (0,4 %, 0,3 %) et réactions maniaques (0,2 %, 0,3 %). Lorsque, dans le cadre d'une analyse multifactorielle des données de l'étude AI266-006, on a combiné et évalué collectivement des symptômes de nature psychiatrique semblables aux symptômes observés ci-dessus, il est apparu que le traitement comprenant de l'éfavirenz était associé à une fréquence accrue de ce type de symptômes. Les autres facteurs associés à une fréquence accrue de ces symptômes étaient 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 et dans le groupe sous éfavirenz, et dans le groupe témoin. Dans l'étude AI266-006, de nouveaux symptômes psychiatriques graves sont apparus tout au long de l'étude autant chez les patients traités par l'éfavirenz que chez les patients du groupe témoin. L'apparition d'un ou de plusieurs de ces symptômes psychiatriques a incité 1 % des patients sous éfavirenz à abandonner ou à interrompre le traitement. Des cas occasionnels de suicide, de délire, de comportements s'apparentant à la psychose et de catatonie ont été signalés après la commercialisation du produit, mais aucun lien de causalité avec l'éfavirenz n'a pu être établi. En cas d'effets indésirables graves de nature psychiatrique, le patient doit consulter immédiatement un médecin, lequel évaluera s'il est possible que ces symptômes soient liés à l'emploi de TEVA-EFAVIRENZ et, le cas échéant, déterminera si la poursuite du traitement comporte plus de risques que de bienfaits (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## Sensibilité/résistance

TEVA-EFAVIRENZ (éfavirenz) ne doit pas être utilisé comme agent unique dans le traitement de l'infection par le VIH ni ajouté à un schéma thérapeutique inefficace, car, comme dans le cas de tous les autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), le virus devient rapidement résistant lorsque l'éfavirenz est administré en monothérapie. Le choix des nouveaux agents à utiliser en association avec l'éfavirenz doit tenir compte du risque de

résistance croisée. (Pour de plus amples renseignements, consultez les directives les plus récentes sur les traitements antirétroviraux.)

## Résistance

Des isolats cliniques présentant une sensibilité réduite à l'éfavirenz ont été obtenus en culture cellulaire. La substitution d'acide aminé le plus fréquemment observée dans les études cliniques sur l'éfavirenz était la K103N (54 %). Une ou plusieurs substitutions ont été observées dans la transcriptase inverse de patients n'ayant pas répondu au traitement par l'éfavirenz en association avec d'autres agents antirétroviraux, substitutions intéressant les acides aminés occupant les positions 98, 100, 101, 103, 106, 108, 188, 190, 225, 227 et 230. Les autres mutations de résistance d'apparition fréquente comprenaient les substitutions L100I (7 %), K101E/Q/R (14 %), V108I (11 %), G190S/T/A (7 %), P225H (18 %) et M230I/L (11 %) (*voir* [VIROLOGIE](#)).

## Résistance croisée

L'existence d'une résistance croisée entre les divers INNTI est reconnue. Ainsi, par comparaison avec les observations initiales, des isolats cliniques déjà caractérisés comme résistants à l'éfavirenz ont également présenté, en culture cellulaire, une résistance phénotypique à la delavirdine et à la névirapine. Des isolats viraux cliniques résistants à la delavirdine et/ou à la névirapine ont présenté, en culture cellulaire, une sensibilité réduite à l'éfavirenz après avoir acquis une substitution associée à la résistance aux INNTI (A98G, L100I, K101E/P, K103N/S, V106A, Y181X, Y188X, G190X, P225H, F227L ou M230L) (*voir* [VIROLOGIE](#)).

## Peau

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

Pendant les essais cliniques contrôlés, 26 % (266/1008) des patients recevant 600 mg d'éfavirenz ont présenté un nouvel épisode d'éruption cutanée, comparativement à 17 % (111/635) des patients des groupes témoins. Des cas d'éruption cutanée associée à la formation de cloques, à une desquamation humide ou à une ulcération ont été observés chez 0,9 % (9/1008) des patients sous éfavirenz. La période médiane ayant précédé l'apparition des éruptions chez les adultes a été de 11 jours, et la durée médiane des épisodes a été de 16 jours. Le taux d'abandon du traitement associé aux éruptions cutanées a été de 6,4 % (17/266), comparativement à 1,7 % (17/1008) pour l'ensemble des patients des essais cliniques.

Peu de cas d'éruptions cutanées de grade 4 (comprenant le syndrome de Stevens Johnson, l'érythème polymorphe, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et la dermatite exfoliatrice) ont été observés (< 1 %) chez les patients sous éfavirenz dans les essais cliniques.

Une éruption cutanée a été signalée chez 26 enfants sur 57 (46 %) ayant été traités par de l'éfavirenz en capsules. L'un d'eux a présenté une éruption de grade 3 (éruption confluyente



accompagnée de fièvre), et deux autres une éruption de grade 4 (érythème polymorphe). La période médiane ayant précédé l'apparition des éruptions chez les enfants a été de 8 jours. Avant de commencer un traitement par TEVA-EFAVIRENZ chez l'enfant, on peut envisager l'administration d'un antihistaminique approprié comme mesure de prophylaxie (*voir* [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Populations et cas particuliers**

#### **Grossesse**

L'administration d'éfavirenz durant le premier trimestre de la grossesse pouvant nuire au fœtus, les femmes qui en reçoivent ne doivent pas devenir enceintes durant le traitement par TEVA-EFAVIRENZ ni au cours des 12 semaines qui suivent l'arrêt du traitement. Une méthode de contraception de type barrière doit être utilisée en association avec une autre méthode de contraception (p. ex. contraceptif oral ou autre contraceptif hormonal) en tout temps (*voir* [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [TOXICOLOGIE](#)). Étant donné que l'éfavirenz possède une longue demi-vie d'élimination, on recommande l'utilisation d'une méthode contraceptive adéquate pendant les 12 semaines qui suivent l'arrêt du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent passer 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. Par conséquent, TEVA-EFAVIRENZ ne doit être administré durant la grossesse que si les bienfaits éventuels justifient les risques potentiels pour le fœtus, par exemple si la femme enceinte ne dispose d'aucune autre option thérapeutique.

#### **Registre des femmes enceintes en traitement antirétroviral**

Afin de surveiller le pronostic fœtal chez les femmes enceintes exposées à TEVA-EFAVIRENZ (éfavirenz), un registre des femmes enceintes en traitement antirétroviral a été mis sur pied. On encourage les médecins à y inscrire leurs patientes de l'une des trois façons suivantes :

par Internet : [www.apregistry.com](http://www.apregistry.com)

par téléphone : 1-800-258-4263

par télécopieur : 1-800-800-1052

En juillet 2013, le registre comptait 1067 cas prospectifs de femmes enceintes ayant été exposées à des schémas thérapeutiques contenant de l'éfavirenz. Dans 904 cas, l'exposition a eu lieu au cours du premier trimestre. Des anomalies congénitales ont été observées chez 18 nouveau-nés sur 766 (exposition au cours du premier trimestre) et chez 3 des 160 nouveau-nés dont la mère avait été exposée au cours du deuxième ou du troisième trimestre. L'une des malformations 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 unique 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. Toutefois, ce cas s'est manifesté par des fissures faciales obliques graves et des brides amniotiques graves, manifestations connues pour être associées à l'anophtalmie.

Les résultats de sept comptes rendus rétrospectifs faisaient état d'anomalies du tube neural, y compris la méningomyélocèle. Toutes les mères avaient été exposées à un traitement contenant

de l'éfavirenz (autre que sous forme de comprimés d'association à doses fixes contenant de l'éfavirenz) durant le premier trimestre de la grossesse.

Bien qu'aucune relation de cause à effet entre ces cas et l'utilisation de l'éfavirenz n'ait pu être établie, des anomalies semblables ont été observées lors d'études non cliniques sur l'éfavirenz (voir [TOXICOLOGIE – Reproduction et tératologie](#)).

### **Allaitement**

Afin d'éviter la transmission du VIH, les femmes qui sont infectées par ce virus ne devraient pas donner le sein. On sait que l'éfavirenz est excrété dans le lait maternel, mais les informations quant à ses effets chez les nouveau-nés et les nourrissons sont insuffisantes pour qu'on puisse exclure un risque. L'allaitement doit être interrompu durant le traitement par TEVA-EFAVIRENZ.

### **Enfants**

L'étude ACTG 382 est une étude ouverte non contrôlée de 48 semaines menée actuellement chez 57 enfants ayant déjà été traités par des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), et dont l'objectif est d'établir l'innocuité, la pharmacocinétique et l'activité antivirale de l'éfavirenz en association avec le nelfinavir (à raison de 20 à 30 mg/kg *tid*) et des INTI. L'âge moyen des sujets est de 8 ans (plage : 3 à 16 ans). L'éfavirenz n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 3 ans ou de moins de 13 kg. Exception faite d'une fréquence plus élevée de cas d'éruptions cutanées, de 46 % (26/57) chez les enfants comparativement à 26 % chez les adultes, et d'une fréquence plus élevée d'éruptions cutanées de grade 3 ou 4, de 5 % (3/57) chez les enfants comparativement à 0,9 % chez les adultes, le type et la fréquence des effets indésirables observés chez les enfants après 48 semaines ont été généralement similaires à ceux qui ont été observés chez les patients adultes (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

La dose initiale d'éfavirenz, qui était de 600 mg par jour, a été ajustée en fonction de la taille, d'après le poids, de telle sorte que l'ASC se situe entre 190 et 380  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ . La pharmacocinétique de l'éfavirenz était semblable chez les enfants et les adultes. Chez les 48 enfants ayant reçu l'équivalent d'une dose de 600 mg d'éfavirenz, la  $C_{\text{max}}$  et la  $C_{\text{min}}$  à l'état d'équilibre ont été respectivement de  $14,2 \pm 5,8 \mu\text{M}$  (moyenne  $\pm$  ÉT) et de  $5,6 \pm 4,1 \mu\text{M}$ , et l'ASC a été de  $218 \pm 104 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  (voir également [PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE](#)).

### **Personnes âgées**

Le nombre de sujets de plus de 65 ans ayant participé aux études cliniques sur l'éfavirenz n'était pas suffisamment élevé pour que l'on puisse affirmer si ces derniers réagissent au médicament de manière différente des plus jeunes. En général, compte tenu du fait que les cas de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de comorbidité et de polythérapie sont plus fréquents chez les personnes âgées, on doit se montrer prudent dans le choix de la dose chez ces patients.

### **Insuffisance hépatique**

La pharmacocinétique de l'éfavirenz n'a pas été étudiée de manière approfondie chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh) car les données sont insuffisantes. Étant donné que l'éfavirenz subit un métabolisme important par le cytochrome P<sub>450</sub> et que l'expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère est limitée, TEVA-EFAVIRENZ doit être administré avec prudence chez ces

patients (*voir* [Surveillance et épreuves de laboratoire – Enzymes hépatiques, EFFETS INDÉSIRABLES – Résultats hématologiques et biochimiques anormaux, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) *et* [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique – Populations et cas particuliers](#)).

### **Insuffisance rénale**

La pharmacocinétique de l'éfavirenz n'a pas été étudiée chez les insuffisants rénaux, mais comme moins de 1 % de la dose est excrétée telle quelle dans l'urine, l'insuffisance rénale ne devrait avoir que des répercussions minimales sur l'élimination de l'éfavirenz. Étant donné qu'on ne possède aucune expérience sur l'utilisation de cet agent en présence 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**

On recommande de surveiller les taux de cholestérol et de triglycérides chez les patients qui prennent TEVA-EFAVIRENZ (*voir* [EFFETS INDÉSIRABLES – Résultats hématologiques et biochimiques anormaux](#)).

#### **Enzymes hépatiques**

On recommande de surveiller les enzymes hépatiques chez les patients atteints d'une maladie hépatique sous-jacente, hépatite B ou C comprise, ainsi que chez ceux qui reçoivent d'autres médicaments hépatotoxiques. Des cas d'insuffisance hépatique ont été signalés après la commercialisation de l'éfavirenz, y compris chez des patients qui ne présentaient pas de maladie hépatique préexistante ou d'autres facteurs de risque identifiables (*voir* [Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament](#)). La surveillance des enzymes hépatiques est également à envisager chez les patients qui ne présentent pas de dysfonctionnement hépatique préexistant ou d'autres facteurs de risque. Si le taux de transaminases sériques demeure constamment au-dessus de cinq fois la limite supérieure de la normale, il faut déterminer si les avantages de la poursuite du traitement par TEVA-EFAVIRENZ l'emportent sur les risques potentiels d'hépatotoxicité importante (*voir* [EFFETS INDÉSIRABLES – Résultats hématologiques et biochimiques anormaux](#)).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

L'éfavirenz a été étudié chez 9200 patients. Les effets indésirables les plus importants ayant été observés chez les patients traités par l'éfavirenz sont des symptômes touchant le système nerveux, des symptômes de nature psychiatrique et des éruptions cutanées.

L'innocuité à long terme des schémas thérapeutiques contenant de l'éfavirenz a été évaluée lors d'un essai contrôlé dans lequel les patients ont reçu les 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 semaines). L'utilisation prolongée d'éfavirenz dans cette étude n'a été associée à aucun nouveau problème d'innocuité.

### Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

#### Symptômes touchant le système nerveux

Parmi les patients ayant reçu de l'éfavirenz, 53 % ont signalé avoir eu des symptômes intéressant le système nerveux central (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Neurologie](#)). Le tableau II présente la fréquence des symptômes signalés en fonction de leur gravité, ainsi que le taux d'abandon observé dans les essais 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. La fréquence des symptômes spécifiques touchant les systèmes nerveux central et périphérique est présentée dans le tableau II.

**Tableau II – Pourcentage de patients présentant au moins un symptôme intéressant le système nerveux central<sup>1,2</sup>**

Pourcentage de patients présentant les symptômes suivants :	Éfavirenz, 600 mg/jour (N = 1008)	Groupes témoins (N = 635)
	%	%
Symptômes légers <sup>3</sup>	33,3	15,6
Symptômes modérés <sup>4</sup>	17,4	7,7
Symptômes graves <sup>5</sup>	2	1,3
Symptômes légers, modérés ou graves	52,7	24,6
Symptômes ayant dicté l'abandon du traitement	2,1	1,1

1 Comprend les événements signalés sans égard à leur cause.

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

3 « Légers » = symptômes ne perturbant pas les activités quotidiennes du patient.

4 « Modérés » = symptômes susceptibles de perturber les activités quotidiennes du patient.

5 « Graves » = symptômes qui empêchent le patient d'effectuer ses activités quotidiennes habituelles.

L'analyse des données à long terme (durée médiane du traitement de 180 semaines, 102 semaines et 76 semaines pour les patients recevant respectivement les associations éfavirenz + zidovudine + lamivudine, éfavirenz + indinavir, et indinavir + zidovudine + lamivudine) a montré qu'après 24 semaines de traitement, la fréquence des nouveaux symptômes touchant le système nerveux était généralement semblable chez les patients sous éfavirenz et chez les patients du groupe témoin.

#### Symptômes psychiatriques

De graves effets indésirables de nature psychiatrique ont été signalés chez des patients traités par l'éfavirenz. Ainsi, lors d'essais contrôlés, la fréquence d'effets psychiatriques graves particuliers observée a) chez les patients ayant reçu de l'éfavirenz et b) chez les patients ayant reçu un

traitement témoin s'est élevée respectivement à la valeur indiquée ci-après pour les cas a) et b) :  
 dépression grave (2,4 %, 0,9 %), idéation suicidaire (0,7 %, 0,3 %), tentative 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 – Effets psychiatriques](#)) D'autres symptômes de nature psychiatrique, dont la fréquence respective est indiquée ci-après, ont été observés chez > 2 % des patients ayant reçu de l'éfavirenz ou un traitement témoin lors des essais cliniques contrôlés, à savoir : la dépression (19 %, 16 %), l'anxiété (13 %, 9 %) et la nervosité (7 %, 2 %).

### Éruptions cutanées

Les éruptions cutanées, qui surviennent au cours des deux premières semaines du traitement par l'éfavirenz, sont généralement des éruptions maculopapuleuses légères ou modérées. Chez la plupart des patients, les éruptions disparaissent en moins d'un mois avec la poursuite du traitement. On peut reprendre le traitement par TEVA-EFAVIRENZ après une interruption motivée par une éruption cutanée de grade 1 ou 2, mais on devrait l'interrompre chez les patients présentant une éruption grave associée à la formation de cloques, à une desquamation, à une atteinte des muqueuses ou à de la fièvre. Le tableau III présente la fréquence des éruptions cutanées en fonction du grade du *National Cancer Institute* (NCI) ainsi que les taux d'abandon motivé par une éruption cutanée.

**Tableau III – Pourcentage de patients présentant une éruption cutanée consécutive au traitement<sup>1,2</sup>**

Pourcentage de patients présentant les éruptions cutanées suivantes :	Description du grade de l'éruption <sup>3</sup>	Éfavirenz 600 mg une fois par jour Adultes (N = 1008) %	Éfavirenz Enfants (N = 57) %	Groupes témoins Adultes (N = 635) %
Éruption de grade 1	Érythème, prurit	10,7	8,8	9,8
Éruption de grade 2	Éruptions maculopapuleuses diffuses, desquamation sèche	14,7	31,6	7,4
Éruption de grade 3	Vésiculation, desquamation humide, ulcération	0,8	1,8	0,3
Éruption 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 de grade 1, 2, 3 ou 4	—	26,3	45,6	17,5
Éruption ayant dicté l'abandon du traitement	—	1,7	8,8	0,3

1 Comprend les événements signalés sans égard à leur cause.

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

3 Système de classification du NCI.

Comme le montre le tableau III, les éruptions cutanées sont plus fréquentes chez les enfants et elles sont plus souvent de grade élevé (c.-à-d. plus graves) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Peau](#)).

Il existe peu de données sur l'administration d'Éfavirenz chez des patients dont le traitement par d'autres antirétroviraux de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) a été interrompu. Dix-neuf patients ayant abandonné leur traitement par la névirapine en raison d'une éruption cutanée ont été traités par de l'Éfavirenz. Au cours de ce traitement par l'Éfavirenz, neuf de ces patients ont présenté une éruption cutanée légère ou modérée, et deux patients ont cessé de prendre le médicament à cause de cet effet.

Le tableau IV présente certains des effets indésirables d'intensité modérée ou grave observés chez au moins 2 % des patients traités par l'Éfavirenz lors de trois essais cliniques contrôlés.

**Tableau IV – Effets indésirables choisis consécutifs au traitement<sup>1</sup>, d'intensité modérée ou grave, signalés chez ≥ 2 % des patients traités par l'Éfavirenz lors des études DMP 266-066, ACTG 364 et DMP 266-020**

Effet indésirable	Étude DMP 266-006 Patients n'ayant jamais pris de 3TC, ni d'INNTI, ni d'IP			Étude ACTG 364 Patients ayant déjà pris un INTI mais jamais d'INNTI ni d'IP			Étude DMP 266-020 Patients ayant déjà pris un INTI mais jamais d'INNTI ni d'IP	
	Éfavirenz <sup>2</sup> + ZDV/3TC (N = 412) 180 sem. <sup>3</sup>	Éfavirenz <sup>2</sup> + indinavir (N = 415) 102 sem. <sup>3</sup>	Indinavir + ZDV/3TC (N = 401) 76 sem. <sup>3</sup>	Éfavirenz <sup>2</sup> + nelfinavir + INTI (N = 64)	Éfavirenz <sup>2</sup> + INTI (N = 65)	Nelfinavir + INTI (N = 66)	Éfavirenz <sup>2</sup> + indinavir + INTI (N = 154)	Indinavir + INTI (N = 168)
	%	%	%	%	%	%	%	%
<b>Organisme entier</b>								
Fatigue	8	5	9	0	2	3	5	1
Douleur	1	2	8	13	6	17	4	3
<b>Systèmes nerveux central et périphérique</b>								
Étourdissements	9	9	2	2	6	6	7	1
Céphalées	8	5	3	5	2	3	5	4
<b>Appareil digestif</b>								
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
<b>Troubles psychiatriques</b>								
Trouble 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 étranges	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
<b>Peau et annexes cutanées</b>								
Éruption cutanée	11	16	5	9	5	9	10	6
Prurit	< 1	1	1	9	5	9	2	1

<sup>1</sup> Comprend les effets indésirables possiblement liés au médicament à l'étude ou dont la relation avec celui-ci est inconnue, signalés lors des études 006 et 020. Pour l'étude ACTG 364, tous les effets indésirables ont été inclus, indépendamment de leur lien avec le médicament à l'étude.

<sup>2</sup> Éfavirenz, à raison de 600 mg une fois par jour.

<sup>3</sup> Durée médiane du traitement.

- Non précisé.

ZDV = zidovudine, 3TC = lamivudine

La fréquence des cas de lipodystrophie (indépendamment de la gravité et du lien avec le médicament à l'étude) a été respectivement de 3 %, 4 % et 5 % chez les patients ayant reçu les associations éfavirenz + zidovudine + lamivudine, éfavirenz + indinavir, et indinavir + zidovudine + lamivudine. Similaire à celle qui a été observée dans les autres groupes de traitement, la fréquence des autres effets indésirables susceptibles d'être associés à la lipodystrophie (obésité abdominale, augmentation du volume des seins, cachexie, gynécomastie, lipodose, lipome et obésité) s'est située entre < 1 % et 3 %.

Les effets indésirables cliniques observés chez au moins 10 % des 57 enfants de 3 à 16 ans ayant reçu de l'éfavirenz, du nelfinavir et au moins un INTI ont été les suivants : éruptions cutanées (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 %). La fréquence des symptômes touchant le système nerveux a été de 18 % (10/57). Un patient a présenté une éruption cutanée de grade 3, deux patients ont eu une éruption cutanée de grade 4, et cinq patients (9 %) ont abandonné le traitement à cause de cet effet (*voir* [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations et cas particuliers – Enfants](#)).

Sont présentés ci-dessous, selon l'appareil ou le système concerné, les effets cliniques indésirables d'intensité modérée à grave qui sont possiblement liés au médicament ou dont la relation avec ce dernier est inconnue, et qui ont été observés chez moins de 2 % des patients ayant reçu de l'éfavirenz lors de toutes les études de phases II et III. Sont également inclus les effets signalés dans le cadre du programme nord-américain d'accès étendu ainsi que les effets signalés spontanément après la commercialisation du produit.

Organisme entier : Intolérance à l'alcool, réactions allergiques, asthénie, fièvre, bouffées vasomotrices, symptômes pseudogrippaux, malaises, douleurs, œdème périphérique, syncope, dérèglement de la température corporelle, douleur au flanc, réactions d'hypersensibilité. Répartition anormale/accumulation de tissu adipeux (*voir* [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Lipodystrophie](#)).

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, migraines, névralgie, paresthésie, hypoesthésie, neuropathie périphérique, trouble de l'élocution, stupeur, tremblements, parésie neuromusculaire, réactions paranoïdes.

Appareil digestif : Xérostomie, pancréatite, constipation, malabsorption.

Fonctions hépatique et biliaire : Hausse des enzymes hépatiques (y compris l'ALT, l'AST et la GGT), hépatite, jaunisse, hépatomégalie (*voir* [Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament](#)).



Métabolisme et nutrition : Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie.

Effets divers : Thrombocytopénie, protéinurie, anémie, pancytopénie, 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, amnésie, anxiété, apathie, délire, dépersonnalisation, labilité émotionnelle, euphorie, hallucinations, réactions maniaques, psychose, névrose, paranoïa, suicide, catatonie.

Appareil respiratoire : Asthme, apnée, dyspnée.

Peau et annexes cutanées : Acné, alopecie, eczéma, folliculite, desquamation, urticaire, érythème noueux, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, verrues, onychopathie, troubles cutanés, réactions de photosensibilité.

Sens : Troubles de la vue, diplopie, glaucome, iritis, parosmie, dysgueusie, acouphènes.

Appareil urinaire : Polyurie.

### **Résultats hématologiques et biochimiques anormaux**

Le tableau V résume les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire d'importance clinique ayant été observées au cours des études 006 et ACTG 364.

**Tableau V – Anomalies de laboratoire choisies de grade 3 ou 4 signalées chez  $\geq 2$  % des patients traités par l'Éfavirenz dans les études 006 et ACTG 364**

		Étude 006			Étude ACTG 364		
		Patients n'ayant jamais pris de 3TC, ni d'INNTI, ni d'IP			Patients ayant déjà pris un INTI, mais jamais d'INNTI ni d'IP		
Paramètre	Limite	Éfavirenz <sup>a</sup> + ZDV/3TC (n = 412) 180 sem. <sup>b</sup>	Éfavirenz <sup>a</sup> + indinavir (n = 415) 102 sem. <sup>b</sup>	Indinavir + ZDV/3TC (n = 401) 76 sem. <sup>b</sup>	Éfavirenz <sup>a</sup> + nelfinavir + INTI (n = 64) 71,1 sem. <sup>b</sup>	Éfavirenz <sup>a</sup> + INTI (n = 65) 70,9 sem. <sup>b</sup>	Nelfinavir + INTI (n = 66) 62,7 sem. <sup>b</sup>
Biochimie							
ALT	> 5 × LSN	5 %	8 %	5 %	2 %	6 %	3 %
AST	> 5 × LSN	5 %	6 %	5 %	6 %	8 %	8 %
GGT <sup>c</sup>	> 5 × LSN	8 %	7 %	3 %	5 %	0	5 %
Amylase	> 2 × LSN	4 %	4 %	1 %	0	6 %	2 %
Glucose	> 250 mg/dL	3 %	3 %	3 %	5 %	2 %	3 %
Triglycérides <sup>d</sup>	$\geq 751$ mg/dL	9 %	6 %	6 %	11 %	8 %	17 %
Hématologie							
Neutrophiles	< 750/mm <sup>3</sup>	10 %	3 %	5 %	2 %	3 %	2 %

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

b Durée médiane du traitement.

c Les hausses isolées de la GGT chez les patients recevant de l'éfavirenz peuvent refléter une induction enzymatique non liée à une hépatotoxicité.

d Patients non à jeun.



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

**Enzymes hépatiques :** La fonction hépatique des patients ayant des antécédents d'hépatite B et/ou C doit être surveillée (*voir* [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Les données à long terme de l'étude 006 indiquent que 137 des patients ayant reçu un schéma posologique contenant de l'éfavirenz (durée médiane du traitement : 68 semaines) et 84 patients ayant reçu le traitement témoin (durée médiane du traitement : 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). Parmi ces patients présentant une co-infection, 13 % de ceux qui recevaient un traitement contenant de l'éfavirenz et 7 % de ceux qui recevaient le traitement témoin ont présenté une hausse de l'AST dépassant plus de cinq fois la limite supérieure de la normale, et des taux d'ALT dépassant plus de cinq fois la limite supérieure de la normale ont été observés chez 20 % des patients qui recevaient un traitement contenant de l'éfavirenz et chez 7 % de ceux qui recevaient le traitement témoin. En outre, des troubles hépatiques ou biliaires ont entraîné l'abandon de l'étude chez 3 % des patients co-infectés qui recevaient un traitement comprenant de l'éfavirenz et chez 2 % des patients qui recevaient le traitement témoin.

**Lipides :** Une augmentation de 10 % à 20 % du taux de cholestérol total a été observée chez certains des volontaires non infectés ayant reçu de l'éfavirenz. Chez des patients recevant l'association éfavirenz + ZDV + 3TC, on a observé une augmentation postprandiale d'environ 20 % et 25 %, respectivement, des taux de cholestérol total et de C-HDL. Chez des patients recevant l'association éfavirenz + IDV, c'est une élévation d'environ 40 % et 35 % des taux postprandiaux de cholestérol total et de C-HDL, respectivement, qui a été notée. Des taux postprandiaux de cholestérol total  $\geq 6,2$  mmol/L et  $\geq 7,8$  mmol/L ont été signalés respectivement chez 34 % et 9 % des patients sous éfavirenz + ZDV + 3TC, chez 54 % et 20 % des patients sous éfavirenz + indinavir, et chez 28 % et 4 % 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 caractérisés, car les échantillons n'ont pas été prélevés chez des patients à jeun. La portée clinique de ces résultats est inconnue (*voir* [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

**Amylase sérique :** Une augmentation asymptomatique des taux d'amylase sériques allant à 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. On ignore quelle est la portée clinique de cette élévation asymptomatique de l'amylase sérique (*voir* [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

### **Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament**

Les effets indésirables additionnels signalés après la commercialisation du médicament comprennent la névrose, la gynécomastie, la rhabdomyolyse, une augmentation de la créatine-phosphokinase, la vue brouillée, la dermatite photoallergique, le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, des troubles de la coordination cérébelleuse et de l'équilibre et le vertige.

Des cas d'insuffisance hépatique ont été signalés après la commercialisation du médicament, certains chez des patients qui ne présentaient pas de maladie hépatique préexistante ou d'autres facteurs de risque identifiables, et d'autres caractérisés par une progression fulminante, évoluant parfois vers la nécessité d'une greffe ou le décès.

Des cas additionnels de pancréatite ont également été signalés après la commercialisation du médicament. Veuillez consulter la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

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

### Interactions médicament-médicament

Les médicaments qui induisent l'activité du CYP3A4 (p. ex. phénobarbital, rifampine, rifabutine) devraient en principe augmenter la clairance de l'éfavirenz, entraînant ainsi une diminution de sa concentration plasmatique. Les tableaux I, VI et VII résument les interactions entre l'éfavirenz et d'autres médicaments (*voir également* [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – 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.

Le choix des médicaments figurant ci-dessous repose sur des comptes rendus de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur la possibilité d'interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction.

Tableau VI – Interactions médicamenteuses établies		
Classe du médicament : nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
<b>Agents antirétroviraux</b>		
Inhibiteur de la protéase : Atazanavir	↓ atazanavir <sup>a</sup>	L'éfavirenz diminue l'exposition à l'atazanavir ( <i>voir le</i> <a href="#">Tableau VIII</a> sous <a href="#">MODE D'ACTION ET</a>

Tableau VI – Interactions médicamenteuses établies		
Classe du médicament : nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
		<p><a href="#">PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique – Interactions médicament-médicament</a>).</p> <p><b>Patients n’ayant jamais reçu de traitement :</b> Si l’atazanavir est administré en concomitance avec TEVA-EFAVIRENZ, on recommande d’administrer 400 mg d’atazanavir + 100 mg de ritonavir une fois par jour, en une seule prise, avec des aliments. TEVA-EFAVIRENZ doit être administré à jeun, de préférence au coucher.</p> <p><b>Patients ayant déjà reçu un traitement :</b> En raison de l’exposition réduite à l’atazanavir, cet agent ne doit pas être administré en concomitance avec de TEVA-EFAVIRENZ chez les patients qui ont déjà été traités.</p>
Inhibiteur de la protéase : Fosamprenavir calcique	↓ amprénavir	Consulter les renseignements thérapeutiques complets sur le fosamprenavir calcique avant d’administrer du fosamprenavir et du ritonavir en concomitance avec TEVA-EFAVIRENZ.
Inhibiteur de la protéase : Indinavir	↓ indinavir <sup>a</sup>	On ignore quelle est la dose optimale de l’indinavir lorsqu’il s’agit d’administrer cet agent en association avec l’éfavirenz. Porter la dose d’indinavir à 1000 mg toutes les 8 heures ne compense pas l’augmentation du métabolisme de l’indinavir induite par l’éfavirenz. En effet, même lorsque la dose employée est élevée (1000 mg toutes les 8 heures) l’ASC et la C <sub>min</sub> de l’indinavir diminuent respectivement de 33 % – 46 % et de 39 % – 57 % en moyenne lorsque l’indinavir est administré en concomitance avec l’éfavirenz (600 mg une fois par jour) plutôt que seul, à raison de 800 mg toutes les 8 heures.
Inhibiteur de la protéase : Lopinavir/ritonavir	↓ lopinavir <sup>a</sup>	<p>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) et d’administrer cette association deux fois par jour avec des aliments si on l’utilise en concomitance avec TEVA-EFAVIRENZ et qu’on soupçonne, sur le plan clinique, une sensibilité réduite au lopinavir (selon les antécédents thérapeutiques ou les résultats des épreuves de laboratoire).</p> <p><b>S’ils sont utilisés en concomitance avec TEVA-EFAVIRENZ, les comprimés de lopinavir/ritonavir ne doivent pas être administrés une seule fois par jour.</b></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 TEVA-EFAVIRENZ sans ajustement posologique. On peut cependant envisager de porter la dose de lopinavir/ritonavir à 600/150 mg (3 comprimés) deux fois par jour lorsque cette association est utilisée en concomitance avec TEVA-EFAVIRENZ chez des patients ayant déjà été traités et que l’on soupçonne, sur le plan clinique, une sensibilité réduite au lopinavir (selon les antécédents thérapeutiques ou les résultats des épreuves de laboratoire).</p>
Antagoniste du corécepteur CCR5 :	↓ maraviroc <sup>a</sup>	Consulter les renseignements thérapeutiques complets sur le maraviroc pour connaître les recommandations relatives à

<b>Tableau VI – Interactions médicamenteuses établies</b>		
<b>Classe du médicament : nom du médicament</b>	<b>Effet sur la concentration</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Maraviroc		L'administration de ce médicament en concomitance avec l'éfavirenz.
Inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase du virus de l'immunodéficience humaine : Raltégravir	↓ raltégravir <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup> ↑ éfavirenz <sup>a</sup>	L'administration concomitante de 500 mg de ritonavir q12h et de 600 mg d'éfavirenz une fois par jour a été associée à une augmentation de la fréquence des effets indésirables cliniques (p. ex. étourdissements, nausées, paresthésie) et des résultats anormaux des épreuves de laboratoire (hausse des enzymes hépatiques). On recommande de surveiller les enzymes hépatiques lorsque TEVA-EFAVIRENZ est utilisé en association avec le ritonavir.
Inhibiteur de la protéase : Saquinavir	↓ saquinavir <sup>a</sup>	Ne devrait pas être utilisé comme seul inhibiteur de la protéase en association avec TEVA-EFAVIRENZ.
<b>Agents antiviraux contre l'hépatite C</b>		
Inhibiteur de la polymérase NS5B/inhibiteur de NS5A : Sofosbuvir/ Velpatasvir	↔sofosbuvir ↓velpatasvir ↔éfavirenz	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 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'éfavirenz 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 ↔éfavirenz	L'administration concomitante d'éfavirenz 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.
Inhibiteur de la protéase : Glécaprèvir/ pibrentasvir	↓glécaprèvir ↓pibrentasvir ↔éfavirenz	L'administration concomitante de TEVA-EFAVIRENZ et de glécaprèvir/pibrentasvir peut entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de glécaprèvir et de pibrentasvir, Cette baisse peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique du glécaprèvir/pibrentasvir.  Il n'est donc pas recommandé d'administrer le glécaprèvir/pibrentasvir en concomitance avec TEVA-EFAVIRENZ. Consulter les renseignements thérapeutiques sur le glécaprèvir/pibrentasvir pour plus d'information.
<b>Autres agents</b>		
Anticonvulsivants : Carbamazépine	↓ carbamazépine <sup>a</sup> ↓ éfavirenz <sup>a</sup>	Diminution des concentrations plasmatiques de carbamazépine et d'éfavirenz. On recommande de surveiller périodiquement les concentrations plasmatiques de carbamazépine. Données

Tableau VI – Interactions médicamenteuses établies		
Classe du médicament : nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
		insuffisantes pour émettre des recommandations posologiques. Considérer l'emploi d'un autre traitement anticonvulsivant.
Antidépresseurs : Bupropion	↓ bupropion <sup>a</sup>	On croit que l'effet de l'éfavirenz 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.
Sertraline	↓ sertraline <sup>a</sup>	Étant donné que l'éfavirenz réduit les concentrations de sertraline, il peut s'avérer nécessaire de rajuster la dose de sertraline afin d'obtenir l'effet clinique souhaité. Au cours d'une étude sur les interactions médicamenteuses menée chez des sujets en bonne santé, on a noté une augmentation de la fréquence des modifications de la concentration chez les sujets recevant de la sertraline en concomitance avec de l'éfavirenz.
Antifongique : Itraconazole	↓ itraconazole <sup>a</sup> ↓ hydroxy- itraconazole <sup>a</sup>	Étant donné qu'aucune recommandation posologique ne peut être formulée pour l'itraconazole, on recommande d'envisager l'utilisation d'un autre antifongique.
Antifongique : Posaconazole	↓ posaconazole <sup>a</sup>	À moins que les avantages pour le patient ne l'emportent sur les risques, éviter l'utilisation concomitante de posaconazole et d'éfavirenz.
Antifongique : Voriconazole	↓ voriconazole <sup>a</sup> ↑ éfavirenz <sup>a</sup>	L'administration concomitante de comprimés de TEVA-EFAVIRENZ de 600 mg et de voriconazole est contre-indiquée, car l'éfavirenz entraîne une diminution importante des concentrations plasmatiques de voriconazole et peut, de ce fait, en réduire l'efficacité thérapeutique. En outre, le voriconazole produit une hausse importante des concentrations plasmatiques d'éfavirenz, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables associés à l'éfavirenz (voir <a href="#">CONTRE-INDICATIONS</a> ).
Anthelminthique : Praziquantel	↓ praziquantel	L'administration concomitante d'éfavirenz n'est pas recommandée, en raison d'une diminution importante des concentrations plasmatiques de praziquantel et du risque d'échec du traitement par suite de l'augmentation du métabolisme hépatique par l'éfavirenz. Une augmentation de la dose de praziquantel pourrait toutefois être envisagée dans le cas où un traitement concomitant serait nécessaire.
Anti-infectieux : Clarithromycine	↓ clarithromycine <sup>a</sup> ↑ 14-OH clarithromycine <sup>a</sup>	Il faut envisager des traitements alternatifs aux antibiotiques de la famille des macrolides en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT. L'éfavirenz entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de la clarithromycine, interaction dont la portée clinique est inconnue. Chez des volontaires non infectés, 46 % des sujets ont présenté une éruption cutanée au cours du traitement par l'éfavirenz et la clarithromycine. Envisager l'emploi d'un autre anti-infectieux, par exemple l'azithromycine, au lieu de la clarithromycine (voir plus bas la section « Autres médicaments », sous le tableau VII). Les interactions entre l'éfavirenz et les macrolides n'ont pas été étudiées pour tous les agents de cette classe d'antibiotique.
Antipaludiques : Artéméter/ Artéméter/	↓ artéméter <sup>a</sup> ↓ dihydroartémisinine	Il faut envisager des traitements alternatifs à l'association artéméter/luméfantrine en raison du risque d'allongement de

**Tableau VI – Interactions médicamenteuses établies**

<b>Classe du médicament : nom du médicament</b>	<b>Effet sur la concentration</b>	<b>Commentaire clinique</b>
luméfantrine <sup>b</sup>	<sup>a</sup> ↓ luméfantrine <sup>a</sup>	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 TEVA-EFAVIRENZ est administré en concomitance avec des comprimés d'artéméther/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 <sup>a</sup>	Considérer une augmentation de 50 % de la dose quotidienne de rifabutine. Si la rifabutine est partie d'un schéma thérapeutique administré 2 ou 3 fois par semaine, envisager d'en doubler la dose.
Antimycobactérien : Rifampine	↓ éfavirenz <sup>a</sup>	L'administration concomitante de TEVA-EFAVIRENZ et de rifampine n'est pas recommandée, car cette dernière risque d'entraîner une diminution des concentrations sériques de TEVA-EFAVIRENZ.
Bloqueur des canaux calciques : Diltiazem	↓ diltiazem <sup>a</sup> ↓ désacétyldiltiazem <sup>a</sup> ↓ N-monodes- méthyl diltiazem <sup>a</sup>	Les concentrations de diltiazem diminuent de façon marquée lors de l'administration concomitante d'éfavirenz. Les concentrations d'éfavirenz, quant à elles, augmentent, mais dans une moindre mesure (voir les <a href="#">tableaux VIII</a> et <a href="#">IX</a> ). Surveiller les patients de près, afin de déceler, le cas échéant, une diminution des effets du diltiazem et une augmentation de la fréquence des effets indésirables de TEVA-EFAVIRENZ et des anomalies des épreuves de laboratoire qui lui sont associées. Consulter les renseignements thérapeutiques du diltiazem pour connaître les recommandations concernant l'ajustement posologique approprié.
Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase : Atorvastatine Pravastatine Simvastatine	↓ atorvastatine <sup>a</sup> ↓ pravastatine <sup>a</sup> ↓ simvastatine <sup>a</sup>	Diminution des concentrations plasmatiques d'atorvastatine et de pravastatine. Consulter les renseignements thérapeutiques complets sur l'inhibiteur de l'HMG Co-A réductase pour connaître les recommandations concernant la personnalisation de la dose. Une diminution marquée des concentrations plasmatiques de simvastatine a été observée par suite de l'administration concomitante d'éfavirenz (voir le <a href="#">Tableau VIII</a> ). Envisager l'administration d'une autre statine.
Contraceptif hormonal :  Oral : Éthinylœstradiol/ Norgestimate	↓ métabolites actifs du norgestimate <sup>a</sup>	La patiente doit utiliser une méthode de contraception fiable de type barrière en plus des contraceptifs hormonaux.  L'éfavirenz n'a pas eu d'effet sur les concentrations d'éthinylœstradiol, mais il a entraîné une réduction importante des concentrations de progestatifs (norelgestromine et lévonorgestrel). La portée clinique de ces effets est inconnue. L'association éthinylœstradiol/norgestimate n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques d'éfavirenz.



<b>Tableau VI – Interactions médicamenteuses établies</b>		
<b>Classe du médicament : nom du médicament</b>	<b>Effet sur la concentration</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Implant : Etonogestrel	↓ étonogestrel	On peut s'attendre à une diminution des concentrations plasmatiques d'étonogestrel (induction du CYP3A4). Quelques cas d'échec de la contraception par l'étonogestrel ont été signalés après la commercialisation chez des patientes traitées par l'éfavirenz.
Analgésique narcotique : Méthadone	↓ méthadone <sup>a</sup>	L'administration concomitante des deux agents 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 d'opiacés. On recommande de suivre l'état des patients afin de déceler tout signe de sevrage, et d'augmenter au besoin la dose de méthadone, afin d'atténuer les symptômes de sevrage.

<sup>a</sup> Pour connaître l'ampleur des interactions, reportez-vous aux [tableaux VIII](#) et [IX](#).

<sup>b</sup> Non commercialisé au Canada.

<b>Tableau VII – Autres interactions médicamenteuses de l'éfavirenz d'importance clinique potentielle<sup>a</sup></b>	
Anticoagulants : Warfarine Acénocoumarol	TEVA-EFAVIRENZ peut entraîner une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques et des effets anticoagulants. On recommande de surveiller le RNI.
Anticonvulsivants : Phénytoïne Phénobarbital	Possibilité de réduction des concentrations plasmatiques de l'anticonvulsivant et/ou de l'éfavirenz. On recommande de surveiller périodiquement les concentrations plasmatiques de l'anticonvulsivant ( <i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i> ).
Antifongiques : Kétoconazole	Pour les autres antifongiques, voir <a href="#">CONTRE-INDICATIONS</a> . Aucune étude sur les interactions médicamenteuses entre l'éfavirenz et le kétoconazole n'a été effectuée. TEVA-EFAVIRENZ peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de kétoconazole.
Inhibiteurs de la protéase : Association saquinavir/ritonavir	Données pharmacocinétiques inexistantes ( <i>voir le Tableau VI</i> ).
Bloqueurs des canaux calciques : Félodipine, nifédipine, vérapamil	Sauf en ce qui concerne le diltiazem, il n'existe aucune donnée sur le risque d'interactions entre l'éfavirenz et les inhibiteurs calciques qui sont des substrats du CYP3A4 ( <i>voir le Tableau VI</i> ). Risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur calcique. Tout ajustement posologique doit être fait en fonction de la réponse clinique (consulter les renseignements thérapeutiques de l'inhibiteur calcique administré).
Immunosuppresseurs : Cyclosporine, tacrolimus, sirolimus	Étant donné que l'éfavirenz produit une induction du CYP3A4, la concentration plasmatique des immunosuppresseurs métabolisés par cet isoenzyme peut être plus faible pendant un traitement concomitant, auquel cas un ajustement de la dose de l'immunosuppresseur concerné peut être nécessaire. On recommande de surveiller de près les concentrations de l'immunosuppresseur pendant au moins deux semaines (jusqu'à ce que les concentrations soient stables) après le début ou l'interruption du traitement par TEVA-EFAVIRENZ.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	Aucune étude n'a été menée avec les autres INNTI.

<sup>a</sup> Ce tableau n'est pas exhaustif.

**Autres médicaments :** D'après les résultats des études sur les interactions médicamenteuses avec l'éfavirenz, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie des médicaments suivants lors d'un traitement concomitant : antiacides à base d'hydroxydes d'aluminium et de magnésium,

azithromycine, cétirizine, famotidine, fluconazole, lamivudine, nelfinavir, paroxétine, zidovudine et fumarate de ténofovir disoproxil (*voir* [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) – [Pharmacocinétique](#), [Tableau VIII](#) et [Tableau IX](#)).

On ne recommande pas d'ajuster la posologie du lorazépam lorsqu'il est administré en concomitance avec TEVA-EFAVIRENZ.

Mises à part celles sur la lamivudine et la zidovudine, aucune étude spécifique sur les interactions entre l'éfavirenz et les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) n'a été effectuée. Toutefois, comme le métabolisme des INTI et celui de l'éfavirenz procèdent de voies différentes, il est peu probable que ces deux types d'agent se disputent les mêmes enzymes métaboliques et voies d'élimination. On ne s'attend donc pas à observer des interactions significatives sur le plan clinique.

### **Interactions médicament-aliments**

Les aliments produisent une augmentation des concentrations d'éfavirenz, ce qui peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables. On recommande donc de prendre TEVA-EFAVIRENZ à jeun (*voir* [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) – [Dose recommandée et ajustement posologique](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) – [Pharmacocinétique](#) – [Effet des aliments sur l'absorption orale](#)).

### **Interactions médicament-herbes médicinales**

**Millepertuis :** L'utilisation concomitante d'éfavirenz et de millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou de produits qui en contiennent est contre-indiquée. L'administration concomitante d'INNTI, dont TEVA-EFAVIRENZ, et de millepertuis risque d'entraîner une diminution substantielle des concentrations de l'INNTI. Cette baisse peut entraîner des concentrations sous-optimales d'éfavirenz et mener à une disparition de la réponse virologique et à l'émergence d'une résistance à l'éfavirenz ou aux autres agents de la classe des INNTI.

### **Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

**Interactions avec les épreuves de dépistage des 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**

TEVA-EFAVIRENZ doit être administré en association avec d'autres agents antirétroviraux.



## **Dose recommandée et ajustement posologique**

### Adultes

La dose de TEVA-EFAVIRENZ (éfavirenz) recommandée, sous forme de comprimés administrés par voie orale, est de 600 mg une fois par jour en association avec d'autres agents antirétroviraux. On recommande de prendre TEVA-EFAVIRENZ à jeun, de préférence au coucher, car les concentrations plus élevées observées lorsque TEVA-EFAVIRENZ est pris avec des aliments peuvent entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables (*voir* [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) – [Effet des aliments sur l'absorption orale](#)). Les symptômes touchant le système nerveux peuvent être plus faciles à tolérer si le médicament est administré au coucher (*voir* [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) – [Neurologie](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### Enfants et adolescents

On recommande de prendre TEVA-EFAVIRENZ à jeun, de préférence au coucher. Chez les enfants de plus de 40 kg, la dose de TEVA-EFAVIRENZ recommandée est de 600 mg une fois par jour. Les comprimés TEVA-EFAVIRENZ ne conviennent pas aux enfants de moins de 40 kg, car ils n'autorisent pas d'ajustement posologique approprié.

Ces données s'appuient sur une seule étude, l'étude ACTG 382. Les patients ont reçu l'éfavirenz en association avec le nelfinavir et des INTI.

### Insuffisance rénale

*Voir* [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) – [Populations et cas particuliers](#) – [Insuffisance rénale](#).

### Insuffisance hépatique

TEVA-EFAVIRENZ n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh), car les données sont insuffisantes pour déterminer la dose appropriée. Du reste, étant donné que l'éfavirenz subit un métabolisme important par le cytochrome P<sub>450</sub> et que l'expérience clinique est limitée, cet agent doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (*voir* [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) – [Populations et cas particuliers](#) – [Insuffisance hépatique](#) et [Surveillance et épreuves de laboratoire](#) – [Enzymes hépatiques](#), ainsi que [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) – [Pharmacocinétique](#) – [Populations et cas particuliers](#)).

### **Dose oubliée**

Si le patient a omis de prendre sa dose de TEVA-EFAVIRENZ, il doit la prendre dès qu'il s'aperçoit de son oubli et poursuivre ensuite son traitement comme d'habitude. Le patient ne doit pas doubler la dose suivante pour compenser celle qu'il a oubliée.

## SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Le traitement du surdosage par TEVA-EFAVIRENZ (éfavirenz) comprend le recours aux mesures de soutien générales ainsi que la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. Conformément aux recommandations des lignes directrices de l'*American College of Emergency Physicians*, on devrait administrer du charbon activé à la victime, afin de faciliter l'élimination de la fraction non absorbée du médicament. Il n'existe pas d'antidote spécifique pour le traitement du surdosage par TEVA-EFAVIRENZ. Étant donné que l'éfavirenz se lie fortement aux protéines, il est peu probable que la dialyse puisse permettre d'épurer le sang d'une quantité importante de médicament.

Certains patients ayant pris accidentellement 600 mg deux fois par jour ont signalé avoir eu davantage de symptômes touchant le système nerveux. Un patient a signalé des contractions musculaires involontaires, et un autre 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 ADN polymérases cellulaires  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  et  $\delta$  humains ne sont pas inhibés par l'éfavirenz à des concentrations allant bien au-delà de celles qui sont atteintes 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 orale d'une dose unique de 100 à 1600 mg à des volontaires non infectés. La  $C_{\max}$  et l'ASC ont augmenté de pair avec la dose jusqu'à concurrence de 1600 mg.

Chez des patients infectés par le VIH, la  $C_{\max}$ , la  $C_{\min}$  et l'ASC moyennes à l'état d'équilibre étaient proportionnelles à la dose.

## Effet des aliments sur l'absorption orale

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 1000 kcal, dont 500 à 600 kcal provenant des lipides) plutôt qu'à jeun a été associée à une augmentation de 28 % de l'ASC moyenne et de 79 % de la  $C_{\max}$  moyenne de l'éfavirenz (*voir* [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

## Distribution

L'éfavirenz est fortement lié aux protéines plasmatiques (dans une proportion d'environ 99,5 % à 99,75 %) chez l'être humain, surtout à l'albumine. Chez des patients infectés par le VIH-1 (N = 9), la concentration d'éfavirenz dans le liquide céphalorachidien correspondait à 0,26 % – 1,19 % (0,69 % en moyenne) de la concentration plasmatique, c'est-à-dire qu'elle était environ 3 fois plus élevée que la fraction libre (non liée aux protéines) d'éfavirenz dans le plasma.

## Métabolisme

Les études *in vivo* et *in vitro* montrent que l'éfavirenz est métabolisé principalement par le cytochrome P<sub>450</sub>; les métabolites hydroxylés qui en résultent sont ensuite conjugués à l'acide glucuronique. Ces métabolites sont essentiellement inactifs contre le VIH-1.

L'éfavirenz, a-t-on montré, induit les enzymes du cytochrome P<sub>450</sub> et, par le fait même, son propre métabolisme.

## Élimination

L'éfavirenz possède une longue demi-vie terminale, laquelle s'élève à 52 – 76 heures après l'administration d'une dose unique, et à 40 – 55 heures après l'administration de doses multiples. La proportion respective de médicament radiomarqué retrouvée dans l'urine et les fèces après administration était de 14 % à 34 % et de 16 % à 61 %. Presque toute la quantité de produit radiomarqué excrétée dans l'urine était constituée de métabolites. Dans les fèces par contre, la presque totalité de la radioactivité mesurée provenait de l'éfavirenz (*pour de plus amples détails, voir* [PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacocinétique](#)).

## Populations et cas particuliers

### *Insuffisance hépatique*

Dans une étude sur la pharmacocinétique de doses multiples d'éfavirenz (600 mg par jour), la  $C_{max}$  et l'ASC (moyennes  $\pm$  écart type) observées chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh,  $n = 6$ ) étaient respectivement de  $20,3 \pm 15,5 \mu\text{M}$  et de  $351,0 \pm 336,9 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ , tandis que chez les témoins ( $n = 6$ ), les valeurs moyennes correspondantes s'élevaient à  $28,4 \pm 27,35 \mu\text{M}$  pour la  $C_{max}$  et à  $506 \pm 581 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  pour l'ASC. Les données recueillies sont toutefois trop peu nombreuses pour qu'on puisse déterminer si l'insuffisance hépatique a une incidence sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz lorsqu'elle est modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### Interactions médicament-médicament

Les [tableaux VIII](#) et [IX](#) présentent les interactions médicamenteuses entre l'éfavirenz et divers médicaments ainsi que les effets sur les paramètres pharmacocinétiques (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

**Tableau VIII – Effet de l'éfavirenz sur la  $C_{max}$ , l'ASC et la  $C_{min}$  plasmatiques des médicaments administrés en concomitance**

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Dose	Dose d'éfavirenz	Médicament administré en concomitance (variation moyenne [%])		
			$C_{max}$	ASC	$C_{min}$
<b>Agents antirétroviraux</b>					
Inhibiteur de la protéase : Atazanavir	400 mg par jour $\times$ 20 jours	600 mg, jours 7-20	$\downarrow$ 59 %	$\downarrow$ 74 %	$\downarrow$ 93 %
Atazanavir/ritonavir	400 mg par jour, jours 1-6, puis 300 mg par jour, jours 7-20 avec 100 mg de ritonavir par jour et un repas léger	600 mg par jour 2 h après l'atazanavir et le ritonavir, jours 7-20	$\uparrow$ 14 % <sup>a</sup>	$\uparrow$ 39 % <sup>a</sup>	$\uparrow$ 48 % <sup>a</sup>
	300 mg <i>qd</i> /ritonavir 100 mg <i>qd</i> , jours 1-10 (après-midi), puis 400 mg <i>qd</i> /ritonavir 100 mg <i>qd</i> , jours 11-24 (après-midi) (en même temps que l'éfavirenz)	600 mg, jours 11-24 (après-midi)	$\uparrow$ 17 %	$\leftrightarrow$	$\downarrow$ 42 %
Inhibiteur de la protéase : Indinavir	1000 mg q8h $\times$ 10 jours après la dose du matin après la dose de l'après-midi après la dose du soir	600 mg $\times$ 10 jours	$\leftrightarrow$ <sup>b</sup>	$\downarrow$ 33 % <sup>b</sup>	$\downarrow$ 39 % <sup>b</sup>
			$\leftrightarrow$ <sup>b</sup>	$\downarrow$ 37 % <sup>b</sup>	$\downarrow$ 52 % <sup>b</sup>
			$\downarrow$ 29 % <sup>b</sup>	$\downarrow$ 46 % <sup>b</sup>	$\downarrow$ 57 % <sup>b</sup>
Inhibiteur de la protéase : Indinavir / ritonavir	Indinavir 800 mg + ritonavir 100 mg q12h, jours 1-29	600 mg, jours 15-29	$\downarrow$ 17 % <sup>e</sup>	$\downarrow$ 25 % <sup>e</sup>	$\downarrow$ 50 % <sup>e</sup>

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Dose	Dose d'éfavirenz	Médicament administré en concomitance (variation moyenne [%])		
			C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
Inhibiteur de la protéase : Lopinavir/ritonavir	400/100 mg (capsule) q12h × 9 jours	600 mg × 9 jours	↔ <sup>c</sup>	↓ 19 % <sup>d</sup>	↓ 39 % <sup>c</sup>
	600/150 mg (comprimé) q12h × 10 jours avec l'éfavirenz p/r à 400/100 mg q12h seul	600 mg × 9 jours	↑ 36 %	↑ 36 %	↑ 32 %
Antagoniste du corécepteur CCR5 : Maraviroc	100 mg <i>bid</i>	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 q8h × 7 jours	600 mg × 7 jours	↑ 21 %	↑ 20 %	↔
			↓ 40 %	↓ 37 %	↓ 43 %
Inhibiteur de la protéase : Ritonavir	500 mg q12h × 8 jours après la dose du matin après la dose de l'après-midi	600 mg × 10 jours	↑ 24 % ↔	↑ 18 % ↔	↑ 42 % ↑ 24 %
Inhibiteur de la protéase : Saquinavir (CGM) <sup>e</sup>	1200 mg q8h × 10 jours	600 mg × 10 jours	↓ 50 %	↓ 62 %	↓ 56 %
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : Lamivudine	150 mg q12h × 14 jours	600 mg × 14 jours	↔	↔	↑ 265 %
			INTI : Zidovudine	300 mg q12h × 14 jours	600 mg × 14 jours
INTI : Fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg par jour	600 mg × 14 jours	↔	↔	↔
<b>Agents antiviraux contre l'hépatite C</b>					
Inhibiteur de la polymérase NS5B/inhibiteur de NS5A : Sofosbuvir/ velpatasvir	400 mg une fois par jour / 100 mg une fois par jour	600 mg une fois par jour	↑ 38 % / ↓ 47 %	↔ / ↓ 53 %	s. o. / ↓ 57 %
<b>Autres agents</b>					
Anticonvulsivant : Carbamazépine	200 mg par jour × 3 jours, 200 mg <i>bid</i> × 3 jours, puis 400 mg par jour × 29 jours	600 mg × 14 jours	↓ 20 %	↓ 27 %	↓ 35 %
			Carbamazépine-époxyde (métabolite)	↔	↔
Antidépresseur : Bupropion	Dose unique de 150 mg (libération prolongée)	600 mg × 14 jours	↓ 34 %	↓ 55 %	s. o.
			Hydroxybupropion	↑ 50 %	↔

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Dose	Dose d'éfavirenz	Médicament administré en concomitance (variation moyenne [%])		
			C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
Antidépresseur : Paroxétine	20 mg par jour × 14 jours	600 mg × 14 jours	↔	↔	↔
Antidépresseur : Sertraline N-desméthylsertraline	50 mg par jour × 14 jours	600 mg × 14 jours	↓ 29 % ↓ 17 %	↓ 39 % ↓ 20 %	↓ 46 % ↓ 20 %
Antifongique : Fluconazole	200 mg × 7 jours	400 mg × 7 jours	↔	↔	↔
Antifongique : Itraconazole Hydroxyitraconazole	200 mg q12h × 28 jours	600 mg × 14 jours	↓ 37 % ↓ 35 %	↓ 39 % ↓ 37 %	↓ 44 % ↓ 43 %
Antifongique : Posaconazole	400 mg (suspension orale) <i>bid</i> × 10 et 20 jours	400 mg × 10 et 20 jours	↓ 45 %	↓ 50 %	s. o.
Antifongique : Voriconazole	400 mg q12h, jour 1 200 mg q12h, jours 2-9  300 mg po q12h, jours 2-7 400 mg po q12h, jours 2-7	400 mg × 9 jours  300 mg × 7 jours 300 mg × 7 jours	↓ 61 %  ↓ 36 % <sup>f</sup> ↑ 23 % <sup>f</sup>	↓ 77 %  ↓ 55 % <sup>f</sup> ↔ <sup>f</sup>	s. o.  s. o. s. o.
Anti-infectieux : Azithromycine	Dose unique de 600 mg	400 mg × 7 jours	↑ 22 %	↔	s. o.
Anti-infectieux : Clarithromycine 14-OH clarithromycine	500 mg q12h × 7 jours	400 mg × 7 jours	↓ 26 % ↑ 49 %	↓ 39 % ↑ 34 %	↓ 53 % ↑ 26 %
Antipaludiques : Artéméter <sup>h</sup> dihydroartémisinine (métabolite actif de l'artéméter) <sup>h</sup> luméfantrine <sup>h</sup>	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 %	s. o.  s. o.  s. o.
Antimycobactérien : Rifabutine 25-O-désacétylrifabutine	300 mg par jour × 14 jours	600 mg × 14 jours	↓ 32 % ↓ 49 % <sup>d</sup>	↓ 38 % ↓ 74 % <sup>d</sup>	↓ 45 % s. o.
Anxiolytique : Lorazépam	Dose unique de 2 mg	600 mg × 10 jours	↑ 16 %	↔	s. o.
Bloqueur des canaux calciques : Diltiazem Désacétyldiltiazem N-monodesméthyl diltiazem	240 mg × 21 jours	600 mg × 14 jours	↓ 60 %  ↓ 64 % ↓ 28 %	↓ 69 %  ↓ 75 % ↓ 37 %	↓ 63 %  ↓ 62 % ↓ 37 %
Antagoniste des récepteurs H <sub>1</sub> : Cétirizine	Dose unique de 10 mg	600 mg × 10 jours	↓ 24 %	↔	s. o.
Inhibiteur de l'HMG Co-A réductase : Atorvastatine Ingrédient actif (incluant les métabolites)	10 mg par jour × 4 jours	600 mg × 15 jours	↓ 14 %  ↓ 15 %	↓ 43 %  ↓ 32 %	↓ 69 %  ↓ 48 %
Inhibiteur de l'HMG Co-A réductase :					

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Dose	Dose d'Éfavirenz	Médicament administré en concomitance (variation moyenne [%])		
			C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
Pravastatine	40 mg par jour × 4 jours	600 mg × 15 jours	↓ 32 %	↓ 44 %	↓ 19 %
Inhibiteur de l'HMG Co-A réductase : Simvastatine Ingrédient actif (incluant les métabolites)	40 mg par jour × 4 jours	600 mg × 15 jours	↓ 72 % ↓ 68 %	↓ 68 % ↓ 60 %	↓ 45 % s. o.
Analgésique narcotique : Méthadone	Dose d'entretien stable de 35-100 mg par jour	600 mg × 14-21 jours	↓ 45 %	↓ 52 %	s. o.
Contraceptif oral : Éthinylœstradiol/ Norgestimate	0,035 mg/0,25 mg × 14 jours	600 mg × 14 jours			
Éthinylœstradiol Norelgestromine Lévonorgestrel			↔ ↓ 46 % ↓ 80 %	↔ ↓ 64 % ↓ 83 %	↔ ↓ 82 % ↓ 86 %

↑ Augmentation

↓ Diminution

↔ Aucune variation ou ↑ ou ↓ moyenne < 10 %.

a Par comparaison avec l'administration de 400 mg par jour d'atazanavir seul.

b Dose comparative d'indinavir : 800 mg q8h × 10 jours.

c Valeurs pour le lopinavir. Diminution significative de 39 % de la C<sub>min</sub> du lopinavir. Diminution non significative de 3 % de la C<sub>max</sub> et de 19 % de l'ASC du lopinavir. L'administration concomitante d'Éfavirenz ne modifie pas la pharmacocinétique du ritonavir administré à raison de 100 mg q12h.

d D'après les valeurs arithmétiques moyennes.

e Par comparaison avec l'administration de 800 mg *bid* d'indinavir en association avec 100 mg *bid* de ritonavir sans Éfavirenz. La C<sub>min</sub> géométrique de l'indinavir (0,33 mg/L), administré en association avec le ritonavir et l'Éfavirenz, était plus élevée que la C<sub>min</sub> moyenne (0,15 mg/L) de l'indinavir administré seul, à raison de 800 mg toutes les 8 heures. La valeur des paramètres pharmacocinétiques de l'indinavir et de l'Éfavirenz observés chez des patients infectés par le VIH-1 (n = 6) ayant reçu 600 mg *od* d'Éfavirenz en association avec 800 mg/100 mg *bid* d'indinavir/ritonavir était généralement comparable à celle qui a été observée chez des volontaires non infectés.

f Relativement à l'administration de voriconazole (400 mg le premier jour, puis 200 mg *po* q12h pendant 2 jours) à l'état d'équilibre.

g CGM : Capsule de gélatine molle.

h Non commercialisé au Canada.

i Administré sous forme d'ATRIPLA (association à doses fixes d'Éfavirenz, emtricitabine et ténofovir DF).

**Tableau IX – Effet des médicaments administrés en concomitance sur la C<sub>max</sub>, l'ASC et la C<sub>min</sub> plasmatiques de l'Éfavirenz**

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Dose	Dose d'Éfavirenz	Éfavirenz (variation moyenne [%])		
			C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
<b>Agents antirétroviraux</b>					
Inhibiteur de la protéase : Atazanavir	400 mg par jour × 20 jours	600 mg, jours 7-20	↔	↔	s. o.
Inhibiteur de la protéase : Indinavir	800 mg q8h × 14 jours	200 mg × 14 jours	↔	↔	↔
Inhibiteur de la protéase : Lopinavir/ritonavir	400/100 mg q12h × 9 jours	600 mg × 9 jours	↔	↓ 16 %	↓ 16 %
Inhibiteur de la protéase : Nelfinavir	750 mg q8h × 7 jours	600 mg × 7 jours	↓ 12 %	↓ 12 %	↓ 21 %
Inhibiteur de la protéase :					

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Dose	Dose d'Éfavirenz	Éfavirenz (variation moyenne [ %])		
			C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
Ritonavir	500 mg q12h × 8 jours	600 mg × 10 jours	↑ 14 %	↑ 21 %	↑ 25 %
Inhibiteur de la protéase : Saquinavir (CGM) <sup>b</sup>	1200 mg q8h × 10 jours	600 mg × 10 jours	↓ 13 %	↓ 12 %	↓ 14 %
INTI : Fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg par jour	600 mg × 14 jours	↔	↔	↔
<b>Agents antiviraux contre l'hépatite C</b>					
Inhibiteur de la polymérase NS5B/inhibiteur de NS5A : Sofosbuvir/velpatasvi <sup>d</sup>	400 mg/100 mg une fois par jour	600 mg une fois par jour	↔	↔	↔
<b>Autres agents</b>					
Antiacide : Hydroxyde d'aluminium 400 mg Hydroxyde de magnésium 400 mg + siméthicone 30 mg	Dose unique de 30 mL	Dose unique de 400 mg	↔	↔	s. o.
Anticonvulsivant : Carbamazépine	200 mg par jour × 3 jours, 200 mg <i>bid</i> × 3 jours, puis 400 mg par jour × 15 jours	600 mg × 35 jours	↓ 21 %	↓ 36 %	↓ 47 %
Antidépresseur : Paroxétine	20 mg par jour × 14 jours	600 mg × 14 jours	↔	↔	↔
Antidépresseur : Sertraline	50 mg par jour × 14 jours	600 mg × 14 jours	↑ 11 %	↔	↔
Antifongique : Fluconazole	200 mg × 7 jours	400 mg × 7 jours	↔	↑ 16 %	↑ 22 %
Antifongique : Itraconazole	200 mg q12h × 14 jours	600 mg × 28 jours	↔	↔	↔
Antifongique : Voriconazole	400 mg q12h, jour 1 200 mg q12h, jours 2-9 300 mg <i>po</i> q12h, jours 2-7 400 mg <i>po</i> q12h, jours 2-7	400 mg × 9 jours 300 mg × 7 jours 300 mg × 7 jours	↑ 38 % ↓ 14 % <sup>a</sup> ↔ <sup>a</sup>	↑ 44 % ↔ <sup>a</sup> ↑ 17 % <sup>a</sup>	s. o. s. o. s. o.
Anti-infectieux: Azithromycine	Dose unique de 600 mg	400 mg × 7 jours	↔	↔	↔
Anti-infectieux : Clarithromycine	500 mg q12h × 7 jours	400 mg × 7 jours	↑ 11 %	↔	↔
Antimycobactérien : Rifabutine	300 mg par jour × 14 jours	600 mg × 14 jours	↔	↔	↓ 12 %
Antimycobactérien : Rifampine	600 mg × 7 jours	600 mg × 7 jours	↓ 20 %	↓ 26 %	↓ 32 %
Bloqueur des canaux calciques : Diltiazem	240 mg × 14 jours	600 mg × 28 jours	↑ 16 %	↑ 11 %	↑ 13 %
Antagoniste des récepteurs H <sub>1</sub> : Cétirizine	Dose unique de 10 mg	600 mg × 10 jours	↔	↔	↔
Antagoniste des récepteurs H <sub>2</sub> : Famotidine	Dose unique de 40 mg	Dose unique de	↔	↔	s. o.



Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Dose	Dose d'Éfavirenz	Éfavirenz (variation moyenne [ %])		
			C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
		400 mg			
Inhibiteur de l'HMG Co-A réductase : Atorvastatine	10 mg par jour × 4 jours	600 mg × 15 jours	↔	↔	↔
Inhibiteur de l'HMG Co-A réductase : Pravastatine	40 mg par jour × 4 jours	600 mg × 15 jours	↔	↔	↔
Inhibiteur de l'HMG Co-A réductase : Simvastatine	40 mg par jour × 4 jours	600 mg × 15 jours	↓ 12 %	↔	↓ 12 %

↑ Augmentation    ↓ Diminution    ↔ Aucune variation ou ↑ ou ↓ moyenne < 10 %.

a Relativement à l'administration d'Éfavirenz (600 mg une fois par jour pendant 9 jours) à l'état d'équilibre.

b CGM : Capsule de gélatine molle.

c Non commercialisé au Canada

d Administré sous forme d'ATRIPLA (association à doses fixes d'Éfavirenz, emtricitabine et ténofovir DF).

## CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les comprimés TEVA-EFAVIRENZ (Éfavirenz) entre 15 °C et 30 °C.

## FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Forme pharmaceutique

TEVA-EFAVIRENZ (Éfavirenz) est offert sous forme de comprimés pour administration orale. Les comprimés TEVA-EFAVIRENZ ne doivent pas être divisés.

### Composition et conditionnement

TEVA-EFAVIRENZ (Éfavirenz) de 600 mg : Comprimés pelliculés jaunes en forme de capsule portant l'inscription « TEVA » gravée d'un côté et « 7541 » de l'autre. Offerts en flacons de 30 comprimés.

Les comprimés TEVA-EFAVIRENZ (Éfavirenz) de 600 mg contiennent 600 mg d'Éfavirenz ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, eau purifiée, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, laurylsulfate de sodium, poloxamère et stéarate de magnésium. La pellicule d'enrobage contient les ingrédients suivants : dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol et triacétine.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

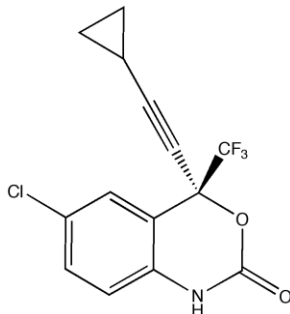
Dénomination commune : Éfavirenz (USAN)

Dénomination systématique : (S)-6-chloro-4-(cyclopropyléthynyl)-1,4-dihydro-4-(trifluorométhyl)-2H-3,1-benzoxazin-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 : Presque insoluble dans l'eau, l'éfavirenz se dissout librement dans le méthanol.

Coefficient de partage : Le coefficient de partage (Log P) octanol/eau de l'éfavirenz est de 5,4.

Point de fusion : Le point de fusion de l'éfavirenz est de  $137,2 \pm 1,4$  °C.

pKa : Le pKa de l'éfavirenz est de 10,2.

## ESSAIS CLINIQUES

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux préparations d'éfavirenz à 600 mg – comprimés TEVA-EFAVIRENZ (Teva Canada Limitée) et comprimés SUSTIVA<sup>MC</sup> (Bristol-Myers Squibb Canada) –, mesurés chez 21 sujets dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée à simple insu comprenant deux traitements administrés en deux périodes et deux séquences menée chez 24 hommes et femmes non-fumeurs en bonne santé, à jeun, répartis aléatoirement dans des groupes devant recevoir chacun une dose unique.

<b>Éfavirenz</b> (1 × 600 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre <sup>‡</sup>	Produit évalué*	Produit de référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>72</sub> (µg•h/mL)	55,56 56,57 (19)	56,28 57,05 (16)	98,73	92,24 – 105,67
C <sub>max</sub> (µg/mL)	3,00 3,10 (27)	2,90 3,03 (27)	103,41	91,93 – 116,32
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	3,19 (47)	3,41 (31)		

<sup>‡</sup> En raison de la méthodologie de l'étude, les paramètres ASC<sub>1</sub> et t<sub>½</sub> n'ont pas pu être mesurés avec précision.

\* Comprimés Teva-Efavirenz à 600 mg (Teva Pharmaceutical Industries Ltd., fabriqués pour Teva Canada Limitée).

<sup>†</sup> Comprimés Sustiva<sup>MC</sup> à 600 mg (Bristol-Myers Squibb Canada) achetés au Canada.

<sup>§</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

## Études cliniques

Les analyses principales de l'efficacité ont comparé la durée de la suppression virologique en évaluant la proportion de sujets ayant répondu au traitement, c'est-à-dire de sujets chez qui 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. Dans l'étude ACTG 364, on a utilisé la méthode standard avec seuil de détection à 500 copies/mL. Dans les études 006 et 020, on a utilisé la méthode standard avec seuil de détection à 400 copies/mL ainsi que la méthode dite « ultrasensible », avec seuil de détection 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'ampleur et la durée des modifications des concentrations plasmatiques de l'ARN du VIH ainsi que la variation du nombre de CD4 par rapport aux valeurs initiales.

Dans l'analyse, on a considéré que la charge virale (ARN du VIH) était supérieure à 400 copies/mL (ou à 50 copies/mL dans le cas de l'épreuve ultrasensible) 1) indépendamment du moment chez les patients ayant abandonné l'étude avant la fin, peu importe la raison, et 2) au moment où la mesure aurait dû être faite chez les patients dont le taux d'ARN du VIH mesuré lors du test antérieur ou ultérieur au test omis était supérieur au seuil de détection.

**Étude 006 : Comparaison des associations éfavirenz + indinavir ou éfavirenz + zidovudine + lamivudine avec l'association indinavir + zidovudine + lamivudine chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral ou ayant déjà été traités par des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), mais non par la lamivudine**

L'étude 006 est un essai ouvert 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), avec celle qui a été 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'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). L'étude 006 a été conçue comme un essai d'équivalence. Les patients ont été répartis de manière aléatoire dans l'un des trois groupes suivants : éfavirenz (600 mg par jour) + indinavir (1000 mg q8h) ou éfavirenz (600 mg par jour) + zidovudine (300 mg q12h) + lamivudine (150 mg q12h) par rapport à l'association indinavir (800 mg q8h) + zidovudine (300 mg q12h) + lamivudine (150 mg q12h). L'âge moyen des 1266 patients participant à l'étude était de 36,5 ans (plage : 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/mm<sup>3</sup> et la concentration plasmatique moyenne d'ARN du VIH, de 4,8 log<sub>10</sub> copies/mL. Les résultats observés après la 48<sup>e</sup> et la 168<sup>e</sup> semaines sont présentés dans le [Tableau X](#). Après 48 et 168 semaines de traitement, l'augmentation du nombre de CD4 n'était pas significativement différente d'un groupe traité à l'autre.

**Tableau X – Étude 006 : Résumé des principaux résultats concernant l'efficacité à la 48<sup>e</sup> et à la 168<sup>e</sup> semaines**

Schéma thérapeutique	ÉFAVIRENZ + IDV		ÉFAVIRENZ + ZDV + 3TC		IDV + ZDV + 3TC	
N <sup>bre</sup> de patients répartis aléatoirement	N = 429		N = 422		N = 415	
<b>Patients ayant une charge virale plasmatique &lt; 400 copies/mL - test Amplicor</b>						
Patients ayant répondu au traitement / Patients évaluables (%)						
	Semaine 48	Semaine 168	Semaine 48	Semaine 168	Semaine 48	Semaine 168
TÉPRV <sup>a</sup>	246 / 429 (57)	171 / 429 (40)	293 / 422 (69)	203 / 422 (48)	206 / 415 (50)	123 / 415 (30)
TÉÉT <sup>b</sup>	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 <sub>97,5%</sub> ) à la semaine 168						
Schéma thérapeutique	ÉFAVIRENZ+IDV - IDV+ZDV+3TC			ÉFAVIRENZ+ZDV+3TC - IDV+ZDV+3TC		
TÉPRV <sup>a</sup>	10,2 (2,9, 17,6) p = 0,0018 <sup>c</sup>			18,5 (10,9, 26,0) p < 0,0001 <sup>d</sup>		
TÉÉT <sup>b</sup>	10,1 (2,8, 17,3) p = 0,0018 <sup>c</sup>			17,6 (10,1, 25,0) p < 0,0001 <sup>d</sup>		
RV-CO	4,3 (-2,1, 10,7) p = 0,1293 <sup>c</sup>			4,0 (-2,0, 10,1) p = 0,1365 <sup>d</sup>		
<b>Patients ayant une charge virale plasmatique &lt; 50 copies/mL - test ultrasensible</b>						
Patients ayant répondu au traitement / Patients évaluables (%)						
	Semaine 48	Semaine 168	Semaine 48	Semaine 168	Semaine 48	Semaine 168
TÉPRV <sup>a</sup>	209 / 429 (49)	134 / 429 (31)	268 / 422 (64)	180 / 422 (43)	177 / 415 (43)	96 / 415 (23)
TÉÉT <sup>b</sup>	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 <sub>97,5%</sub> ) à la semaine 168						

Schéma thérapeutique	ÉFAVIRENZ+IDV - IDV+ZDV+3TC		ÉFAVIRENZ+ZDV+3TC - IDV+ZDV+3TC			
TÉPRV <sup>a</sup>	8,1 (1,2, 15,0) p = 0,0082 <sup>c</sup>		19,5 (12,2, 26,8) p < 0,0001 <sup>d</sup>			
TÉÉT <sup>b</sup>	8,4 (1,6, 15,1) p = 0,0053 <sup>c</sup>		18,6 (11,4, 25,8) p < 0,0001 <sup>d</sup>			
RV-CO	6,6 (-2,6, 15,7) p = 0,1070 <sup>c</sup>		10,1 (2,0, 18,2) p = 0,0053 <sup>d</sup>			
Variation par rapport aux valeurs initiales – charge virale (log <sub>10</sub> copies/mL)						
	Semaine 48	Semaine 168	Semaine 48	Semaine 168	Semaine 48	Semaine 168
N	289	165	310	210	251	133
Moyenne (ÉT)	-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
Variation par rapport aux valeurs initiales – numération des CD4 (cellules/mm <sup>3</sup> )						
	Semaine 48	Semaine 168	Semaine 48	Semaine 168	Semaine 48	Semaine 168
N	256	158	279	205	228	129
Moyenne (ÉT)	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.

Réponse virologique : 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 ni 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 ont également été considérés comme un échec dans l'algorithme du TÉPRV.

TÉÉT = Temps écoulé avant l'échec thérapeutique

Échec de la suppression virologique (confirmé par un taux d'ARN du VIH  $\geq 400$  copies/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, depuis la répartition aléatoire 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 inférieur au seuil de détection ou supérieur ou égal 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 supérieur ou égal 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 immédiatement avant et après la donnée manquante répondaient aux critères du RV-CO.

<sup>a</sup> Pourcentage des répondants selon la définition correspondant au TÉPRV.

<sup>b</sup> Pourcentage des répondants selon la définition correspondant au TÉÉT.

<sup>c</sup> Différence statistique entre ÉFAVIRENZ + IDV et IDV + ZDV + 3TC, à la semaine 168.

<sup>d</sup> Différence statistique entre ÉFAVIRENZ + ZDV + 3TC et IDV + ZDV + 3TC, à la semaine 168.

Le [Tableau XI](#) présente la charge virale ainsi que les motifs d'abandon du traitement attribué aléatoirement.

**Tableau XI – Étude 006 : Résultats du traitement attribué aléatoirement, à la 48<sup>e</sup> et à la 168<sup>e</sup> semaines**

Résultat	Éfavirenz + IDV n = 429		Éfavirenz + ZDV + 3TC n = 422		IDV + ZDV + 3TC n = 415	
	Semaine 48	Semaine 168	Semaine 48	Semaine 168	Semaine 48	Semaine 168
Répondants <sup>a</sup>	57 %	40 %	69 %	48 %	50 %	30 %
Échec virologique <sup>b</sup>	15 %	19 %	6 %	12 %	13 %	17 %
Abandon en raison des effets indésirables	5 %	8 %	7 %	8 %	15 %	20 %
Abandon motivé par une autre raison <sup>c</sup>	23 %	32 %	17 %	31 %	22 %	32 %
Numération des CD4 + (cellules/mm <sup>3</sup> )						
Sujets observés (n)	256	158	279	205	228	129
Variation p/r à la valeur initiale	191	319	190	329	180	329

a Patients dont le taux d'ARN du VIH-1 a atteint < 400 copies/mL et s'y est maintenu jusqu'à la 48<sup>e</sup> ou la 168<sup>e</sup> semaine.

b Comprend les patients présentant un rebond viral, les patients poursuivant toujours l'étude à la 48<sup>e</sup> semaine, mais dont le taux d'ARN du VIH-1 n'avait pas atteint < 400 copies/mL au moment de l'abandon, et les patients ayant abandonné le traitement en raison du manque d'efficacité.

c Comprend les patients ayant retiré leur consentement, les patients perdus de vue, les patients n'ayant pas observé leur traitement, les patients n'ayant jamais été traités, les patients chez lesquels des données manquaient, les patients n'ayant pas observé le protocole, les patients décédés et d'autres raisons. Ont été exclues des résultats compilés lors de l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude les données sur les patients qui présentaient une concentration plasmatique d'ARN du VIH-1 < 400 copies/mL mais qui ont décidé de ne pas participer aux phases de prolongation de l'étude.

D'après une analyse de Kaplan-Meier du TÉPRV, la tendance que suit la réponse virologique (ARN du VIH < 400 copies/mL) et la différence entre les réponses se poursuivent toutes deux pendant quatre années.

### ***Étude ACTG 364 : Effets de l'éfavirenz en association avec le nelfinavir (NFV) chez des patients ayant déjà pris des INTI***

D'une durée de 48 semaines, l'étude ACTG 364 est une étude à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par placebo, menée chez des patients ayant déjà pris des INTI et ayant participé jusqu'à la fin à deux études ACTG antérieures. Cent quatre-vingt-quinze patients infectés par le VIH (âge moyen : 41 ans [plage : 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 *tid*), ou avec de l'éfavirenz (600 mg par jour) 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 INTI, choisis en fonction des INTI qui leur avaient déjà été prescrits. Aucune différence significative dans le nombre moyen de CD4 n'a été observée entre les différents groupes traités pendant les 48 semaines de traitement. Les résultats ayant trait à l'efficacité globale sont résumés dans le [Tableau XII](#).

**Tableau XII – Étude ACTG 364 : Sommaire des principaux résultats relatifs à l'efficacité après 48 semaines**

	NFV + 2 INTI	Éfavirenz + 2 INTI	NFV + Éfavirenz + 2 INTI
N <sup>bre</sup> de patients répartis aléatoirement	66	65	65
<b>Patients ayant une charge virale plasmatique &lt; 500 copies/mL (IC<sub>95</sub> %) – Test Amplicor</b>			
RADO	23/66 (34,8 %) (23,4, 46,3)	39/65 (60,0 %) <sup>‡</sup> (48,1, 71,9)	49/65 (75,4 %)* # † (64,9, 85,9)
A = ÉTh	19/63 (30,2 %) (18,8, 41,5)	36/62 (58,1 %) (45,8, 70,3)	45/64 (70,3 %)* † ‡ (59,1, 81,5)
<b>Variation moyenne par rapport au taux initial – taux plasmatique de l'ARN du VIH en log<sub>10</sub> (ÉT)</b>			
Amplicor (RADO)	-0,45 (0,09) <sup>†</sup> N = 66	-0,72 (0,09) <sup>†</sup> N = 65	-0,87 (0,10) <sup>†</sup> N = 62
<b>Variation moyenne par rapport à la numération initiale – Numération des CD4 (ÉT)</b>			
RADO	93,8 (13,6) <sup>†</sup> N = 66	113,8 (21,0) <sup>†</sup> N = 65	107,4 (17,9) <sup>†</sup> N = 63

\* Différence statistiquement significative entre NFV + 2 INTI et NFV + ÉFAVIRENZ + 2 INTI (p ≤ 0,05).

# Différence statistiquement significative entre ÉFAVIRENZ + 2 INTI et NFV + ÉFAVIRENZ + 2 INTI (p ≤ 0,05).

† Différence statistiquement significative par rapport aux valeurs initiales (p ≤ 0,05).

‡ Différence statistiquement significative entre NFV+2 INTI et ÉFAVIRENZ +2 INTI (p ≤ 0,05).

†† Différence statistiquement significative entre les groupes traités.

RADO : Analyse basée sur la dernière mesure de la charge virale plasmatique ou du nombre de cellules CD4 pour chaque patient réparti aléatoirement dans l'étude (intention de traitement : report en aval de la dernière observation).

A = ÉTh : Abandon considéré comme un échec thérapeutique. 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 a été considéré comme un échec virologique (c.-à-d. charge virale ≥ 500 copies/mL selon le test Amplicor<sup>MC</sup> de Roche), sauf si les mesures effectuées avant et après la donnée manquante étaient inférieures à la limite de détection du test.

IC : Intervalle de confiance.

Le [Tableau XIII](#) présente la charge virale ainsi que les motifs d'abandon du traitement attribué aléatoirement.

**Tableau XIII – Étude ACTG 364 : Résultats du traitement attribué aléatoirement, à la 48<sup>e</sup> semaine**

Résultat	ÉFAVIRENZ + NFV + INTI N = 65	ÉFAVIRENZ + INTI N = 65	NFV + INTI N = 66
Charge virale < 500 copies/mL <sup>1</sup>	70 %	58 %	30 %
Charge virale ≥ 500 copies/mL <sup>2,3</sup>	13 %	27 %	60 %
Abandon en raison des effets indésirables <sup>3</sup>	3 %	3 %	5 %
Abandon motivé par une autre raison <sup>3</sup>	9 %	2 %	0 %
Valeur de la charge virale manquante pendant le traitement <sup>3</sup>	5 %	10 %	5 %
Total	100 %	100 %	100 %

<sup>1</sup> Correspond aux taux observés après 48 semaines, présentés dans le [Tableau XII](#).

<sup>2</sup> Comprend les abandons en raison d'un échec virologique dans les 48 semaines suivant le début du traitement.

<sup>3</sup> Échecs thérapeutiques dans l'analyse.

***Étude 020 : Effets de l'administration d'un inhibiteur de la protéase + deux INTI avec ou sans éfavirenz chez des patients ayant déjà pris des INTI***

D'une durée de 24 semaines, l'étude 020 était une étude à double insu et 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. Cette étude visait à comparer les effets d'une quadrithérapie (éfavirenz + indinavir + 2 INTI) avec ceux d'une trithérapie (indinavir + 2 INTI) après 24 semaines de traitement. Les patients ont été répartis aléatoirement dans deux groupes, le premier devant recevoir le traitement éfavirenz (600 mg par jour) + indinavir (1000 mg q8h) + 2 INTI, et le second, le traitement indinavir (800 mg q8h) + 2 INTI. Soixante-sept pour cent des 327 patients (âge moyen : 38,5 ans [plage : 20 à 69 ans], 52 % de race blanche, 83 % de sexe masculin) ont changé d'INTI au début de l'étude. La numération moyenne des CD4 au début de l'étude était de 328 cellules/mm<sup>3</sup> et la charge virale plasmatique moyenne, de 4,41 log<sub>10</sub> copies/mL. Aucune différence significative dans le nombre moyen de CD4 n'a été observée entre les différents groupes traités pendant les 24 semaines de traitement. Après les 24 semaines de traitement, le nombre de CD4 avait, en moyenne, augmenté de 104 cellules/mm<sup>3</sup> chez les patients ayant reçu l'association éfavirenz + IDV + 2 INTI, et de 77 cellules/mm<sup>3</sup> chez les patients ayant reçu l'association IDV + 2 INTI. Aucune différence n'a été observée entre les groupes traités lorsque le seuil utilisé dans l'analyse « abandon précoce = échec thérapeutique », effectuée après 24 semaines, était de 400 copies/mL, mais lorsque le seuil a été fixé à 50 copies/mL, la différence entre les deux groupes était significative. Les résultats ayant trait à l'efficacité globale sont résumés dans le [Tableau XIV](#).



**Tableau XIV – Étude 020 : Sommaire des principaux résultats relatifs à l'efficacité après 24 semaines**

	<b>Éfavirenz + INTI</b>	<b>IDV + INTI</b>
N <sup>bre</sup> de patients répartis aléatoirement	157	170
<b>Patients ayant une charge virale plasmatique &lt; 400 copies/mL (IC<sub>95</sub> %) – Test Amplicor</b>		
RADO	107/157 (68,2 %)* (60,5, 75,8)	89/170 (52,4 %) (44,6, 60,2)
A = ÉTh	93/156 (59,6 %) (51,6, 67,6)	86/169 (50,9 %) (43,1, 58,7)
Valeur observée	93/112 (83,0 %)* (75,6, 90,4)	86/132 (65,2 %) (56,6, 73,7)
<b>Patients ayant une charge virale plasmatique &lt; 50 copies/mL – test ultrasensible</b>		
RADO	79/156 (50,6 %)* (42,5, 58,8)	65/168 (38,7 %) (31,0, 46,4)
A = ÉTh	77/156 (49,4 %)* (41,2, 57,5)	63/168 (37,5 %) (29,9, 45,1)
Valeur observée	77/112 (68,8 %)* (59,7, 77,8)	63/132 (47,7 %) (38,8, 56,6)
<b>Variation par rapport aux valeurs initiales – taux d'ARN du VIH en log<sub>10</sub> (ÉT)</b>		
Amplicor (RADO)	-1,45 (0,08)* † N = 147	-1,12 (0,08)† N = 158
Test ultrasensible** (RADO)	2,25 (0,10)* † N = 120	-1,72 (0,11)†
<b>Variation moyenne par rapport à la numération initiale – Numération des CD4 (ÉT)</b>		
RADO	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 ( $p \leq 0,05$ ).

\*\* Le test ultrasensible est une méthode expérimentale non validée.

RADO : Analyse basée sur la dernière mesure de la charge virale plasmatique ou du nombre de cellules CD4 pour chaque patient réparti aléatoirement dans l'étude (intention de traitement : report en aval de la dernière observation).

A = ÉTh : Abandon considéré comme un échec thérapeutique. 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 a été considéré comme un échec thérapeutique (c.-à-d. charge virale  $\geq 400$  copies/mL selon le test Amplicor<sup>MC</sup> de Roche), sauf si les mesures effectuées avant et après la donnée manquante étaient inférieures à la limite de détection du test.

Observé : 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 [Tableau XV](#) présente la charge virale ainsi que les motifs d'abandon du traitement attribué aléatoirement.

**Tableau XV – Étude 20 : Résultats du traitement attribué aléatoirement, à la 24<sup>e</sup> semaine**

Résultat	ÉFAVIRENZ + IDV + INTI N = 157	IDV + INTI N = 170
Charge virale < 400 copies/mL [ $< 50$ copies/mL]	60 % [51 %]	51 % [39 %]
Charge virale $\geq 400$ copies/mL [ $\geq 50$ copies/mL] <sup>1,2</sup>	11 % [20 %]	26 % [38 %]
Abandon en raison des effets indésirables <sup>2</sup>	11 %	5 %
Abandon motivé par une autre raison <sup>2</sup>	18 %	16 %
Valeur de la charge virale manquante pendant le traitement <sup>2</sup>	0 %	2 %
Total	100 %	100 %

<sup>1</sup> Données incluant les abandons dus à un échec virologique dans les 48 semaines suivant le début du traitement.

<sup>2</sup> Échec thérapeutique dans l'analyse.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacocinétique

#### Absorption

L'administration de doses uniques d'éfavirenz de 100 à 1600 mg par voie orale à des volontaires non infectés a donné lieu à des concentrations plasmatiques maximales allant de 1,6 à 9,1  $\mu\text{M}$  en moins de 5 heures. Une augmentation de la  $C_{\text{max}}$  et de l'ASC liée dose a été observée jusqu'à concurrence de 1600 mg, mais, comme cette hausse n'était pas tout à fait proportionnelle, l'absorption est probablement moindre à l'administration de doses élevées. Le temps nécessaire à l'atteinte de concentrations plasmatiques maximales (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 au bout de 6 à 10 jours.

Chez des patients infectés par le VIH, la  $C_{\text{max}}$ , la  $C_{\text{min}}$  et l'ASC moyennes à l'état d'équilibre étaient 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  $C_{\text{max}}$  et la  $C_{\text{min}}$  moyennes à l'état d'équilibre ont été respectivement de 12,9  $\mu\text{M}$  et de 5,6  $\mu\text{M}$ , et l'ASC moyenne, de 184  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ .

#### Effet des aliments sur l'absorption orale

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 1000 kcal, dont 500 à 600 provenant des lipides) plutôt qu'à jeun a été associée à une augmentation de 28 % de l'ASC moyenne et de 79 % de la  $C_{\text{max}}$  moyenne de l'éfavirenz (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

#### Distribution

L'éfavirenz est fortement lié aux protéines plasmatiques (dans une proportion d'environ 99,5 % à 99,75 %) chez l'être humain, surtout à l'albumine. Chez des patients infectés par le VIH-1 (N = 9) ayant reçu une dose de 200 à 600 mg une fois par jour pendant au moins un mois, la concentration d'éfavirenz dans le liquide céphalorachidien correspondait à 0,26 % – 1,19 %

(0,69 % en moyenne) de la concentration plasmatique, c'est-à-dire qu'elle était environ 3 fois plus élevée que la fraction libre (non liée aux protéines) d'éfavirenz dans le plasma.

### Métabolisme

Les études menées chez l'être humain et les études effectuées *in vitro* avec des microsomes de foie humain ont montré que l'éfavirenz est métabolisé principalement par le cytochrome P<sub>450</sub>; les métabolites hydroxylés qui en résultent sont ensuite conjugués à l'acide glucuronique. Ces métabolites sont essentiellement inactifs contre le VIH-1. Les études *in vitro* suggèrent que les principales isoenzymes responsables du métabolisme de l'éfavirenz sont le CYP3A4 et le CYP2B6. Ces études ont également montré que l'éfavirenz inhibe les isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> dans l'intervalle des concentrations plasmatiques, la K<sub>i</sub> étant de 8,5 à 17,0 µM. Par contre, l'éfavirenz n'a pas inhibé le CYP2E1 lors des études *in vitro*, et il n'a inhibé les isoenzymes CYP2D6 et CYP1A2 qu'à des concentrations bien supérieures aux concentrations observées en clinique (K<sub>i</sub> : 82 – 160 µM).

Les concentrations plasmatiques d'éfavirenz peuvent être plus élevées chez les patients présentant la 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 P<sub>450</sub> et, par le fait même, son propre métabolisme. Ainsi, l'accumulation consécutive à l'administration de doses multiples de 200 à 400 mg par jour pendant 10 jours était-elle plus faible (de 22 % à 42 %) que prévue, et la demi-vie terminale, plus courte (40 – 55 heures comparativement à 52 – 76 heures dans le cas d'une dose unique). D'après les résultats d'études sur les interactions pharmacocinétiques dans lesquelles on a observé que l'administration concomitante d'indinavir et de doses quotidiennes d'éfavirenz de 400 ou de 600 mg plutôt que de 200 mg ne réduisait pas davantage l'ASC de l'indinavir, on est fondé de croire que le degré d'induction du CYP3A4 produit par une dose de 400 mg d'éfavirenz devrait être semblable à celui qui est produit par une dose de 600 mg.

### Élimination

L'éfavirenz a une longue demi-vie terminale, laquelle s'élève à 52 – 76 heures après l'administration d'une dose unique, et à 40 – 55 heures après l'administration de doses multiples. Au cours d'une étude de un mois sur le rapport entre la quantité résiduelle et la quantité excrétée, des sujets ont reçu une dose de 400 mg d'éfavirenz une fois par jour, celle du 8<sup>e</sup> jour étant marquée au <sup>14</sup>C. Environ 14 % – 34 % du médicament radiomarqué ont été retrouvés dans l'urine et environ 16 % – 61 %, dans les fèces. Presque toute la quantité de produit radiomarqué excrétée dans l'urine était constituée de métabolites. Dans les fèces par contre, la majorité de la radioactivité mesurée provenait de l'éfavirenz.

### Démographie

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

### Induction des enzymes hépatiques

Comme on l'a montré *in vivo*, l'éfavirenz induit les enzymes hépatiques, ce qui augmente la biotransformation de certains médicaments métabolisés par le CYP3A4 et le CYP2B6. Les études *in vitro* ont quant à elles montré que l'éfavirenz inhibe les isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4

dans l'intervalle des concentrations plasmatiques, la  $K_i$  étant de 8,5 à 17,0  $\mu\text{M}$ . Par contre, l'éfavirenz n'a pas inhibé le CYP2E1 lors des études *in vitro*, et il n'a inhibé les isoenzymes CYP2D6 et CYP1A2 qu'à des concentrations bien supérieures aux concentrations observées en clinique ( $K_i$  : 82 – 160  $\mu\text{M}$ ). Les effets de l'éfavirenz sur l'activité du CYP3A4 devraient être semblables, que la dose soit de 200 mg, de 400 mg ou de 600 mg. L'administration concomitante d'éfavirenz et de médicaments métabolisés principalement par les isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 peut entraîner une modification de la concentration plasmatique de ces derniers. Les médicaments qui induisent l'activité du CYP3A4 devraient augmenter la clairance 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 ADN polymérase cellulaires  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  et  $\delta$  humaines ne sont pas inhibées par l'éfavirenz à des concentrations allant bien au-delà de celles qui sont atteintes en clinique.

**Sensibilité du VIH *in vitro* :** La portée clinique de la sensibilité du VIH-1 à l'éfavirenz *in vitro* 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  $CI_{90-95}$  (concentration produisant une inhibition de 90 %-95 %) de l'éfavirenz a été de 1,7 à  $\leq 25$  nM pour les souches de type sauvage adaptées au laboratoire et pour les isolats cliniques. L'éfavirenz a présenté 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 son activité antivirale contre les virus du groupe O était moindre. Une activité antivirale additive sans cytotoxicité contre le VIH-1 dans des cultures cellulaires a été observée avec la combinaison d'éfavirenz et des agents suivants : delavirdine (DLV) et névirapine (NVP), deux INNTI; abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine (LAM), stavudine, ténofovir, zalcitabine, zidovudine (ZDV), des INTI; amprénavir, indinavir (IDV), lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, des inhibiteurs de la protéase; enfuvirtide, un inhibiteur de la fusion. Avec l'atazanavir, l'activité antivirale *in vitro* de l'éfavirenz allait de additive à antagoniste. L'éfavirenz n'a pas entraîné d'effet antagoniste en présence d'adéfovir, agent utilisé dans le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B, ou en présence de ribavirine, utilisée en association avec l'interféron dans le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C.

**Résistance :** Des isolats du VIH-1 ayant une sensibilité réduite à l'éfavirenz (augmentation de plus de 380 fois de la  $CI_{90}$ ) par rapport à leur sensibilité initiale peuvent émerger rapidement en présence du médicament dans les cultures cellulaires. La caractérisation génotypique de ces virus a permis d'identifier des mutations entraînant la substitution d'un seul acide aminé (L100I ou V179D), de deux acides aminés (L100I/V108I) ou de trois acides aminés (L100I/V179D/Y181C) dans la TI. Les changements phénotypiques (N = 26) des isolats évaluables du VIH-1 et les changements génotypiques (N = 104) du virus plasmatique ont été suivis 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 à l'éfavirenz en culture cellulaire ont été obtenus. Une ou plusieurs mutations de la TI ont été observées à une fréquence d'au moins 9 %, par

rapport à la fréquence initiale, chez 102 patients au total sur 104. Ces mutations intéressaient les acides aminés situés aux positions 98, 100, 101, 103, 106, 108, 188, 190, 225 et 227. La mutation observée le plus fréquemment ( $\geq 90\%$ ) était la mutation touchant l'acide aminé situé en position 103 de la TI (lysine en asparagine). En moyenne, une perte de sensibilité à l'éfavirenz équivalant à une augmentation de la  $CI_{90}$  égale à 47 fois a été observée dans 26 isolats cliniques. On a évalué les variations génotypiques et phénotypiques de cinq isolats cliniques, par rapport à leurs caractéristiques initiales. En culture cellulaire, ces isolats ont présenté une diminution de sensibilité à l'éfavirenz (augmentation de la  $CI_{90}$  allant de 9 à  $> 312$  fois) par rapport à leur sensibilité initiale. Ces 5 isolats présentaient tous au moins une des mutations de la TI associées à l'éfavirenz. La portée 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, en culture cellulaire, une sensibilité réduite à l'éfavirenz, le changement médian de la sensibilité à l'éfavirenz étant de 88 fois (valeur  $CI_{50}$ ) la valeur de référence. La plus fréquente des mutations associées aux INNTI dans ces isolats provenant de patients a été la K103N (54 %). Les autres mutations associées aux INNTI comprenaient les substitutions suivantes : L100I (7 %), K101E/Q/R (14 %), V108I (11 %), G190S/T/A (7 %), P225H (18 %) et M230I/L (11 %).

**Résistance croisée :** L'émergence rapide de souches du VIH-1 présentant une résistance croisée aux INNTI a été observée en culture cellulaire. Par rapport aux données recueillies au début de l'étude, 13 isolats cliniques jugés résistants à l'éfavirenz ont également présenté une résistance phénotypique à la névirapine et à la delavirdine en culture cellulaire. Des isolats viraux cliniques résistants à la DLV et/ou à la NVP et présentant des substitutions (A98G, L100I, K101E/P, K103N/S, V106A, Y181X, Y188X, G190X, P225H, F227L ou M230L) associées à une résistance aux INNTI ont présenté une sensibilité réduite à l'éfavirenz en culture cellulaire. Des isolats cliniques de VIH-1 résistants à la ZDV et testés dans des cultures cellulaires ont conservé leur sensibilité à l'éfavirenz. Comme l'éfavirenz et les inhibiteurs de la protéase du VIH ciblent des enzymes différentes, l'émergence d'une résistance croisée entre ces deux médicaments est peu probable.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Chez le rat, la dose létale minimale (DLM) d'éfavirenz, administré par voie orale, a été de 250 – 500 mg/kg chez les femelles et de 1000 mg/kg chez les mâles. Les plus évidents des signes cliniques attribuables à l'éfavirenz, observés généralement chez les rats ayant reçu des doses d'au moins 250 mg/kg, étaient l'ataxie et une diminution de l'activité motrice. Dans le cas de l'administration intrapéritonéale, la DLM a été de 250 mg/kg chez la rate et de 500 mg/kg chez le rat. La DLM intrapéritonéale observée chez la souris a été semblable à celle qui a été observée chez le rat (250 mg/kg chez les deux sexes).

### **Toxicocinétique de l'éfavirenz dans les études précliniques**

Les concentrations plasmatiques d'éfavirenz obtenues aux doses maximales tolérées chez les rats étaient inférieures aux concentrations observées chez l'être humain ayant reçu de l'éfavirenz

(chez les rats ayant reçu une dose de 250 mg/kg *bid* d'éfavirenz, on a observé une ASC de 38  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$  chez les mâles et de 84  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$  chez les femelles). Ces résultats s'expliquent en partie par l'auto-induction de l'éfavirenz chez les rats, par suite de laquelle la demi-vie plasmatique de l'éfavirenz chez ces animaux est d'environ 0,8 à 1,9 heure, tandis qu'elle dépasse les 40 heures chez l'être humain. Compte tenu de la faible ampleur des concentrations plasmatiques d'éfavirenz obtenues chez le rat, cet animal ne constitue pas un modèle approprié pour l'évaluation de la toxicité de la molécule 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 *bid* que chez les humains ayant reçu des doses thérapeutiques d'éfavirenz (les concentrations plasmatiques du 8-OH-glucuroconjugué étaient de l'ordre de la millimole par litre chez le rat).

Des études sur la toxicité chronique de l'éfavirenz ont été menées chez des macaques de Buffon, animaux chez lesquels les valeurs de l'ASC plasmatiques obtenues étaient supérieures aux valeurs observées chez l'être humain. Ainsi, les valeurs de l'ASC obtenues chez les macaques de Buffon ayant reçu des doses biquotidiennes de 45 mg/kg et de 75 mg/kg lors d'études sur la toxicité subaiguë et chronique étaient environ 1,5 et 5 fois plus élevées, respectivement, que celles qui ont été observées chez des humains ayant reçu 600 mg/jour (ASC de 283  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$  et de 907  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$  respectivement). De plus, bien que l'éfavirenz soit métabolisé davantage chez le macaque de Buffon que chez l'être humain, l'élimination métabolique est comparable chez les deux espèces.

### **Toxicité à long terme**

La toxicité et la toxicocinétique de l'éfavirenz ont été évaluées chez le rat (durée de l'étude :  $\leq 6$  mois), chez le singe rhésus (durée de l'étude : 1 mois) et chez le macaque de Buffon (durée de l'étude :  $\leq 1$  an). De plus, une étude de 5 semaines sur la toxicité orale a été menée chez des singes rhésus nouveau-nés. Les effets secondaires indiqués ci-dessous ont été observés par suite du traitement par l'éfavirenz dans les études sur la toxicité subaiguë et la toxicité chronique.

### **Néphrotoxicité**

L'effet toxicologique de l'éfavirenz le plus marqué chez le rat est la néphrotoxicité. Ainsi, lors de l'étude de 3 mois sur la toxicité orale de l'éfavirenz, les rats ayant reçu une dose d'éfavirenz de  $\geq 250$  mg/kg *bid* ont présenté une nécrose légère à modérée des cellules épithéliales du cortex rénal, associée à des cylindres intraluminaux, à des débris protéiniques et à une dilatation des tubes rénaux. De plus, des modifications rénales tardives (évoluant occasionnellement vers l'insuffisance rénale) consécutives à une obstruction tubulaire et caractérisées par une dégénérescence et une dilatation tubulaire kystique ont été observées. Chez les rats, l'administration de doses  $\geq 500$  mg/kg *bid* a parfois entraîné le décès par suite d'une nécrose tubulaire aiguë. Les lésions rénales provoquées par l'administration de doses d'éfavirenz de 250 mg/kg *bid* pendant 1 mois ont régressé complètement après une période de rétablissement de 1 mois. À doses d'éfavirenz équivalentes, la fréquence et la gravité des lésions rénales ont été plus élevées chez les rats mâles que chez les femelles. Chez le rat, la dose sans effet néphrotoxique après un traitement d'au moins 3 mois s'est élevée à 100 mg/kg *bid* chez les femelles et à 30 mg/kg *bid* chez les mâles.

Aucun cas de néphrotoxicité n'a été observé chez des macaques de Buffon ayant reçu des doses d'éfavirenz de 75 mg/kg *bid* (ASC = 907  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ ) pendant une période allant de 3 mois à 1 an ou chez des 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 observées chez les singes étaient supérieures aux concentrations observées chez les rats ayant reçu des doses néphrotoxiques d'éfavirenz.

Des études de toxicologie spéciales se sont penchées sur la formation d'un conjugué de l'éfavirenz au glutathion dans la néphrotoxicité de l'éfavirenz chez le rat. Lors de ces études, les interventions visant à diminuer la formation de ces conjugués et/ou leurs catabolites ont entraîné une réduction de la néphrotoxicité induite par l'éfavirenz. L'éfavirenz ne subit pas de conjugaison au glutathion chez le macaque de Buffon ni chez l'être humain. Par conséquent, la néphrotoxicité provoquée par l'éfavirenz chez le rat est considérée comme propre à cette espèce.

### **Altération du système biliaire**

- a) **Fibrose biliaire chez le rat** : Une augmentation de la fréquence de fibrose biliaire a été observée dans le foie des rats à la suite de l'administration de doses de  $\geq 500$  mg/kg/jour par gavage ou par addition à la nourriture. Ces altérations, dont la gravité allait de minime à légère, n'ont touché que quelques canaux biliaires isolés. Chez les rats ayant reçu de l'éfavirenz par voie alimentaire pendant 3 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 ayant reçu 100 mg/kg *bid* par gavage pendant 6 mois ou 100 mg/kg/jour par addition à la nourriture pendant 3 mois.
- b) **Hyperplasie biliaire chez le macaque de Buffon** : Une hyperplasie biliaire minime (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 ayant reçu la dose élevée d'éfavirenz (75 mg/kg *bid*; ASC = 907  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ ) pendant 1 an. Les macaques ayant reçu cette dose pendant 6 mois ou moins n'ont pas présenté d'hyperplasie biliaire. Aucun marqueur biologique sérique ni signe histologique de cholestase n'ont été observés, et l'altération n'a pas été accompagnée de fibrose ni de signes histologiques de lésion hépatocellulaire adjacente. Chez les singes ayant reçu la dose de 75 mg/kg *bid*, l'ASC plasmatique moyenne de l'éfavirenz était presque 5 fois plus élevée que celle à laquelle donne lieu l'administration de 600 mg/jour d'éfavirenz chez l'être humain (ASC = 186  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ ). L'ASC produite par la dose maximale d'éfavirenz (45 mg/kg *bid* pendant  $\leq 1$  an) n'ayant pas provoqué d'hyperplasie biliaire (ASC = 283  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ ) chez le macaque était presque 1,5 fois plus élevée que celle qui a été observée chez l'être humain recevant une dose de 600 mg/jour.

Lors d'une étude ultérieure d'une durée de 2 ans, l'administration de doses quotidiennes totales  $\geq 60$  mg/kg/jour a entraîné une hyperplasie biliaire minime ou modérée chez presque tous les animaux. Le degré d'exposition du plasma à l'éfavirenz (120 mg/kg/jour, ASC de 1871  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ , après 99 semaines) a été plus élevé lors de cette étude que lors de l'étude d'une durée de 1 an (voir le [Tableau XVI](#)).

### **Tableau XVI**

	Dose quotidienne totale (mg/kg/jour)	C <sub>max</sub> (µM)	ASC (µM•h)
Étude de 1 an (T95-10-4)	150	32 – 72	489 – 1262
Étude de 2 ans (T97-11-1)	150	42 – 159	745 – 3173

L'hyperplasie biliaire n'a été associée à aucune altération 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 des doses d'éfavirenz  $\geq 45$  mg/kg *bid* (ASC = 283 µM•h) pendant 1 an, mais non chez les macaques ayant reçu 15 mg/kg *bid* (ASC = 65 µM•h) pendant 1 an ou 100 mg/kg *bid* pendant 6 mois ou moins, ni chez les rats. Lors d'une étude d'une durée de 2 ans menée chez des macaques de Buffon, une hypertrophie minime à légère des cellules folliculaires de la thyroïde a été observée dans les lobes thyroïdiens de 1/11, de 4/10, de 8/10 et de 1/5 des singes ayant reçu respectivement 0, 60, 150 ou 150/80 mg/kg/jour de DMP 266. Lors de cette étude, nulle hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde n'a été observée à la fin de la période de rétablissement de 26 semaines. Une augmentation de la clairance de la <sup>125</sup>I-thyroxine et une élévation des concentrations sériques de la thyrotrophine ont été observées chez des macaques de Buffon ayant reçu 75 mg/kg *bid* pendant 1 mois. L'hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde pourrait être attribuable à l'induction de l'UDP-glucuronyl-transférase (enzyme constituant une étape limitative [réaction de phase II] de la clairance de la thyroxine) chez cette espèce.

### Hausse de l'ALT

Une légère augmentation de l'ALT sérique, mais non de l'AST, a été observée chez certains macaques de Buffon ayant reçu  $\geq 45$  mg/kg *bid* d'éfavirenz (ASC  $\geq 283$  µM•h). Le taux d'ALT le plus élevé a été environ trois fois supérieur à la valeur la plus élevée observée dans le groupe témoin, la majorité des augmentations ayant du reste été modestes (ne dépassant pas 1,5 fois la valeur la plus élevée dans le groupe témoin). Aucun signe de lésion hépatocellulaire n'a été observé 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 avec activateur et du temps de Quick

De légères augmentations du temps de Quick et du temps de céphaline avec activateur ont été observées chez certains rats mâles ayant reçu 50 mg/kg *bid* ou plus d'éfavirenz pendant 6 mois. Ces prolongations n'ont été associées à aucun signe macroscopique ou microscopique d'hémorragie. Aucune modification du temps de Quick ou du temps de céphaline avec activateur n'a été observée chez les rates en rapport avec le médicament, et aucune prolongation du temps de Quick ou du temps de céphaline avec activateur n'a été observée non plus chez les rats mâles ou femelles dans les études de 3 mois ou moins. La cause de ces prolongations chez le rat mâle est inconnue.



Chez les macaques de Buffon, une légère prolongation du temps de céphaline avec activateur (jusqu'à environ 10 secondes au-dessus de la limite supérieure des valeurs de référence) a été observée chez certains singes ayant reçu 45 mg/kg *bid* (ASC = 283  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ ) ou 75 mg/kg *bid* (ASC = 907  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ ) d'éfavirenz pendant plus de 6 mois. La fréquence et l'ampleur de la prolongation du temps de céphaline avec activateur ont augmenté avec la dose, et les prolongations observées sont demeurées relativement constantes tout au long des études. Un examen plus approfondi a révélé une légère diminution de l'activité du facteur XII chez les singes affectés et une légère baisse de l'activité du facteur XI chez les singes présentant le plus long temps de céphaline avec activateur. La baisse d'activité des facteurs n'a pas été attribuée à la présence d'un inhibiteur d'origine médicamenteuse. Exception faite de 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 observée. L'autopsie n'a révélé aucun signe d'hémorragie macroscopique ou microscopique. La cause de la baisse d'activité des facteurs XII et/ou XI est inconnue.

### **Pouvoir mutagène**

L'éfavirenz a donné des résultats négatifs dans de nombreux essais de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*. Quatre systèmes *in vitro* ont été utilisés : 1) test de mutations bactériennes chez *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*; 2) test de mutations directes au locus codant l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT) dans les cellules ovariennes du hamster chinois; 3) test d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes du sang périphérique humain; 4) test d'aberrations chromosomiques dans des cellules ovariennes du hamster chinois. L'éfavirenz a aussi été évalué *in vivo* (test des micronoyaux chez la souris). Toutes ces épreuves ont été effectuées avec les solutions les plus concentrées possible ou avec les moins toxiques des doses.

### **Reproduction et tératologie**

Des malformations ont été observées chez 3 macaques de Buffon sur 20 fœtus ou petits nés de mères ayant reçu de l'éfavirenz dans le cadre d'une étude toxicologique en cours sur le développement (aucune malformation ne s'est produite chez les 20 sujets du groupe témoin). Pendant la gestation (soit du 20<sup>e</sup> au 150<sup>e</sup> jour après l'accouplement), les femelles gravides ont reçu des doses de 60 mg/kg par jour, posologie qui donne lieu à des concentrations plasmatiques semblables aux concentrations observées chez des humains recevant 600 mg/jour. Une anencéphalie et une anophtalmie unilatérale ont été observées 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 la mortalité chez les petits des rates qui avaient reçu des doses produisant des concentrations plasmatiques maximales et une ASC équivalente ou inférieure à celle que produit chez l'humain l'administration de la dose clinique recommandée. L'administration d'éfavirenz à des lapines gravides n'a pas eu d'effets tératogènes ou embryotoxiques.

### Toxicité périnatale et toxicité postnatale

L'administration, à des rates gravides, de doses biquotidiennes d'éfavirenz de 50 et de 100 mg/kg durant la gestation et jusqu'à ce que les petits soient sevrés (la dose de 100 mg/kg *bid* a produit chez les rates gravides des concentrations plasmatiques maximales et une ASC égale ou

inférieure à celle que produit chez l'être humain l'administration de la dose clinique recommandée) a entraîné 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. Aucun effet lié à l'éfavirenz n'a été observé sur la fécondité, l'accouplement, la maturation sexuelle, l'apprentissage ou le comportement des descendants de première génération nés de rates ayant reçu des doses d'éfavirenz biquotidiennes de 100 mg/kg.

#### Exposition du fœtus et de la mère à l'éfavirenz

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

#### Concentration d'éfavirenz dans le lait maternel

L'excrétion de l'éfavirenz dans le lait maternel a été mise en évidence chez le rat. Chez cet animal, la concentration d'éfavirenz dans le lait maternel est environ 8 fois plus élevée que la concentration plasmatique chez la mère.

#### Évaluation de la fécondité chez le mâle et chez la femelle

Aucun effet lié à l'éfavirenz n'a été observé sur la fécondité ou la performance de reproduction de rates ayant reçu des doses de 100 mg/kg *bid*, ou sur la performance de reproduction ou la motilité et la morphologie des spermatozoïdes chez des rats ayant reçu des doses de 200 mg/kg *bid*.

#### Évaluation de la toxicité chez les nouveau-nés et les petits d'autres primates que l'homme

Lors d'une étude d'une durée de 5 semaines sur la toxicité de l'éfavirenz administré par voie orale (à partir du 2<sup>e</sup> jour de vie, à des doses de 30 et de 45 mg/kg *bid*) chez des singes rhésus nouveau-nés, une légère diminution transitoire du gain pondéral et de la consommation de nourriture a été observée chez les femelles ayant reçu 30 mg/kg *bid*. La dose de 45 mg/kg *bid* 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 nourrissons singes. Aucune modification hématologique, biochimique ou histologique liée à l'éfavirenz n'a été observée à l'une ou l'autre dose.

### **Pouvoir carcinogène**

Lors d'une étude de 2 ans sur le pouvoir carcinogène, des souris ont reçu des doses quotidiennes d'éfavirenz de 25, 75, 150 ou 300 mg/kg, administrées par voie orale. L'éfavirenz étant rapidement éliminé chez la souris, l'exposition du plasma à l'éfavirenz (déterminée d'après l'ASC), après l'administration de doses  $\leq$  150 mg/kg/jour, était inférieure à celle qui a été observée chez l'être humain à la dose de 600 mg/jour. Par contre, chez les souris ayant reçu 300 mg/kg/jour, l'exposition du plasma à l'éfavirenz (ASC) était environ 1,7 fois plus élevée que celle qui a été observée après l'administration de 600 mg/jour chez l'être humain. Chez les femelles, une augmentation dose-dépendante statistiquement significative de la fréquence des tumeurs hépatiques a été observée aux doses  $\geq$  75 mg/kg/jour, et une augmentation statistiquement significative – non liée à la dose – des tumeurs pulmonaires a été observée aux doses  $\geq$  25 mg/kg/jour. L'éfavirenz n'a pas entraîné d'augmentation de la fréquence de quelque

tumeur que ce soit chez les souris mâles. Étant donné l'absence d'activité génotoxique de l'éfavirenz, la pertinence, pour l'être humain, des résultats sur les tumeurs hépatocellulaires chez les souris traitées par l'éfavirenz est inconnue.

Lors d'une autre étude de 2 ans sur le pouvoir carcinogène, des rats ont reçu des doses quotidiennes d'éfavirenz de 25, 50 ou 100 mg/kg/jour, administrées par voie orale. Toutes les doses administrées chez le rat ont entraîné une exposition plasmatique (déterminée d'après l'ASC) nettement moins élevée que celle qui a été observée chez l'être humain à la dose de 600 mg/jour; par conséquent, il se pourrait que ces résultats ne soient pas représentatifs du pouvoir carcinogène chez l'être 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 le rat sont également produits chez l'être humain, et la concentration de ces métabolites atteinte chez le rat lors de cette étude était probablement beaucoup plus élevée que les taux atteints chez l'être humain. Par conséquent, les résultats de cette étude sur le pouvoir carcinogène fournissent des informations significatives sur le pouvoir carcinogène des métabolites de l'éfavirenz, même si l'exposition plasmatique à la molécule mère a été relativement faible. L'éfavirenz n'a pas entraîné d'augmentation de la fréquence de quelque tumeur que ce soit chez les rats.

Le pouvoir carcinogène à long terme de l'éfavirenz a été étudié chez la souris et le rat. Les souris ont reçu des doses de 0, 25, 75, 150 et 300 mg/kg/jour pendant 2 ans. Chez les femelles, la fréquence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires et celle des adénomes bronchioloalvéolaires ont accusé une augmentation par rapport à leurs valeurs initiales. Chez les mâles par contre, aucune tumeur n'a été plus fréquente qu'avant le traitement. Dans le cas des rats, aucune tumeur n'a été plus fréquente qu'avant le traitement non plus lors des études dans le cadre desquelles les animaux ont reçu des doses d'éfavirenz de 0, 25, 50 ou 100 mg/kg/jour pendant 2 ans. L'exposition systémique (d'après l'ASC), chez la souris, a été environ 1,7 fois plus élevée que celle qui a été observée chez l'être humain à la dose de 600 mg/jour. Chez le rat, l'exposition a été inférieure à celle qui a été observée chez l'être humain.

Il se peut que les résultats de l'étude sur le pouvoir carcinogène de l'éfavirenz menée chez la souris ne représentent pas un risque marqué pour les patients, pour les raisons suivantes : la fréquence accrue des tumeurs hépatiques chez les souris ayant reçu de l'éfavirenz était prévisible, car on sait que l'éfavirenz produit une induction de l'activité des enzymes hépatiques qui métabolisent les médicaments, et il a été démontré que les inducteurs enzymatiques augmentent la fréquence des tumeurs hépatiques chez les rongeurs, mais non chez les êtres humains. Bien qu'on ignore la cause de l'augmentation de la fréquence des tumeurs pulmonaires, il est possible, ici aussi, que cette observation ne constitue pas un risque marqué pour les patients traités par l'éfavirenz car : 1) l'éfavirenz n'est pas génotoxique; 2) il est connu que la souche de souris utilisée dans ces études est spontanément très sujette à ce type de tumeurs, 3) une diminution de la fréquence des tumeurs pulmonaires a été observée chez les souris mâles traitées par l'éfavirenz. Chez les souris mâles, les concentrations plasmatiques d'éfavirenz étaient égales ou supérieures à celles qui ont été observées chez les souris femelles.

## **RÉFÉRENCES**

1. Monographie de SUSTIVA<sup>MD</sup> (capsules d'éfavirenz à 50 mg et à 200 mg) par Bristol-Myers Squibb Canada. Numéro de contrôle de la présentation : 273530. Date de révision : 16 août 2023.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**PrTEVA-EFAVIRENZ**  
(Comprimés d'éfavirenz)

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 TEVA-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 TEVA-EFAVIRENZ. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Qu'est-ce que TEVA-EFAVIRENZ?

- TEVA-EFAVIRENZ est le nom commercial de l'éfavirenz, l'ingrédient actif.
- TEVA-EFAVIRENZ appartient à une classe de médicaments anti-VIH, appelés *inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse* (INNTI).

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

- Votre médecin vous a prescrit TEVA-EFAVIRENZ parce que vous avez été infecté par le VIH. TEVA-EFAVIRENZ doit toujours être pris en association avec d'autres médicaments anti-VIH (c'est ce que l'on appelle souvent « polythérapie »).
- Il a été démontré que l'éfavirenz, lorsqu'il est administré en association avec d'autres médicaments anti-VIH, réduit la charge virale et augmente le nombre de cellules CD4 (un type de cellules immunitaires présentes dans le sang). Il est cependant possible que TEVA-EFAVIRENZ n'ait pas ces effets chez certains patients.

#### TEVA-EFAVIRENZ guérit-il l'infection par le VIH ou le sida?

- TEVA-EFAVIRENZ ne guérit pas l'infection par le VIH ni le syndrome d'immunodéficience acquise (sida). Les personnes qui prennent TEVA-EFAVIRENZ peuvent tout de même contracter des infections ou d'autres maladies associées au VIH.
- Il est très important que vous soyez suivi par votre médecin tout au long du traitement par TEVA-EFAVIRENZ.

#### TEVA-EFAVIRENZ réduit-il les risques de transmission du VIH?

- TEVA-EFAVIRENZ ne réduit pas le risque de transmission du VIH par les rapports sexuels ou par le sang contaminé. Il est important de continuer d'avoir des pratiques sexuelles sûres et de ne pas utiliser ni partager d'aiguilles souillées.

#### Les effets de ce médicament :

- TEVA-EFAVIRENZ combat l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en réduisant la quantité du virus dans le sang (appelée *charge virale*).

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

- Ne prenez pas TEVA-EFAVIRENZ si vous êtes allergique à l'un des ingrédients contenus dans les comprimés TEVA-EFAVIRENZ (voir « **Les ingrédients non médicinaux sont :** »).
- TEVA-EFAVIRENZ ne doit pas être pris avec certains médicaments, énumérés plus loin dans ce feuillet (voir la section intitulée « **Les médicaments susceptibles d'interagir avec TEVA-EFAVIRENZ** »).

#### L'ingrédient médicamenteux est :

L'éfavirenz.

#### Les ingrédients non médicinaux sont :

- Les comprimés TEVA-EFAVIRENZ renferment aussi les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, eau purifiée, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, laurylsulfate de sodium, poloxamère et stéarate de magnésium. La pellicule d'enrobage contient les ingrédients suivants : dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol et triacétine.

#### Les formes pharmaceutiques sont :

- TEVA-EFAVIRENZ est offert en comprimés contenant chacun 600 mg d'éfavirenz.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### AVANT DE PRENDRE TEVA-EFAVIRENZ

##### Quels renseignements devrais-je fournir au médecin avant de prendre TEVA-EFAVIRENZ?

- Informez votre médecin de tout problème médical passé ou présent, notamment une maladie du foie, une hépatite, des allergies, une insuffisance rénale grave, des convulsions ou une maladie mentale.
- Informez votre médecin de tout antécédent de réactions cutanées ayant menacé votre vie (p. ex. le syndrome de Stevens-Johnson).
- Informez votre médecin de tout médicament (sur ordonnance ou en vente libre), produit à base d'herbes médicinales, vitamine ou supplément nutritionnel que vous prenez actuellement ou avez l'intention de prendre.
- Informez également votre médecin de toute drogue à usage récréatif (drogue de rue, illicite) que vous prenez actuellement ou avez l'intention de prendre. L'effet de la consommation d'alcool ou d'une drogue à usage récréatif (drogue de rue, illicite) pendant un traitement par TEVA-EFAVIRENZ n'a fait l'objet d'aucune étude. Comme il y a un risque d'interactions entre ces substances, consultez votre médecin ou un autre professionnel de la santé avant de les utiliser en association.

- Informez votre médecin si vous présentez ou si vous avez déjà présenté un trouble du rythme cardiaque — tel que des battements irréguliers du cœur, un allongement de l'intervalle Q-T ou des facteurs de risque associés aux torsades de pointes (battements irréguliers et dangereux du cœur).

Que devrais-je savoir en ce qui a trait à la contraception, à la grossesse ou à l'allaitement?

- Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, informez-en votre médecin. Des anomalies congénitales ont été observées chez la progéniture des animaux et chez les enfants de femmes ayant été traitées par l'éfavirenz pendant la grossesse. On ignore si l'éfavirenz est la cause de telles anomalies. Les femmes qui prennent TEVA-EFAVIRENZ ne devraient pas devenir enceintes pendant le traitement ni dans les 12 semaines qui suivent l'arrêt du traitement. Si vous êtes enceinte, vous ne devriez prendre TEVA-EFAVIRENZ que si vous et votre médecin jugez que les avantages que vous pouvez en retirer sont supérieurs aux risques possibles pour le fœtus. Si vous prenez TEVA-EFAVIRENZ pendant que vous êtes enceinte, demandez à votre médecin comment vous inscrire au registre des femmes enceintes sous traitement antirétroviral.
- À l'heure actuelle, on recommande aux femmes atteintes du VIH de ne pas allaiter, car le bébé peut contracter l'infection par l'intermédiaire du lait maternel. Si vous allaitez ou avez l'intention de le faire, **vous devez en discuter** avec votre médecin **le plus tôt possible**.
- Vous devez utiliser une méthode contraceptive fiable de type barrière même si vous ou votre partenaire utilisez d'autres méthodes de contraception comme la pilule ou un autre traitement hormonal (par exemple implants, injections). TEVA-EFAVIRENZ peut demeurer dans le sang pendant une certaine période après l'abandon du traitement. Par conséquent, vous devriez continuer d'utiliser une méthode contraceptive fiable dans les 12 semaines qui suivent l'abandon du traitement par TEVA-EFAVIRENZ.

Les enfants peuvent-ils prendre TEVA-EFAVIRENZ?

- TEVA-EFAVIRENZ n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants de moins de 3 ans.
- TEVA-EFAVIRENZ peut être administré aux enfants de 40 kg ou plus et capables d'avaler des comprimés.

Évitez de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines jusqu'à ce que vous connaissiez vos réactions à TEVA-EFAVIRENZ, car vous pourriez ressentir des étourdissements ou de la somnolence.

La prise de TEVA-EFAVIRENZ peut entraîner des résultats anormaux des analyses sanguines. Votre médecin pourrait effectuer des analyses sanguines et en interprètera les résultats.

Pour savoir comment prendre TEVA-EFAVIRENZ, veuillez lire attentivement la section « **TRAITEMENT PAR TEVA-EFAVIRENZ** ».

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

**Les médicaments susceptibles d'interagir avec TEVA-EFAVIRENZ**

Il peut être nécessaire de modifier la posologie d'autres médicaments, dont ceux administrés pour traiter l'infection par le VIH, lorsque vous prenez TEVA-EFAVIRENZ. C'est pourquoi il est très important :

- de dire à tous les professionnels de la santé que vous prenez TEVA-EFAVIRENZ;
- de garder votre médecin et votre pharmacien au courant de tous les médicaments que vous prenez actuellement, y compris les médicaments obtenus sans ordonnance et les produits en vente libre (vitamines, suppléments nutritionnels, etc.) et les produits à base d'herbes médicinales, particulièrement le millepertuis;
- de consulter votre médecin ou votre pharmacien avant de commencer à prendre un nouveau médicament;
- de consulter votre médecin ou votre pharmacien avant de cesser de prendre un médicament.

Lorsque vous allez voir votre médecin, emportez tous vos médicaments, ou dressez une liste en précisant leur nom, la quantité que vous prenez et la fréquence à laquelle vous les prenez. Votre médecin saura alors exactement ce que vous prenez et sera en mesure de choisir la meilleure ligne de conduite à adopter dans votre cas.

**Vous ne devez pas prendre les médicaments suivants pendant votre traitement par TEVA-EFAVIRENZ, en raison du risque d'effets secondaires graves pouvant mettre votre vie en danger :**

**CISAPRIDE\*\***  
**MIDAZOLAM\***  
**TRIAZOLAM\* (p. ex. HALCION\*)**  
**DÉRIVÉS DE L'ERGOT (p. ex. CAFERGOT\*)**  
**VORICONAZOLE (p. ex. VFEND)**  
**PIMOZIDE\* (p. ex. ORAP\*)**  
**ZEPATIER**  
**MILLEPERTUIS (*Hypericum perforatum*)**

Vous ne devez pas prendre de millepertuis (*Hypericum perforatum*) pendant le traitement par TEVA-EFAVIRENZ, car une telle association peut empêcher TEVA-EFAVIRENZ d'agir et entraîner une résistance à ce médicament ou à d'autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).

- Le CISAPRIDE n'est pas commercialisé au Canada.

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

- TEVA-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 TEVA-EFAVIRENZ avec le saquinavir (Invirase\*) n'est pas recommandée si le saquinavir est le seul inhibiteur de la protéase que vous prenez.**
- L'utilisation de TEVA-EFAVIRENZ avec de la rifampine n'est pas recommandée. La rifampine peut entraîner une diminution des concentrations sanguines de TEVA-EFAVIRENZ.
- Si ce n'est pas la première fois que vous recevez un traitement contre l'infection par le 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 TEVA-EFAVIRENZ.
- TEVA-EFAVIRENZ réduit les concentrations sanguines de la clarithromycine (Biaxin\*) et est associé à une fréquence accrue d'éruption cutanée; votre médecin peut choisir de vous prescrire un antibiotique différent.
- Si vous prenez TEVA-EFAVIRENZ et REYATAZ\* (sulfate d'atazanavir), vous devriez également prendre Norvir\* (ritonavir).
- TEVA-EFAVIRENZ peut entraîner une diminution de la quantité d'atovaquone et 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 avec TEVA-EFAVIRENZ; votre médecin doit envisager d'autres options thérapeutiques pour remplacer ces médicaments antipaludiques.
- Les macrolides antibiotiques (p. ex. la clarithromycine) et les antipaludéens (p. ex. l'artéméther-luméfántrine) comptent parmi les médicaments qui peuvent interagir avec TEVA-EFAVIRENZ de manière à affecter l'activité électrique de votre cœur.
- L'utilisation d'EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir), de VOSEVI (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir) et de MAVIRET (glécaprévir/pibrentasvir) n'est pas recommandée durant un traitement par TEVA-EFAVIRENZ.
- TEVA-EFAVIRENZ peut interagir avec les implants contraceptifs à base d'étonogestrel, 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 TEVA-EFAVIRENZ puisqu'il contient de l'éfavirenz, l'ingrédient actif de TEVA-EFAVIRENZ :**

- ATRIPLA (éfavirenz, emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil).
- Votre médecin peut devoir adapter la dose des médicaments suivants s'ils sont pris en concomitance avec TEVA-EFAVIRENZ :
  - Crixivan\* (indinavir)
  - Méthadone
  - Zoloft\* (sertraline)

- Wellbutrin SR\*, Wellbutrin XL\* et Zyban\* (bupropion)
- Kaletra\* (lopinavir/ritonavir) L'association lopinavir et ritonavir ne devrait pas être prise une fois par jour avec TEVA-EFAVIRENZ. Votre médecin pourrait vous suggérer une autre posologie.
- Celsentri\* (maraviroc)
- Mycobutin\* (rifabutine)
- des médicaments qui abaissent le taux de cholestérol comme Lipitor\* (atorvastatine), Pravachol\* (pravastatine) et Zocor\* (simvastatine),
- Inhibiteurs des canaux calciques, tels que Cardizem\* ou Tiazac\* (diltiazem), Covera HS\*, Isoptin SR\* ou Tarka\* (vérapamil), et autres.
- des 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\*♦ (artéméther/luméfántrine)
- Anthelminthiques, comme Biltricide\* (praziquantel). Votre médecin pourrait devoir envisager une hausse de la dose de praziquantel.

♦ Non commercialisé au Canada

- L'effet de la consommation d'alcool ou d'une drogue à usage récréatif (drogue de la rue, illicite) pendant un traitement par TEVA-EFAVIRENZ n'a pas été étudié. Parce qu'il y a un risque d'interactions entre TEVA-EFAVIRENZ et ces substances, consultez votre médecin ou un autre professionnel de la santé avant de les consommer pendant votre traitement.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### TRAITEMENT PAR TEVA-EFAVIRENZ

#### Dose habituelle

- La posologie recommandée chez les adultes et les enfants de plus de 40 kg (88 lb) est de 600 mg de TEVA-EFAVIRENZ, une fois par jour (un comprimé de 600 mg).
- Il faut prendre TEVA-EFAVIRENZ à jeun, de préférence au coucher. La prise de TEVA-EFAVIRENZ en même temps que des aliments élève les concentrations d'éfavirenz dans le sang et peut accroître le risque d'effets secondaires.
- Votre médecin ou votre pharmacien vous indiquera la posologie appropriée.

#### À faire et à ne pas faire pendant le traitement par TEVA-EFAVIRENZ

- Prenez TEVA-EFAVIRENZ avec de l'eau.
- Ne croquez pas les comprimés.
- Les symptômes touchant le système nerveux peuvent être mieux tolérés lorsque TEVA-EFAVIRENZ est pris au coucher.
- Il est important que vous preniez TEVA-EFAVIRENZ comme le médecin vous l'a prescrit. Ne modifiez pas vous-même la dose.

- TEVA-EFAVIRENZ ne doit pas être employé seul pour traiter l'infection par le VIH. Il doit 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 TEVA-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 vos médicaments, 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 TEVA-EFAVIRENZ diminue, faites renouveler votre ordonnance par votre pharmacien ou votre médecin. Il est très important de ne jamais manquer d'éfavirenz, 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 TEVA-EFAVIRENZ vous a été prescrit à vous seulement. Ne donnez jamais vos médicaments à d'autres personnes.
- Ne prenez pas TEVA-EFAVIRENZ après la fin du mois et de l'année (date de péremption) indiqués sur le flacon.

### Surdosage

Si vous croyez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une quantité trop élevée de TEVA-EFAVIRENZ, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### Dose oubliée

- Si vous avez oublié de prendre TEVA-EFAVIRENZ, **ne doublez pas la dose suivante**. Prenez votre dose dès que vous vous apercevez de votre oubli, puis poursuivez 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.

### MESURES À PRENDRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

- Comme tout médicament, TEVA-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. Certaines personnes peuvent ressentir des effets secondaires, d'autres non.
- Les effets secondaires les plus marqués de l'éfavirenz sont les éruptions cutanées et les symptômes touchant le système

nerveux, incluant les étourdissements, l'insomnie (difficulté à s'endormir), la somnolence, les troubles de la concentration et les rêves étranges. Ces effets secondaires sont généralement légers ou modérés et ont tendance à disparaître après quelques semaines de traitement.

- Certains de ces effets secondaires, comme les étourdissements, seront probablement moins perceptibles si vous prenez TEVA-EFAVIRENZ au coucher. Prévenez votre médecin si l'un ou l'autre de ces effets secondaires persiste ou vous incommode.
- Dans quelques cas, une dépression grave, des pensées étranges ou un comportement agressif se sont manifestés. Certains patients ont eu des pensées suicidaires et d'autres se sont effectivement suicidés. Ces problèmes sont plus fréquents chez les patients ayant des antécédents de maladie mentale. Si vous pensez avoir ces symptômes, vous devriez communiquer immédiatement avec votre médecin, qui décidera alors si vous devez continuer à prendre TEVA-EFAVIRENZ.
- Des étourdissements, des troubles de la concentration et de la somnolence ont été signalés durant le traitement par l'éfavirenz. Si vous éprouvez l'un de ces symptômes, vous devriez éviter toute activité qui pourrait être dangereuse, comme conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines.
- Si une éruption cutanée apparaît durant le traitement par l'éfavirenz, vous devriez consulter votre médecin, car certains types d'éruption cutanée peuvent être graves; dans la plupart des cas, cependant, l'éruption cutanée disparaît sans qu'il soit nécessaire de modifier le traitement.
- Les éruptions cutanées semblent plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes traités par l'éfavirenz.
- Certains patients traités par l'éfavirenz ont eu des problèmes hépatiques graves, y compris une insuffisance hépatique ayant entraîné la nécessité d'une transplantation ou la mort. La plupart de ces effets indésirables graves sont survenus chez des patients atteints d'une maladie hépatique chronique, comme une infection hépatique, mais quelques cas ont été signalés chez des patients ne présentant aucune maladie hépatique préexistante.

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-Barré, la polymyosite et l'hépatite chronique active auto-immune. Les maladies auto-immunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Surveillez l'apparition de tout symptôme tel que :

- 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 :**

- Les autres effets secondaires courants qui ont été signalés incluent la fatigue, les nausées, la diarrhée et les maux de tête. Ces effets peuvent être attribuables à TEVA-EFAVIRENZ ou aux autres médicaments que vous prenez.
- Prévenez votre médecin ou un autre professionnel de la santé si ces effets secondaires, ou d'autres qui ne sont pas mentionnés dans ce feuillet, persistent ou vous incommode.

Rappelez-vous que vous ne devez pas cesser de prendre TEVA-EFAVIRENZ sans avoir d'abord consulté votre médecin. Celui-ci pourrait vous aider à surmonter les effets secondaires sans qu'il soit nécessaire d'interrompre votre traitement anti-VIH.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Fréquents</b> <b>Effets psychiatriques graves</b> <b>Symptômes :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dépression grave</li> <li>• Idées suicidaires</li> <li>• Pensées étranges</li> <li>• Comportement agressif</li> <li>• Catatonie (impossibilité de bouger ou de parler normalement)</li> </ul>		√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament
<b>Peu fréquents</b> <b>Éruption cutanée grave</b> <b>Symptômes :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desquamation de la peau ou formation de cloques</li> <li>• Vésication ou desquamation de la bouche, des lèvres et de la gorge</li> <li>• Fièvre et sensation de malaise générale</li> </ul>			√
<b>Rares</b> <b>Insuffisance hépatique</b> <b>Symptômes :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux)</li> <li>• Urines foncées</li> <li>• Décoloration des selles</li> <li>• Perte d'appétit pendant quelques jours ou plus</li> <li>• Maux d'estomac (nausées)</li> <li>• Douleur dans la partie inférieure de l'estomac</li> </ul>		√	

*Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez TEVA-EFAVIRENZ entre 15 °C et 30 °C.

**Comme tout médicament, gardez TEVA-EFAVIRENZ hors de la portée et de la vue des enfants.**

**Signalement des effets indésirables**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur ; ou
- en composant sans frais le 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.*

#### **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des consommateurs, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant ([www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Le présent dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9

Dernière révision : 22 janvier 2024