

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSUSTIVA*
(éfavirenz)

Capsules à 50 et à 200 mg
Comprimés à 600 mg

Agent antirétroviral

Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal, Canada

Date de rédaction :
18 mars 1999

Date de révision :
07 avril 2010

* Marque de commerce de Bristol-Myers Squibb Company,
utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada

Numéro de contrôle de la présentation : **135590**

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	26
SURDOSAGE	27
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
STABILITÉ ET CONSERVATION	34
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	38
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	36
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	36
ÉTUDES CLINIQUES	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	44
VIROLOGIE.....	47
TOXICOLOGIE	48
BIBLIOGRAPHIE	56
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT	57
DONNÉES DE BASE SUR CE MÉDICAMENT	57
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	57
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	58
UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT	59
EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE	59
CONSERVATION	60
POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS	60

Pr **SUSTIVA***

(**éfavirenz**)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique*
Orale	Capsules à 50 et à 200 mg	lactose monohydraté
	Comprimés à 600 mg	lactose monohydraté

**Consultez la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.*

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

CONTRE-INDICATIONS

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

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

Tableau 1

Médicaments qui ne devraient pas être administrés en concomitance avec SUSTIVA		
Classe de médicaments	Médicaments de cette classe qui ne devraient pas être administrés en concomitance avec SUSTIVA	Commentaire clinique
Benzodiazépines	midazolam, triazolam	CONTRE-INDICATION due au risque de réactions graves et/ou menaçantes pour la vie, telles qu'une sédation accrue ou prolongée ou une dépression respiratoire.
Agents agissant sur la motilité GI	cisapride	CONTRE-INDICATION due au risque de réactions graves et/ou menaçantes pour la vie, telles que des arythmies cardiaques.
Anti-migraineux	dérivés de l'ergot (dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine)	CONTRE-INDICATION due au risque de réactions graves et/ou menaçantes pour la vie, telles qu'une toxicité aiguë à l'ergot, caractérisée par des vasospasmes périphériques et l'ischémie des membres et d'autres tissus.
Neuroleptiques	pimozide	CONTRE-INDICATION due au risque de réactions graves et/ou menaçantes pour la vie, telles que des arythmies cardiaques.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

SUSTIVA (éfavirenz) ne doit pas être utilisé en monothérapie dans le traitement de l'infection par le VIH ni être ajouté à un schéma thérapeutique inefficace puisque, comme pour tous les autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), le virus devient rapidement résistant lorsque l'éfavirenz est administré en monothérapie. Avant d'administrer l'éfavirenz en association avec de nouveaux antirétroviraux, il faut tenir compte du risque de résistance croisée. (Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez consulter les directives les plus récentes sur les traitements antirétroviraux.)

Généralités

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

Symptômes de nature psychiatrique

Des effets indésirables graves de nature psychiatrique ont été signalés chez des patients traités par SUSTIVA. Lors d'études contrôlées menées chez 1 008 patients ayant reçu SUSTIVA en

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

Symptômes touchant le système nerveux

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

Une analyse des données à long terme, tirées de l'étude AI266-006 (suivi médian de 180 semaines, 102 semaines et 76 semaines chez les patients recevant SUSTIVA + zidovudine +

lamivudine, SUSTIVA + indinavir et indinavir + zidovudine + lamivudine, respectivement), a montré que l'incidence de nouveaux symptômes touchant le système nerveux, après 24 semaines de traitement, a été généralement similaire à celle observée dans le groupe témoin recevant l'indinavir.

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

Il faudrait indiquer aux patients que SUSTIVA peut provoquer des étourdissements, des troubles de la concentration et/ou de la somnolence. Il faudrait leur conseiller d'éviter toute activité pouvant être dangereuse, comme conduire une voiture ou faire fonctionner des machines, s'ils éprouvent de tels symptômes. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Effets sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.)

Millepertuis

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

Effet sur la reproduction

L'éfavirenz peut entraîner des effets nocifs chez le fœtus s'il est administré pendant le premier trimestre de la grossesse.

Les femmes qui prennent SUSTIVA devraient éviter la grossesse pendant le traitement et dans les 12 semaines qui suivent l'arrêt du traitement. Elles doivent donc toujours utiliser une méthode de contraception de type barrière en association avec une autre méthode de contraception (contraceptif oral ou autre contraceptif hormonal) (voir Usage pendant la grossesse; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et TOXICOLOGIE). Les femmes en âge de procréer devraient se soumettre à un test de grossesse avant de commencer le traitement par SUSTIVA. (Voir Usage pendant la grossesse et Registre de femmes enceintes sous traitement antirétroviral.)

L'éfavirenz ne devrait être administré pendant la grossesse que si ses bienfaits potentiels justifient les risques probables pour le fœtus, par exemple si la femme enceinte ne dispose d'aucune autre option thérapeutique (voir Usage pendant la grossesse).

Répartition des tissus adipeux

Chez des patients recevant un traitement antirétroviral, on a observé une répartition anormale ou une accumulation des tissus adipeux, incluant l'obésité tronculaire, l'accumulation de graisses au

niveau dorso-cervical (« bosse de bison »), l'atrophie périphérique et l'émaciation du visage, l'augmentation du volume des seins et une silhouette caractéristique du syndrome de Cushing. Le mécanisme et les répercussions à long terme de ces changements sont encore inconnus. On n'a pu établir de lien de cause à effet.

Rash

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

Au cours des études cliniques, chez les patients sous SUSTIVA, le rash de grade 4 (notamment le syndrome de Stevens Johnson, l'érythème polymorphe, le syndrome de Lyell et la dermatite acnéiforme) a été peu fréquent (< 1 %). L'administration de SUSTIVA devrait être interrompue chez les patients présentant un épisode de rash grave accompagné de formation de cloques, de desquamation, d'atteinte des muqueuses ou de fièvre.

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

Pancréatite

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

Les cas d'élévation asymptomatique de l'amylasémie ont été beaucoup plus nombreux chez les patients traités par l'éfavirenz (600 mg) que chez ceux du groupe témoin (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire).

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

Convulsions

On devrait prendre des précautions chez les patients ayant des antécédents de convulsions. On a rarement observé des convulsions chez des patients recevant l'éfavirenz, en général en présence d'antécédents médicaux connus de convulsions. En général, le taux de convulsions observé dans les études cliniques contrôlées a été de 0,89 % chez les patients traités par SUSTIVA et de 0,63 % chez les patients des groupes témoins. Les patients qui reçoivent en concomitance des médicaments anticonvulsivants, principalement métabolisés par le foie, tels que la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital, doivent faire mesurer les concentrations plasmatiques, à intervalles réguliers (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Réactions d'hypersensibilité

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

Systeme immunitaire

Reconstitution immunitaire : Le syndrome de reconstitution immunitaire a été signalé chez des patients recevant un traitement antirétroviral d'association, incluant SUSTIVA. Au cours de la phase initiale du traitement antirétroviral, les patients répondant au traitement peuvent manifester une réaction inflammatoire à des infections opportunistes indolores ou résiduelles (par ex., MAC, CMV, PCP et tuberculose) pouvant dicter une évaluation plus approfondie et un traitement.

Populations particulières

Personnes âgées

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

Enfants

ACTG 382 est une étude ouverte non contrôlée de 48 semaines présentement en cours, menée auprès de 57 enfants ayant déjà été traités par des INTI. Cette étude vise à établir l'innocuité, la pharmacocinétique et l'activité antivirale de SUSTIVA administré en association avec le nelfinavir (à une dose allant de 20 à 30 mg/kg, 3 fois par jour) et des INTI. L'âge moyen des sujets est de 8 ans (les patients sont âgés de 3 à 16 ans). SUSTIVA n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants âgés de moins de trois ans ou dont le poids est inférieur à 13 kg. Après 48 semaines, le type et la fréquence des épisodes indésirables ont été en général similaires à ceux

notés chez les patients adultes, à l'exception d'une fréquence plus élevée de rash qui a été signalée chez 46 % (26/57) des enfants comparativement à 26 % des adultes, et une fréquence plus élevée de rash de grade 3 ou 4, signalée chez 5 % (3/57) des enfants comparativement à 0,9 % des adultes (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

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

Carcinogénèse, mutagenèse et altération de la fertilité

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

Le mécanisme du pouvoir carcinogène est inconnu. Toutefois, lors d'analyses de toxicologie génétique, l'éfavirenz n'a été associé à aucun signe d'activité mutagène ou clastogène lors d'une série d'études *in vitro* et *in vivo*. Ces analyses ont inclus des tests de mutations bactériennes chez *S. typhimurium* et *E. coli*, des tests de mutations chez des cellules de mammifères (cellules ovariennes du hamster chinois), des tests d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes circulants des humains ou dans les cellules ovariennes du hamster chinois, et un test du micronoyau *in vivo* sur la moelle osseuse de souris. En raison de l'absence d'activité génotoxique associée à l'éfavirenz, la pertinence pour les humains de la présence de néoplasmes chez les souris est inconnue.

L'éfavirenz n'a pas altéré l'accouplement ni la fertilité des rats et des rates, et il n'a pas modifié le sperme des mâles traités (c.-à-d. la numération des spermatozoïdes, leur viabilité et leur motilité). La capacité de reproduction des descendants de rates ayant été traitées par l'éfavirenz n'a pas été touchée. Étant donné la clearance rapide de l'éfavirenz chez le rat, les concentrations plasmatiques ont été inférieures ou égales à celles observées chez les humains ayant reçu des doses thérapeutiques d'éfavirenz.

Usage pendant la grossesse

L'éfavirenz peut entraîner des effets nocifs chez le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte, pendant le premier trimestre de la grossesse. Les femmes qui prennent SUSTIVA ne devraient pas devenir enceintes. Il faut toujours utiliser une méthode de contraception de type barrière en association avec une autre méthode de contraception (contraceptif oral ou autre contraceptif hormonal). L'utilisation d'une méthode contraceptive adéquate pendant les 12 semaines suivant l'arrêt du traitement par SUSTIVA est recommandée à cause de la longue demi-vie de l'éfavirenz. Les femmes en âge de procréer devraient se soumettre à un test de grossesse avant de commencer le traitement par SUSTIVA (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, SUSTIVA ne devrait être administré durant la grossesse que si les bienfaits possibles justifient les risques probables pour le fœtus, par exemple si la femme enceinte ne dispose d'aucune autre option thérapeutique.

Registre de femmes enceintes sous traitement antirétroviral

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

par Internet : <http://www.apregistry.com>

par téléphone : 1 800 258-4263

par télécopieur : 1 800 800-1052.

En juillet 2009, le registre de femmes enceintes sous traitement antirétroviral a répertorié 661 cas prospectifs de femmes enceintes, exposées à des traitements dont l'éfavirenz, dans presque tous les cas, au cours du premier trimestre (606 grossesses). On a observé des anomalies congénitales chez 14 des 501 nouveau-nés (exposition au cours du premier trimestre) et chez deux des 55 nouveau-nés (exposition au cours du deuxième ou troisième trimestre). L'une des anomalies signalées prospectivement à la suite d'une exposition au médicament au cours du premier trimestre de la grossesse était une anomalie du tube neural. Un cas d'anophtalmie a également été signalé de façon prospective à la suite d'une exposition à l'éfavirenz au cours du premier trimestre de la grossesse. Ce cas s'est manifesté notamment par une fissure faciale oblique et des brides amniotiques graves, manifestations connues de l'anophtalmie. Les résultats de six rapports rétrospectifs faisaient état d'anomalies du tube neural, incluant la méningo-myélocèle. Toutes les mères avaient été exposées à un traitement contenant de l'éfavirenz durant le premier trimestre de la grossesse. On n'a pas pu établir de relation de cause à effet entre ces cas et l'utilisation de SUSTIVA.

Dans le cadre d'une étude portant sur les effets toxiques sur le développement, on a observé des malformations chez 3 des 20 fœtus/rejetons de macaques de Buffon traités par l'éfavirenz (par rapport à 0 des 20 animaux témoins traités de façon concomitante). Les guenons gravides ont reçu des doses quotidiennes de 60 mg/kg d'éfavirenz tout au long de la gestation (du 20^e au 150^e jour postcoïtal), lesquelles ont entraîné des concentrations plasmatiques du médicament

similaires à celles notées chez les humains recevant 600 mg par jour de SUSTIVA. On a observé une anencéphalie et une anophtalmie unilatérale chez un fœtus, une microophtalmie chez un autre et une fente palatine chez un troisième. L'éfavirenz traverse le placenta chez les macaques de Buffon et atteint des concentrations sanguines similaires chez le fœtus et chez la mère. On a observé que l'éfavirenz traverse le placenta chez les rates et les lapines et atteint des concentrations sanguines similaires chez le fœtus et chez la mère. Chez les rates, on a également noté une augmentation des résorptions fœtales à des doses d'éfavirenz qui ont entraîné des concentrations plasmatiques maximales et des valeurs de l'ASC équivalentes ou inférieures à celles atteintes chez les humains ayant reçu 600 mg de SUSTIVA, une fois par jour. L'éfavirenz n'a entraîné aucune toxicité sur la reproduction lorsqu'on l'a administré à des lapines gravides à des doses qui produisaient des concentrations plasmatiques maximales similaires à celles atteintes chez les humains ayant reçu 600 mg de SUSTIVA, une fois par jour, et des valeurs d'ASC équivalentes à la moitié de celles atteintes chez ces mêmes sujets.

Femmes qui allaitent

À l'heure actuelle, il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d'éviter la transmission postnatale du VIH. Des études menées chez la rate ont montré que l'éfavirenz est excrété dans le lait. **Il faudrait prévenir les mères qui prennent SUSTIVA qu'elles ne doivent pas allaiter.**

Hépatique

Aucune étude approfondie n'a porté sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). Comme l'expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée est limitée et que l'éfavirenz subit un métabolisme important par le cytochrome P₄₅₀, SUSTIVA devrait être administré avec prudence à ces patients. On devrait suivre de près ces patients pour déceler tout effet indésirable et effectuer, à intervalles réguliers, des épreuves de laboratoire permettant d'évaluer la maladie hépatique (voir Épreuves de laboratoire, RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Rénale

Aucune étude n'a porté sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Toutefois, puisqu'une fraction inférieure à 1 % est excrétée sous forme inchangée dans l'urine, les conséquences de l'insuffisance rénale sur l'élimination de l'éfavirenz devraient être minimales. Aucune étude n'a été menée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale grave, mais on recommande de suivre de près l'état de ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

SUSTIVA peut entraîner des étourdissements, une altération de la concentration et/ou de la somnolence. On devrait conseiller aux patients d'éviter toute tâche qui pourrait être dangereuse comme conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines s'ils manifestent de tels symptômes (voir MISES EN GARDE : Symptômes touchant le système nerveux).

Résistance

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

Résistance croisée

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

Épreuves de laboratoire

Lipides

Il est recommandé de surveiller les taux de cholestérol et de triglycérides chez les patients qui prennent SUSTIVA (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire).

Enzymes hépatiques

Il est recommandé de surveiller les taux d'enzymes hépatiques chez les patients qui ont ou qui pourraient avoir des antécédents d'hépatite B ou C et chez ceux qui reçoivent d'autres médicaments hépatotoxiques. Des cas d'insuffisance hépatique ont été signalés après la commercialisation, y compris chez des patients qui ne présentaient pas de maladie hépatique préexistante ou d'autres facteurs de risque identifiables (voir Réactions indésirables au médicament signalées après la commercialisation du produit). La surveillance des taux

d'enzymes hépatiques est également à envisager chez les patients qui ne présentent pas de dysfonctionnement hépatique préexistant ou d'autres facteurs de risque. Chez les patients dont le taux de transaminases sériques demeure élevé, soit plus de cinq fois la limite supérieure de la normale, il faut déterminer si les avantages du maintien du traitement par SUSTIVA l'emportent sur les risques potentiels d'hépatotoxicité importante (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Résumé des réactions indésirables au médicament

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

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

Réactions indésirables au médicament observées au cours des études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très précises, les taux de réactions indésirables qu'on peut observer pourraient ne pas correspondre à ceux enregistrés dans la pratique et ne devraient pas être comparés à ceux obtenus lors d'études cliniques sur un autre médicament. Les informations sur les réactions indésirables tirées d'études cliniques servent à déterminer les effets indésirables reliés à un médicament et les taux approximatifs.

Symptômes touchant le système nerveux

On a signalé des symptômes touchant le système nerveux central chez 53 % des patients qui ont reçu SUSTIVA (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités). On trouve au tableau 2 la fréquence des symptômes signalés en fonction de leur gravité, ainsi que les taux d'abandon observés dans les études cliniques en raison d'au moins un des symptômes suivants touchant le système nerveux : étourdissements, insomnie, troubles de la concentration, somnolence, rêves étranges, euphorie, confusion, agitation, amnésie, hallucinations, stupeur, pensées anormales et dépersonnalisation. On présente au tableau 2 l'incidence de symptômes spécifiques touchant les systèmes nerveux central et périphérique.

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

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

¹ Comprend les cas signalés sans égard à leur cause.

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

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

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

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

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

Symptômes de nature psychiatrique

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

Rash

Les rashes sont généralement des éruptions maculopapuleuses légères à modérées qui surviennent au cours des deux premières semaines du traitement par SUSTIVA. Chez la plupart des patients, le rash disparaît en moins d'un mois malgré le maintien du traitement. On peut reprendre le

traitement par SUSTIVA après une interruption dictée par un rash de grade 1 ou 2. On devrait arrêter l'administration de SUSTIVA chez les patients présentant un rash grave associé à la formation de cloques, à une desquamation, à une atteinte des muqueuses ou à de la fièvre. On trouve au tableau 3 la fréquence des rashes en fonction du grade du National Cancer Institute (NCI) ainsi que les taux d'abandon résultant d'un rash.

Tableau 3
Pourcentage de patients présentant un rash consécutif au traitement^{1,2}

Pourcentage de patients présentant un :	Description du grade du rash³	SUSTIVA à 600 mg par jour Adultes (n = 1 008) %	SUSTIVA Enfants (n = 57) %	Groupes témoins Adultes (n = 635) %
Rash de grade 1	Érythème, prurit	10,7	8,8	9,8
Rash de grade 2	Éruptions maculopapuleuses diffuses, desquamation sèche	14,7	31,6	7,4
Rash de grade 3	Vésiculation, desquamation humide, ulcération	0,8	1,8	0,3
Rash de grade 4	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, nécrose nécessitant une chirurgie, dermatite exfoliatrice	0,1	3,5	0
Rash, tous grades confondus	—	26,3	45,6	17,5
Rash dictant l'abandon du traitement	—	1,7	8,8	0,3

¹ Comprend les cas signalés sans égard à leur cause.

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

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

Comme le montre le tableau 3, le rash est plus courant chez les enfants et est, le plus souvent, d'un grade plus élevé (c.-à-d. plus grave) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités).

Il existe peu de données sur l'administration de SUSTIVA chez des patients dont le traitement par d'autres antirétroviraux de la classe des INNTI a été interrompu. Dix-neuf patients qui ont abandonné leur traitement par la névirapine en raison d'un rash ont été traités par SUSTIVA. Au cours du traitement par SUSTIVA, neuf de ces patients ont présenté un rash léger à modéré et deux patients ont dû interrompre le traitement pour cette raison.

On présente au tableau 4, certaines des réactions indésirables, d'intensité modérée à grave, signalées chez au moins 2 % des patients traités pas SUSTIVA, lors de trois études cliniques contrôlées.

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

Réactions indésirables	Étude DMP 266-006 Patients n'ayant jamais pris de 3TC*, d'INNTI ni d'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	
	SUSTIVA ² + ZDV*/3TC (n = 412) 180 semaine ³	SUSTIVA ² + indinavir (n = 415) 102 semaine ³	Indinavir + ZDV/3TC (n = 401) 76 semaine ³	SUSTIVA ² + nelfinavir + INTI (n = 64)	SUSTIVA ² + INTI (n = 65)	Nelfinavir + INTI (n = 66)	SUSTIVA ² + indinavir + INTI (n = 154)	Indinavir + INTI (n = 168)
	%	%	%	%	%	%	%	%
Organisme entier								
Fatigue	8	5	9	0	2	3	5	1
Douleurs	1	2	8	13	6	17	4	3
Systèmes nerveux central et périphérique								
Étourdissements	9	9	2	2	6	6	7	1
Céphalées	8	5	3	5	2	3	5	4
Appareil digestif								
Nausées	10	6	24	3	2	2	10	10
Vomissements	6	3	14	-	-	-	6	5
Diarrhée	3	5	6	14	3	9	11	3
Dyspepsie	4	4	6	0	0	2	3	1
Douleurs abdominales	2	2	5	3	3	3	3	1
Troubles psychiatriques								
Troubles de la concentration	5	3	< 1	0	0	0	3	1
Insomnie	7	7	2	0	0	2	3	1
Anxiété	2	4	< 1	-	-	-	2	1
Rêves 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
Peau et phanères								
Rash	11	16	5	9	5	9	10	6
Prurit	< 1	1	1	9	5	9	2	1

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

² Administration de 600 mg de SUSTIVA, une fois par jour.

³ Durée médiane du traitement

- Pourcentage non précisé.

* 3TC = lamivudine, IP = inhibiteur de la protéase, ZDV = zidovudine.

La lipodystrophie (toute gravité confondue, sans égard au lien avec le médicament à l'étude) a été signalée chez 3 %, 4 % et 5 % des patients traités par SUSTIVA + zidovudine + lamivudine, SUSTIVA + indinavir et indinavir + zidovudine + lamivudine, respectivement. La fréquence des autres réactions indésirables non mentionnées pouvant être associées à la lipodystrophie (obésité abdominale, augmentation du volume des seins, cachexie, gynécomastie, lipidose, lipome et obésité) s'est située entre < 1 % et 3 % et a été similaire à celle notée dans les autres groupes de traitement.

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

Vous trouverez ci-dessous une énumération, selon l'appareil ou le système, de l'ensemble des réactions cliniques indésirables d'intensité modérée à grave dont le lien avec le traitement est possible ou inconnu, qui ont été observées chez moins de 2 % des patients ayant reçu SUSTIVA lors de toutes les études de phase II et III, y compris les réactions signalées dans le cadre du programme nord-américain d'accessibilité étendue et après la commercialisation de SUSTIVA.

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

Appareil cardiovasculaire : arythmies, bouffées vasomotrices, palpitations, tachycardie, thrombophlébite, hypertension, insuffisance cardiaque, 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, névrose, réactions paranoïdes.

Appareil gastro-intestinal : xérostomie, pancréatite, constipation, malabsorption.

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

Métabolisme et nutrition : hypercholestérolémie, hypertriglycémie.

Autres : thrombocytopénie, protéinurie, anémie, pancytopénie, sudation.

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.

Appareil respiratoire : asthme, apnée, dyspnée.

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

Cinq sens : troubles de la vue, diplopie, glaucome, iritis, parosmie, dysgueusie, acouphènes.

Appareil urinaire : polyurie.

Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire

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

Tableau 5
Les anomalies de laboratoire sélectionnées de grade 3-4 signalées chez ≥ 2 % des patients traités par SUSTIVA, dans le cadre des études 006 et ACTG 364

		Étude 006 Patients n'ayant jamais pris de 3TC, d'INNTI ni d'inhibiteur de la protéase			Étude ACTG 364 Patients ayant déjà pris un INTI, mais jamais d'INNTI ni d'inhibiteur de la protéase		
Variable	Limite	SUSTIVA ^a + ZDV/3TC (n = 412) 180 semaines ^b	SUSTIVA ^a + indinavir (n = 415) 102 semaines ^b	Indinavir + ZDV/3TC (n = 401) 76 semaines ^b	SUSTIVA ^a + nelfinavir + INTI (n = 64) 71,1 semaines ^b	SUSTIVA ^a + INTI (n = 65) 70,9 semaines ^b	Nelfinavir + INTI (n = 66) 62,7 semaines ^b
Chimie							
ALT	> 5 x LSN	5 %	8 %	5 %	2 %	6 %	3 %
AST	> 5 x LSN	5 %	6 %	5 %	6 %	8 %	8 %
GGT ^c	> 5 x LSN	8 %	7 %	3 %	5 %	0	5 %
Amylase	> 2 x LSN	4 %	4 %	1 %	0	6 %	2 %
Glucose	> 250 mg/dL	3 %	3 %	3 %	5 %	2 %	3 %
Triglycérides ^d	≥ 751 mg/dL	9 %	6 %	6 %	11 %	8 %	17 %
Hématologie							
Polynucléaires neutrophiles	< 750/mm ³	10 %	3 %	5 %	2 %	3 %	2 %

- a Administration de 600 mg de SUSTIVA, une fois par jour.
 - b Durée médiane du traitement.
 - c Élévations isolées de GGT chez les patients recevant SUSTIVA qui peuvent refléter une induction enzymatique non reliée à une toxicité hépatique.
 - d Patients post-prandiaux.
- ZDV = zidovudine, 3TC = lamivudine, LSN = limite supérieure de la normale, ALT = alanine aminotransférase, AST = aspartate aminotransférase, GGT = gamma-glutamyltransférase.

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

Parmi les données à long terme issues de l'étude 006, on a noté que 137 patients ayant reçu un schéma posologique incluant SUSTIVA (traitement d'une durée médiane de 68 semaines) et 84 patients ayant reçu le traitement témoin (traitement d'une durée médiane de 56 semaines) étaient séropositifs lors du test de dépistage de l'hépatite B (résultat positif au test de détection de l'antigène de surface) et/ou de l'hépatite C (résultat positif au test de détection de l'anticorps de l'hépatite C). Chez ces patients séropositifs pour le virus de l'hépatite B ou C, on a observé des concentrations d'AST plus de cinq fois supérieures à la limite supérieure de la normale chez 13 % des patients recevant un traitement incluant SUSTIVA et chez 7 % de ceux recevant le traitement témoin, et des concentrations d'ALT plus de cinq fois supérieures à la limite supérieure de la normale chez 20 % des patients recevant un traitement incluant SUSTIVA et chez 7 % de ceux recevant le traitement témoin. On a également observé que 3 % de ces patients recevant un traitement incluant SUSTIVA et 2 % de ceux recevant le traitement témoin, ont abandonné l'étude en raison de problèmes hépatiques ou biliaires.

Lipides : On a noté une augmentation de 10 à 20 % du taux de cholestérol total chez certains des volontaires séronégatifs ayant reçu SUSTIVA. Chez des patients recevant le traitement d'association SUSTIVA + ZDV + 3TC, des augmentations postprandiales des taux de cholestérol total et de C-HDL de près de 20 et de 25 %, respectivement, ont été observées. Chez des patients traités par SUSTIVA + IDV, des élévations postprandiales des taux de cholestérol total et de C-HDL d'environ 40 et 35 %, respectivement, ont été notées. On a signalé des taux post prandiaux de cholestérol total $\geq 6,2$ mmol/L et $\geq 7,8$ mmol/L, chez 34 % et 9 %, respectivement, des patients sous SUSTIVA + ZDV + 3TC, chez 54 % et 20 %, respectivement, des patients sous SUSTIVA + indinavir et chez 28 % et 4 %, respectivement, des patients sous indinavir + ZDV + 3TC. Les effets de SUSTIVA sur les taux de triglycérides et de C-LDL n'ont pas été bien définis, car les échantillons n'ont pas été prélevés chez des patients à jeun. La signification clinique de ces résultats est inconnue (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités et Épreuves de laboratoire).

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

Interactions avec les tests pour cannabinoïdes : L'éfavirenz ne se lie pas aux récepteurs des cannabinoïdes. On a signalé des résultats faussement positifs des épreuves de dépistage urinaire de cannabinoïdes chez des volontaires séronégatifs recevant SUSTIVA lorsqu'on a utilisé l'épreuve *CEDIA DAU Multi-Level THC* (Microgenics) pour le dépistage. On a obtenu des résultats négatifs lorsqu'on a effectué des tests de confirmation plus spécifiques comme la chromatographie en phase gazeuse et la spectrométrie de masse. Des trois tests, seul le test *CEDIA DAU Multi-Level THC* a été associé à des résultats faussement positifs. Les essais immunologiques de l'enzyme cannabinoïde (Diagnostic Reagents, Inc.) et le test AxSYM (Laboratoires Abbott) ont donné de vrais résultats négatifs. Les effets de SUSTIVA sur les autres tests de dépistage des cannabinoïdes, mis à part ces trois-là, sont inconnus.

Réactions indésirables au médicament signalées après la commercialisation du produit

On a signalé des effets indésirables additionnels après la commercialisation de SUSTIVA incluant la névrose, la gynécomastie, la rhabdomyolyse, des taux accrus de créatine-kinase, la vision trouble, la dermatite photoallergique, le syndrome de reconstitution immunitaire et les troubles de la coordination cérébelleuse et de l'équilibre.

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

On a également signalé des cas additionnels de pancréatite après la commercialisation. Veuillez consulter la section MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Pancréatite.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

Interactions médicament-médicament

On croit que les médicaments qui induisent l'activité du CYP3A4 (p. ex. : phénobarbital, rifampine, rifabutine) augmentent la clearance de l'éfavirenz, abaissant ainsi sa concentration plasmatique. Les tableaux 1, 6 et 7 résument les interactions entre SUSTIVA et d'autres médicaments. (Voir aussi MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE :

Pharmacocinétique, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament et CONTRE-INDICATIONS.)

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

Tableau 6

Interactions médicamenteuses établies ^a		
Classe du médicament concomitant: nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
<i>Agents antirétroviraux</i>		
Inhibiteur de la protéase : Atazanavir	↓ atazanavir	SUSTIVA diminue l'exposition à l'atazanavir (voir le tableau 9, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.. Patients non traités antérieurement : Si l'atazanavir est administré en concomitance avec SUSTIVA, il est recommandé d'administrer 400 mg d'atazanavir et 100 mg de ritonavir une fois par jour, en une seule prise, avec des aliments. SUSTIVA doit être administré à jeun, de préférence au coucher. Patients traités antérieurement : Ne pas administrer l'atazanavir en concomitance avec SUSTIVA chez les patients traités antérieurement, en raison de l'exposition réduite à l'atazanavir.
Inhibiteur de la protéase : Fosamprénavir calcique	↓ amprénavir	Avant d'administrer le fosamprénavir et le ritonavir en association, il faudrait lire les renseignements thérapeutiques complets sur le fosamprénavir calcique.
Inhibiteur de la protéase : Indinavir	↓ indinavir	La dose optimale de l'indinavir, lorsque cet agent est administré en association avec SUSTIVA, est inconnue. La majoration de la dose d'indinavir jusqu'à 1 000 mg, toutes les 8 heures, ne compense pas l'augmentation du métabolisme de l'indinavir, induite par SUSTIVA. Lorsque l'indinavir a été administré à une dose élevée (1 000 mg, toutes les 8 heures) en association avec SUSTIVA (600 mg, une fois par jour), on a observé une diminution de l'ASC et de la C _{min} de l'indinavir de 33 à 46 % et de 39 à 57 %, en moyenne, respectivement, comparativement à l'administration de l'indinavir en monothérapie (800 mg, toutes les 8 heures).

Interactions médicamenteuses établies ^a		
Classe du médicament concomitant: nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
Inhibiteur de la protéase : Lopinavir/ritonavir	↓ lopinavir	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). Administrer ces agents deux fois par jour avec des aliments, lorsqu'ils sont utilisés en association avec SUSTIVA, et qu'on soupçonne une sensibilité réduite au lopinavir sur le plan clinique (selon les antécédents thérapeutiques ou les résultats des épreuves de laboratoire). Les comprimés de lopinavir/ritonavir ne devraient pas être administrés une fois par jour en association avec SUSTIVA. 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 SUSTIVA sans adaptation posologique. Une augmentation de la dose de lopinavir/ritonavir en comprimés à 600/150 mg (3 comprimés), deux fois par jour, peut être envisagée lorsque ces agents sont utilisés en association avec SUSTIVA chez les patients ayant déjà été traités chez qui l'on soupçonne une sensibilité réduite au lopinavir sur le plan clinique (selon les antécédents thérapeutiques ou les résultats des épreuves de laboratoire).
Antagoniste du corécepteur CCR5 – Maraviroc	↓ maraviroc	Consulter les renseignements thérapeutiques complets sur le maraviroc pour connaître les recommandations relatives à l'administration de ce médicament avec l'éfavirenz.
Inhibiteur de la protéase : Ritonavir	↑ritonavir ↑éfavirenz	L'administration concomitante de 500 mg de ritonavir, toutes les 12 heures et de 600 mg de SUSTIVA, une fois par jour, a été associée à une fréquence accrue d'effets cliniques indésirables (par ex., étourdissements, nausées, paresthésie) et d'anomalies des résultats des épreuves de laboratoire (élévation des enzymes hépatiques). Il est recommandé de surveiller les enzymes hépatiques lorsque SUSTIVA est utilisé en association avec le ritonavir.
Inhibiteur de la protéase : Saquinavir	↓ saquinavir	Il ne devrait pas être utilisé comme seul inhibiteur de la protéase en association avec SUSTIVA.
<i>Autres agents</i>		
Anticonvulsivant : Carbamazépine	↓ carbamazépine ^a ↓ éfavirenz ^a	Abaissement des concentrations plasmatiques de carbamazépine et de SUSTIVA. On doit surveiller les concentrations plasmatiques de carbamazépine à intervalles réguliers. Il n'existe pas suffisamment de données pour faire des recommandations posologiques. On devrait envisager l'usage d'un anticonvulsivant comme traitement de rechange.

Interactions médicamenteuses établies^a		
Classe du médicament concomitant: nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
Antidépresseur Sertraline	↓ sertraline	Étant donné que SUSTIVA réduit les concentrations de la sertraline, il peut s'avérer nécessaire d'adapter de nouveau la dose de sertraline afin d'obtenir l'effet clinique souhaité. Lors d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses, menée chez des sujets en bonne santé, on a noté une fréquence accrue de modifications de la concentration chez ceux recevant en concomitance la sertraline et SUSTIVA.
Antifongique : Itraconazole	↓ itraconazole ^a ↓ hydroxyitraconazole ^a	Étant donné qu'on ne peut faire de recommandation posologique pour l'itraconazole, on devrait envisager l'usage d'un autre antifongique comme traitement de rechange.
Antifongique – Posaconazole	↓ posaconazole	Éviter l'utilisation concomitante de posaconazole et d'éfavirenz, sauf si les avantages pour le patient l'emportent sur les risques.
Antifongique : Voriconazole	↓ voriconazole ↑ éfavirenz	On ne devrait pas administrer en concomitance des doses standard de voriconazole et de SUSTIVA. Lorsque le voriconazole est administré en association avec SUSTIVA, la dose d'entretien du voriconazole devrait être augmentée à 400 mg, toutes les 12 heures, et la dose de SUSTIVA sous forme de capsules devrait être réduite à 300 mg, une fois par jour. Les comprimés de SUSTIVA ne devraient pas être scindés.
Anti-infectieux : Clarithromycine	↓ clarithromycine ↑ métabolite 14-OH	Abaissement des concentrations plasmatiques par SUSTIVA; signification clinique inconnue. Chez des volontaires non infectés, 46 % ont manifesté un rash au cours du traitement par SUSTIVA et la clarithromycine. Aucune adaptation posologique de SUSTIVA n'est recommandée lorsqu'on l'administre en association avec la clarithromycine. On devrait considérer la substitution de la clarithromycine par l'azithromycine, par exemple (voir la section portant sur les «Autres médicaments», ci-dessous au tableau 7). On n'a pas étudié l'administration concomitante de SUSTIVA et de tous les macrolides.
Antimycobactérien : Rifabutine	↓ rifabutine	On devrait considérer une augmentation de 50 % de la dose quotidienne de rifabutine. Dans les cas où la rifabutine est administrée 2 ou 3 fois par semaine, il faudrait songer à doubler la dose de rifabutine.
Antimycobactérien : Rifampicine	↓ éfavirenz	La rifampicine peut diminuer la concentration sérique de SUSTIVA. Augmenter la dose d'éfavirenz pour la porter à 800 mg, une fois par jour.

Interactions médicamenteuses établies ^a		
Classe du médicament concomitant: nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
Inhibiteur calcique : Diltiazem	↓ diltiazem ^a ↓ désacétyl diltiazem ^a ↓ N-monodesméthyl-diltiazem ^a	Les concentrations de diltiazem diminuent de façon marquée lors de l'administration concomitante de SUSTIVA. Les concentrations de SUSTIVA augmentent de façon moindre (voir les tableaux 9 et 10). L'état des patients devrait être suivi de près pour déceler une baisse possible des effets du diltiazem et une fréquence accrue des réactions indésirables et des anomalies des épreuves de laboratoire associées à SUSTIVA. Consulter les renseignements thérapeutiques du diltiazem pour déterminer les adaptations posologiques appropriées.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : Atorvastatine Pravastatine Simvastatine	↓ atorvastatine ^a ↓ pravastatine ^a ↓ simvastatine ^a	Abaissement des concentrations plasmatiques de l'atorvastatine et de la pravastatine. Il faut lire les renseignements thérapeutiques complets sur l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase afin de pouvoir établir une posologie personnalisée. On a observé une baisse marquée des concentrations plasmatiques de la simvastatine administrée en concomitance avec SUSTIVA (voir Tableau 9). On devrait envisager l'administration d'autres statines.
Analgésique narcotique : Méthadone	↓ méthadone	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 aux opiacés. On devrait suivre l'état des patients pour déceler tout signe de sevrage et pour majorer la dose de méthadone, selon les besoins, afin d'atténuer les symptômes de sevrage.
Contraceptif hormonal : Oral : Éthinylœstradiol/ norgestimate Implant : étonogestrel	↓ des métabolites actifs du norgestimate ↓ de l'étonogestrel	La patiente doit utiliser une méthode de contraception fiable de type barrière en plus de prendre un contraceptif hormonal. L'éfavirenz n'a pas eu d'effet sur les concentrations d'éthinylœstradiol, mais a cependant entraîné une réduction importante des concentrations de progestatifs (norelgestromine et lévonorgestrel). La signification clinique de ces effets est inconnue. L'éthinylœstradiol/norgestimate n'ont pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques d'éfavirenz. Les interactions possibles entre l'étonogestrel et l'éfavirenz n'ont pas été étudiées. On peut s'attendre à une diminution des concentrations plasmatiques d'étonogestrel (induction du CYP3A4). Après la commercialisation, on a signalé quelques cas d'échec de la méthode contraceptive à base d'étonogestrel chez des patientes traitées par l'éfavirenz.

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

Tableau 7

Autres interactions pouvant être significatives sur le plan clinique entre un médicament ou un produit à base d'herbes médicinales et SUSTIVA^a	
Anticoagulants : warfarine	SUSTIVA peut entraîner une élévation ou une baisse des concentrations plasmatiques et des effets. On recommande de surveiller le RNI.
Anticonvulsivants : phénytoïne phénobarbital	Risque de réduction des concentrations plasmatiques d'anticonvulsivant et/ou d'éfavirenz; on devrait surveiller à intervalles réguliers les concentrations plasmatiques de l'anticonvulsivant (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Antifongique : kétoconazole	Voir CONTRE-INDICATIONS pour les autres antifongiques. Aucune étude n'a été menée sur les interactions médicamenteuses entre SUSTIVA et le kétoconazole. SUSTIVA peut diminuer les concentrations plasmatiques du kétoconazole.
Inhibiteurs calciques : félodipine, nifédipine, vérapamil	Il n'existe aucune donnée sur le risque d'interactions entre l'éfavirenz et les inhibiteurs calciques qui sont des substrats de l'enzyme CYP3A4, sauf en ce qui concerne le diltiazem (voir le Tableau 6). Il y a risque de baisse des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur calcique. Les adaptations posologiques devraient être fondées sur la réponse clinique (consulter les renseignements thérapeutiques de l'inhibiteur calcique administré).
Inhibiteurs de la protéase : association de saquinavir/ritonavir	Il n'existe aucune donnée pharmacocinétique (voir tableau 6).
Immunosuppresseurs : cyclosporine, tacrolimus, sirolimus	Lorsqu'on administre un immunosuppresseur métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 en concomitance avec l'éfavirenz, on peut s'attendre à une diminution des concentrations plasmatiques de l'immunosuppresseur en raison de l'induction du CYP3A4. Un ajustement de la dose de l'immunosuppresseur peut alors être nécessaire. Il est recommandé de surveiller étroitement les concentrations de l'immunosuppresseur pendant au moins deux semaines (jusqu'à ce que les concentrations soient stables) après l'instauration ou l'arrêt du traitement par SUSTIVA.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Aucune étude n'a été menée avec d'autres INNTI.
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	On s'attend à ce que le millepertuis diminue de façon substantielle les concentrations plasmatiques d'éfavirenz; l'administration concomitante du millepertuis et de SUSTIVA n'a pas encore fait l'objet d'études (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

^a Ce tableau n'inclut pas toutes les interactions possibles.

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

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Adultes

La dose de SUSTIVA (éfavirenz) recommandée, sous forme de capsules et de comprimés, en association avec d'autres agents antirétroviraux, est de 600 mg, une fois par jour, par voie orale. SUSTIVA doit être administré en association avec d'autres agents antirétroviraux. Il est recommandé aux patients de prendre SUSTIVA à jeun, de préférence au coucher. Les concentrations accrues d'éfavirenz, observées lorsque SUSTIVA est pris avec des aliments, peuvent accroître la fréquence des réactions indésirables (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Effet des aliments sur l'absorption par voie orale). Les symptômes touchant le système nerveux peuvent être mieux tolérés si le médicament est pris au coucher (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités et RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Posologie recommandée et adaptation posologique

Enfants et adolescents

On recommande de prendre SUSTIVA à jeun, de préférence au coucher. On présente au tableau 8 les doses recommandées de SUSTIVA, administré en association avec d'autres agents antirétroviraux, chez les patients âgés de 3 à 17 ans. Il n'existe pas assez de données pour recommander une dose chez des enfants âgés de moins de trois ans ou dont le poids est inférieur à 13 kg. Les capsules de SUSTIVA ne doivent être administrées que chez les enfants qui sont capables de les avaler. SUSTIVA en comprimés ne convient pas aux enfants pesant moins de 40 kg. Chez les enfants de 40 kg ou plus, la dose recommandée de SUSTIVA est de 600 mg, une fois par jour.

Tableau 8
Dose à administrer une fois par jour aux enfants

Poids		Dose de SUSTIVA (mg)
kg	lb	
13 à < 15	29 à < 33	200
15 à < 20	33 à < 44	250
20 à < 25	44 à < 55	300
25 à < 32,5	55 à < 71,5	350
32,5 à < 40	71,5 à < 88	400
≥ 40	≥ 88	600

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

Il peut être nécessaire d'effectuer des adaptations posologiques additionnelles si d'autres produits sont utilisés en concomitance. (Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Pharmacocinétique, Interactions médicamenteuses et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.)

Insuffisance rénale

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Rénale.

Insuffisance hépatique

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Hépatique.

SURDOSAGE

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

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

Certains patients qui ont accidentellement pris 600 mg, deux fois par jour, ont signalé une fréquence accrue des symptômes du système nerveux. Un patient a signalé des contractions

musculaires involontaires, et un second a eu des vomissements après avoir pris le double de la dose recommandée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacocinétique

Absorption

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

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

Effet des aliments sur l'absorption par voie orale

Capsules : L'administration d'une dose unique de 600 mg d'éfavirenz sous forme de capsule avec un repas riche en matières grasses et en calories (894 kcal, 54 g de matières grasses, 54 % des calories provenant des matières grasses) ou avec un repas pauvre en matières grasses et équilibré en calories (440 kcal, 2 g de matières grasses, 4 % des calories provenant des matières grasses) a été associée à une augmentation moyenne de 22 % et de 17 % de l'ASC et de 39 % et de 51 % de la C_{max} de l'éfavirenz respectivement, par rapport aux valeurs observées lorsque l'éfavirenz est pris à jeun. (Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)

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

Distribution

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

Métabolisme

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

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

Élimination

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

Interactions médicamenteuses

Aux tableaux 9 et 10, on présente les interactions médicamenteuses entre SUSTIVA et divers médicaments avec lesquels il a été administré en concomitance, ainsi que les paramètres pharmacocinétiques (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Tableau 9
Effet de l'éfavirenz sur les paramètres plasmatiques des médicaments administrés en
concomitance (C_{max}, ASC et C_{min})

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Posologie	Posologie de l'éfavirenz	Médicament administré en concomitance (changement moyen en %)		
			C _{max}	ASC	C _{min}
<i>Agents antirétroviraux</i>					
Inhibiteur de la protéase : Atazanavir	400 mg par jour, pendant 20 jours	600 mg, du 7 ^e au 20 ^e jour	↓ 59 %	↓ 74 %	↓ 93 %
Atazanavir/ritonavir	400 mg par jour, du 1 ^{er} au 6 ^e jour, puis 300 mg par jour, du 7 ^e au 20 ^e jour, en association avec 100 mg de ritonavir par jour, et un repas léger	600 mg par jour, 2 heures après la prise d'atazanavir et de ritonavir, du 7 ^e au 20 ^e jour	↑ 14 % ^a	↓ 39 % ^a	↑ 48 % ^a
	300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., jours 1-10 (après-midi), puis 400 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., jours 11-24 (après-midi) (en même temps que l'éfavirenz)	600 mg 1 f.p.j., jours 11-24 (après-midi)	↑ 17 %	↔	↓ 42 %
Inhibiteur de la protéase : Indinavir	1 000 mg, toutes les 8 h, pendant 10 jours après la dose du matin après la dose de l'après-midi après la dose du soir	600 mg, pendant 10 jours	↔ ^b ↔ ^b ↓ 29 % ^b	↓ 33 % ^b ↓ 37 % ^b ↓ 46 % ^b	↓ 39% ^b ↓ 52% ^b ↓ 57% ^b
Inhibiteur de la protéase : Indinavir/ritonavir	800 mg d'indinavir + 100 mg de ritonavir, toutes les 12 h, du 1 ^{er} au 29 ^e jour	600 mg, du 15 ^e au 29 ^e jour	↓ 17 % ^c	↓ 25 % ^c	↓ 50% ^c
Inhibiteur de la protéase : Lopinavir/ritonavir	400/100 mg, en capsules, toutes les 12 h, pendant 9 jours	600 mg, pendant 9 jours	↔ ^c	↓ 19 % ^c	↓ 39% ^c
	Comprimés à 600/150 mg, toutes les 12 heures, pendant 10 jours, en association avec l'éfavirenz vs 400/100 mg, toutes les 12 h, sans éfavirenz	600 mg, pendant 9 jours	↑ 36 %	↑ 36 %	↑ 32%
Antagoniste du corécepteur CCR5 : Maraviroc	100 mg 2 f.p.j	600 mg	↓ 51%	↓ 45%	↓ 45%

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Posologie	Posologie de l'éfavirenz	Médicament administré en concomitance (changement moyen en %)		
			C _{max}	ASC	C _{min}
Inhibiteur de la protéase : Nelfinavir métabolite AG-1402	750 mg, toutes les 8 h, pendant 7 jours	600 mg, pendant 7 jours	↑ 21 % ↓ 40 %	↑ 20 % ↓ 37 %	↔ ↓ 43%
Inhibiteur de la protéase : Ritonavir	500 mg, toutes les 12 h, pendant 8 jours après la dose du matin après la dose de l'après-midi	600 mg, pendant 10 jours	↑ 24 % ↔	↑ 18 % ↔	↑ 42% ↑ 24%
Inhibiteur de la protéase : Saquinavir (CGM) ^g	1 200 mg, toutes les 8 h, pendant 10 jours	600 mg, pendant 10 jours	↓ 50 %	↓ 62 %	↓ 56%
Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : Lamivudine	150 mg, toutes les 12 h, pendant 14 jours	600 mg, pendant 14 jours	↔	↔	↑ 265%
Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : Zidovudine	300 mg, toutes les 12 h, pendant 14 jours	600 mg, pendant 14 jours	↔	↔	↑ 225%
Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse : Fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg par jour	600 mg, pendant 14 jours	↔	↔	↔
<i>Autres agents</i>					
Anticonvulsivant : Carbamazépine	200 mg par jour, pendant 3 jours, 200 mg 2 f.p.j., pendant 3 jours, puis 400 mg par jour, pendant 29 jours	600 mg, pendant 14 jours	↓ 20 % ↔	↓ 27 % ↔	↓ 35 % ↓ 13 %
Métabolite d'époxyde					
Antidépresseur : Paroxétine	20 mg par jour, pendant 14 jours	600 mg, pendant 14 jours	↔	↔	↔
Antidépresseur : Sertraline N-desméthylsertraline	50 mg par jour, pendant 14 jours	600 mg, pendant 14 jours	↓ 29 % ↓ 17 %	↓ 39 % ↓ 20 %	↓ 46 % ↓ 20 %
Antifongique : Fluconazole	200 mg, pendant 7 jours	400 mg, pendant 7 jours	↔	↔	↔
Antifongique : Itraconazole Hydroxyitraconazole	200 mg, toutes les 12 h, pendant 28 jours	600 mg, pendant 14 jours	↓ 37% ↓ 35%	↓ 39% ↓ 37%	↓ 44% ↓ 43%

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Posologie	Posologie de l'éfavirenz	Médicament administré en concomitance (changement moyen en %)		
			C _{max}	ASC	C _{min}
Antifungal : Posaconazole	400 mg (suspension orale) 2 f.p.j pendant 10 et 20 jours	400 mg , pendant 10 et 20 jours	↓ 45 %	↓ 50 %	NA
Antifongique : Voriconazole	400 mg, toutes les 12 h, le 1 ^{er} jour	400 mg, pendant 9 jours	↓ 61 %	↓ 77 %	NA
	200 mg, toutes les 12 h, du 2 ^e au 9 ^e jour				
	300 mg, par voie orale, toutes les 12 h, du 2 ^e au 7 ^e jour	300 mg, pendant 7 jours	↓ 36 % ^f	↓ 55 % ^f	NA
	400 mg, par voie orale, toutes les 12 h, du 2 ^e au 7 ^e jour	300 mg, pendant 7 jours	↑ 23 % ^f	↔ ^f	NA
Anti-infectieux : Azithromycine	600 mg, en une seule dose	400 mg, pendant 7 jours	↑ 22 %	↔	NA
Anti-infectieux : Clarithromycine métabolite 14-OH	500 mg, toutes les 12 h, pendant 7 jours	400 mg, pendant 7 jours	↓ 26 % ↑ 49 %	↓ 39 % ↑ 34 %	↓ 53 % ↑ 26 %
Antimycobactérien : Rifabutine 25-0-désacétylrifabutine	300 mg par jour, pendant 14 jours	600 mg, pendant 14 jours	↓ 32 % ↓ 49 % ^d	↓ 38 % ↓ 74 % ^d	↓ 45 % NA
Anxiolytique : Lorazépam	2 mg, en une seule dose	600 mg, pendant 10 jours	↑ 16 %	↔	NA
Inhibiteur calcique : Diltiazem Désacétyl-diltiazem N-monodesméthyl-diltiazem	240 mg, pendant 21 jours	600 mg, pendant 14 jours	↓ 60 %	↓ 69 %	↓ 63 %
			↓ 64 %	↓ 75 %	↓ 62 %
			↓ 28 %	↓ 37 %	↓ 37 %
Antagoniste des récepteurs H ₁ : Cétirizine	10 mg, en une seule dose	600 mg, pendant 10 jours	↓ 24 %	↔	NA
Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase : Atorvastatine Ingrédient actif (incluant les métabolites)	10 mg par jour, pendant 4 jours	600 mg, pendant 15 jours	↓ 14 % ^g	↓ 43 % ^g	↓ 69 %
			↓ 15 % ^g	↓ 32 % ^g	↓ 48 %
Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase : Pravastatine	40 mg par jour, pendant 4 jours	600 mg, pendant 15 jours	↓ 32 % ^g	↓ 44 % ^g	↓ 19 %

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Posologie	Posologie de l'éfavirenz	Médicament administré en concomitance (changement moyen en %)		
			C _{max}	ASC	C _{min}
Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase : Simvastatine	40 mg par jour, pendant 4 jours	600 mg, pendant 15 jours	↓ 72 % ^g	↓ 68 % ^g	↓ 45 %
Ingrédient actif (incluant les métabolites)			↓ 68 % ^g	↓ 60 % ^g	NA
Analgésique narcotique : Méthadone	Dose d'entretien stable de 35 à 100 mg par jour	600 mg, pendant 14-21 jours	↓ 45 %	↓ 52 %	NA
Contraceptif oral : Éthinylœstradiol/ norgestimate	0,035 mg/0,25 mg, pendant 14 jours	600 mg, pendant 14 jours			
Éthinylestradiol			↔	↔	↔
Norelgestromine			↓ 46 %	↓ 64 %	↓ 82 %
Lévonorgestrel			↓ 80 %	↓ 83 %	↓ 86 %

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

^a Comparativement à 400 mg par jour d'atazanavir administré seul.

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

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

^d Selon les valeurs arithmétiques moyennes.

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

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

^g CGM : capsule gélatineuse molle

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

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Posologie	Posologie d'éfavirenz	Éfavirenz (changement moyen en %)		
			C_{max}	ASC	C_{min}
<i>Agents antirétroviraux</i>					
Inhibiteur de la protéase : Atazanavir	400 mg par jour, pendant 20 jours	600 mg, du 7 ^e au 20 ^e jour	↔	↔	NA
Inhibiteur de la protéase : Indinavir	800 mg, toutes les 8 h, pendant 14 jours	200 mg, pendant 14 jours	↔	↔	↔
Inhibiteur de la protéase : Lopinavir/ritonavir	400/100 mg, toutes les 12 h, pendant 9 jours	600 mg, pendant 9 jours	↔	↓ 16 %	↓ 16 %
Inhibiteur de la protéase : Nelfinavir	750 mg, toutes les 8 h, pendant 7 jours	600 mg, pendant 7 jours	↓ 12 %	↓ 12 %	↓ 21 %
Inhibiteur de la protéase : Ritonavir	500 mg, toutes les 12 h, pendant 8 jours	600 mg, pendant 10 jours	↑ 14 %	↑ 21 %	↑ 25 %
Inhibiteur de la protéase : Saquinavir (CGM) ^b	1 200 mg, toutes les 8 h, pendant 10 jours	600 mg, pendant 10 jours	↓ 13 %	↓ 12 %	↓ 14 %
Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse : Fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg par jour	600 mg par jour, pendant 14 jours	↔	↔	↔
<i>Autres agents</i>					
Anti-acide : Hydroxyde d'aluminium, 400 mg Hydroxyde de magnésium, 400 mg + siméthicone, 30 mg	30 mL, en une seule dose	400 mg, en une seule dose	↔	↔	NA
Anticonvulsivant : Carbamazépine	200 mg par jour, pendant 3 jours, 200 mg, 2 f.p.j., pendant 3 jours, puis 400 mg par jour, pendant 15 jours	600 mg pendant 35 jours	↓ 21 %	↓ 36 %	↓ 47 %

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Posologie	Posologie d'Éfavirenz	Éfavirenz (changement moyen en %)		
			C _{max}	ASC	C _{min}
Antidépresseur : Paroxétine	20 mg par jour, pendant 14 jours	600 mg, pendant 14 jours	↔	↔	↔
Antidépresseur : Sertraline	50 mg par jour, pendant 14 jours	600 mg, pendant 14 jours	↑ 11 %	↔	↔
Antifongique : Fluconazole	200 mg, pendant 7 jours	400 mg, pendant 7 jours	↔	↑ 16 %	↑ 22 %
Antifongique : Itraconazole	200 mg, toutes les 12 h, pendant 14 jours	600 mg, pendant 28 jours	↔	↔	↔
Antifongique : Voriconazole	400 mg, toutes les 12 h, le 1 ^{er} jour 200 mg, toutes les 12 h, du 2 ^e au 9 ^e jour	400 mg, pendant 9 jours	↑ 38 %	↑ 44 %	NA
	300 mg, par voie orale, toutes les 12 h, du 2 ^e au 7 ^e jour	300 mg, pendant 7 jours	↓ 14 % ^a	↔ ^a	NA
	400 mg, par voie orale, toutes les 12 h, du 2 ^e au 7 ^e jour	300 mg, pendant 7 jours	↔ ^a	↑ 17 % ^a	NA
Anti-infectieux : Azithromycine	600 mg, en une seule dose	400 mg, pendant 7 jours	↔	↔	↔
Anti-infectieux : Clarithromycine	500 mg, toutes les 12 h, pendant 7 jours	400 mg, pendant 7 jours	↑ 11 %	↔	↔
Antimycobactérien : Rifabutine	300 mg par jour, pendant 14 jours	600 mg, pendant 14 jours	↔	↔	↓ 12 %
Antimycobactérien : Rifampine	600 mg, pendant 7 jours	600 mg, pendant 7 jours	↓ 20 %	↓ 26 %	↓ 32 %
Inhibiteur calcique : Diltiazem	240 mg, pendant 14 jours	600 mg, pendant 28 jours	↑ 16 %	↑ 11 %	↑ 13 %
Antagoniste des récepteurs H ₁ : Cétirizine	10 mg, en une seule dose	600 mg, pendant 10 jours	↔	↔	↔
Antagoniste des récepteurs H ₁ : Famotidine	40 mg, en une seule dose	400 mg, en une seule dose	↔	↔	NA
Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase : Atorvastatine	10 mg par jour, pendant 4 jours	600 mg, pendant 15 jours	↔	↔	↔

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Posologie	Posologie d'éfavirenz	Éfavirenz (changement moyen en %)		
			C _{max}	ASC	C _{min}
Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase : Pravastatine	40 mg par jour, pendant 4 jours	600 mg, pendant 15 jours	↔	↔	↔
Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase : Simvastatine	40 mg par jour, pendant 4 jours	600 mg, pendant 15 jours	↓ 12 %	↔	↓ 12 %

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

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

^b CGM : capsule gélatineuse molle

STABILITÉ ET CONSERVATION

Les capsules et les comprimés de SUSTIVA (éfavirenz) doivent être conservés à 25 °C, mais la température peut varier entre 15 et 30 °C (voir section intitulée « USP Controlled Room Temperature » dans la pharmacopée américaine).

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

SUSTIVA (éfavirenz) est offert en capsules et en comprimés à administrer par voie orale.

Composition et conditionnement

Capsules contenant chacune 50 ou 200 mg d'éfavirenz.

Les capsules de 200 mg sont dorées et portent l'inscription « SUSTIVA » imprimée en transparence sur le corps et l'inscription « 200 mg » sur la coiffe. SUSTIVA à 200 mg est offert en flacons de 90 capsules.

Les capsules de 50 mg sont dorées et blanches et portent l'inscription « SUSTIVA » sur la coiffe dorée et l'oval violet « 50 mg » imprimé en transparence sur le corps blanc. SUSTIVA à 50 mg est offert en flacons de 30 capsules.

Les comprimés renferment 600 mg d'éfavirenz.

Les comprimés de 600 mg sont jaunes, ont la forme d'une capsule, sont enrobés d'une pellicule et portent l'inscription SUSTIVA sur les deux côtés. SUSTIVA à 600 mg est offert en flacons de 30 comprimés.

Capsules contenant 50 ou 200 mg d'éfavirenz et les ingrédients inactifs suivants : glycolate sodique d'amidon, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium. L'enveloppe de la capsule renferme les ingrédients et les agents colorants inactifs suivants : gélatine, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane et/ou oxyde de fer jaune et peut également contenir du dioxyde de silicium. L'encre utilisée pour marquer les capsules contient du carmin, du bleu FD&C n° 2 et du dioxyde de titane.

Comprimés contenant 600 mg d'éfavirenz et les ingrédients inactifs suivants : croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté et stéarate de magnésium. La pellicule contient les ingrédients suivants : Opadry® jaune et Opadry® clair. Les comprimés sont polis avec de la cire de carnauba et sont marqués avec de l'encre violette Opacode® WB.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

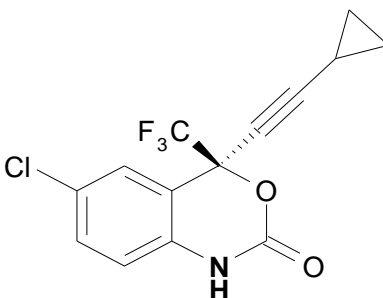
Nom propre : Éfavirenz (USAN)

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

Formule moléculaire : $C_{14}H_9ClF_3NO_2$

Poids moléculaire : 315,68

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

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

Solubilité : L'Éfavirenz est presque insoluble dans l'eau à une concentration de < 10 µg/mL.

Coefficient de partage : Le coefficient de partage octanol/eau est de $\log P = 5,4$.

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

pKa : Le pKa est de 10,2.

ÉTUDES CLINIQUES

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

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

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

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

L'étude 006 est une étude ouverte, à répartition aléatoire, visant à comparer la diminution de la charge virale plasmatique obtenue avec SUSTIVA administré en association soit avec l'indinavir (IDV), soit avec la zidovudine (ZDV) et la lamivudine (3TC), à celle obtenue avec l'indinavir, administré en concomitance avec la zidovudine et la lamivudine, chez des patients infectés par le VIH n'ayant jamais reçu de lamivudine, ni d'inhibiteurs de la protéase ni d'INNTI. L'étude 006 a été conçue comme une étude d'équivalence. Les patients ont été répartis de façon aléatoire dans l'un des trois groupes suivants : SUSTIVA (600 mg par jour) + indinavir (1 000 mg, toutes les 8 h) ou SUSTIVA (600 mg par jour) + zidovudine (300 mg, toutes les 12 h) + lamivudine (150 mg, toutes les 12 h) par rapport à l'association indinavir (800 mg, toutes les 8 h) + zidovudine (300 mg, toutes les 12 h) + lamivudine (150 mg, toutes les 12 h).

L'âge moyen des 1 226 patients inscrits à l'étude était de 36,5 ans (de 18 à 81 ans); 60 % d'entre eux étaient de race blanche et 83 %, de sexe masculin. Au début de l'étude, le nombre moyen des CD4 était de 341 cellules/mm³ et la concentration plasmatique moyenne de l'ARN du VIH, de 4,8 log₁₀ copies/mL. Les résultats après la 48^e et la 168^e semaine sont présentés au tableau 11. Après 48 et 168 semaines de traitement, les différences entre les augmentations du nombre de cellules CD4 dans les groupes traités n'étaient pas significatives.

Tableau 11
Étude 006 - Résumé des principaux résultats liés à l'efficacité après 48 et 168 semaines

Schéma de traitement	SUSTIVA + IDV		SUSTIVA + ZDV + 3TC		IDV + ZDV + 3TC	
N ^{bre} de patients répartis aléatoirement	N = 429		N = 422		N = 415	
Patients dont l'ARN du VIH plasmatique < 400 copies/mL - test Amplicor						
Patients répondants / évaluables (%)						
	48 ^e semaine	168 ^e semaine	48 ^e semaine	168 ^e semaine	48 ^e semaine	168 ^e semaine
TÉPRV ^a	246 / 429 (57)	171 / 429 (40)	293 / 422 (69)	203 / 422 (48)	206 / 415 (50)	123 / 415 (30)
TÉÉT ^b	234 / 429 (55)	161 / 429 (38)	270 / 422 (64)	190 / 422 (45)	186 / 415 (45)	114 / 415 (27)
RV-CO	249 / 294 (85)	172 / 181 (95)	300 / 317 (95)	216 / 228 (95)	216 / 253 (85)	127 / 140 (91)
Estimation des différences (IC à 97,5%) à la 168 ^e semaine						
Schéma de traitement	SUSTIVA+IDV - IDV+ZDV+3TC			SUSTIVA+ZDV+3TC - IDV+ZDV+3TC		
TÉPRV ^a	10,2 (2,9, 17,6) p = 0,0018 ^c			18,5 (10,9, 26,0) p < 0,0001 ^d		
TÉÉT ^b	10,1 (2,8, 17,3) p = 0,0018 ^c			17,6 (10,1, 25,0) p < 0,0001 ^d		
RV-CO	4,3 (-2,1, 10,7) p = 0,1293 ^c			4,0 (-2,0, 10,1) p = 0,1365 ^d		
Patients dont l'ARN du VIH plasmatique < 50 copies/mL - test Ultrasensible						
Patients répondants / évaluables (%)						
	48 ^e semaine	168 ^e semaine	48 ^e semaine	168 ^e semaine	48 ^e semaine	168 ^e semaine
TÉPRV ^a	209 / 429 (49)	134 / 429 (31)	268 / 422 (64)	180 / 422 (43)	177 / 415 (43)	96 / 415 (23)
TÉÉT ^b	204 / 429 (48)	128 / 429 (30)	255 / 422 (60)	169 / 422 (40)	166 / 415 (40)	89 / 415 (21)
RV-CO	214 / 294 (73)	158 / 181 (87)	273 / 317 (86)	207 / 228 (91)	189 / 253 (75)	113 / 140 (81)
Estimation des différences (IC à 97,5%) à la 168 ^e semaine						
Schéma de traitement	SUSTIVA+IDV - IDV+ZDV+3TC			SUSTIVA+ZDV+3TC - IDV+ZDV+3TC		
TÉPRV ^a	8,1 (1,2, 15,0) p = 0,0082 ^c			19,5 (12,2, 26,8) p < 0,0001 ^d		
TÉÉT ^b	8,4 (1,6, 15,1) p = 0,0053 ^c			18,6 (11,4, 25,8) p < 0,0001 ^d		
RV-CO	6,6 (-2,6, 15,7) p = 0,1070 ^c			10,1 (2,0, 18,2) p = 0,0053 ^d		
Modification par rapport aux valeurs initiales - concentration plasmatique de l'ARN du VIH (log₁₀ c/mL)						
	48 ^e semaine	168 ^e semaine	48 ^e semaine	168 ^e semaine	48 ^e semaine	168 ^e semaine
N	289	165	310	210	251	133
Moyenne (erreur type)	-2,65 (0,055)	-2,98 (0,058)	-2,91 (0,041)	-3,07 (0,047)	-2,65 (0,059)	-2,88 (0,068)
Médiane	-2,84	-3,08	-2,94	-3,09	-2,82	-2,96

Modification par rapport aux valeurs initiales - nombre de cellules CD4 (cellules/mm ³)						
	48 ^e semaine	168 ^e semaine	48 ^e semaine	168 ^e semaine	48 ^e semaine	168 ^e semaine
N	256	158	279	205	228	129
Moyenne (erreur type)	191 (9,4)	319 (14,9)	190 (10,1)	329 (14,4)	180 (11,6)	329 (21,1)
Médiane	170	300	179	292	157	292

TÉPRV = Temps écoulé avant la perte de la réponse virologique

Un minimum de deux mesures consécutives d'ARN du VIH inférieures au seuil de détection jusqu'à la fin de l'étude sans épisode rebond confirmé ou l'arrêt du traitement. Si la dernière mesure effectuée pendant l'étude était supérieure au seuil de détection, on considèrerait 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 équivalaient également à un échec dans l'algorithme du TÉPRV.

TÉÉT = Temps écoulé avant l'échec thérapeutique

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

RV-CO = Réponse virologique – cas observés

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

^a Pourcentage des répondeurs selon la définition correspondant au TÉPRV.

^b Pourcentage des répondeurs selon la définition correspondant au TÉÉT.

^c Différence statistique entre SUSTIVA + IDV et IDV + ZDV + 3TC, après 168 semaines.

^d Différence statistique entre SUSTIVA + ZDV + 3TC et IDV + ZDV + 3TC, après 168 semaines.

Le tableau 12 indique la charge virale ainsi que les raisons ayant dicté l'abandon du traitement réparti aléatoirement.

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

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

- ^a Concentrations d'ARN du VIH < 400 copies/mL atteintes et maintenues jusqu'à la 48^e ou la 168^e semaine.
- ^b Incluant : patients présentant un rebond viral, patients toujours inscrits à l'étude lors de la 48^e semaine, mais dont le taux d'ARN du VIH < 400 copies/mL n'a pas été atteint au moment de l'abandon et patients ayant abandonné le traitement en raison du manque d'efficacité.
- ^c Incluant : patients ayant retiré leur consentement, patients perdus de vue, patients n'ayant pas observé leur traitement, patients jamais traités, patients chez lesquels des données manquaient, patients n'ayant pas observé le protocole, patients décédés et autres raisons. Les données sur les patients présentant une concentration plasmatique d'ARN du VIH-1 < 400 copies/mL, qui ont décidé de ne pas participer aux phases de prolongation de l'étude, ont été exclues des résultats compilés lors de l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude.

D'après l'analyse de Kaplan-Meier relativement à la perte de la réponse virologique (ARN du VIH < 400 copies/mL), les tendances sur le plan de la réponse virologique et des différences entre les réponses se poursuivent pendant quatre années.

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

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

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

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

* Différence statistiquement significative entre NFV + 2 INTI et NFV + SUSTIVA + 2 INTI ($p \leq 0,05$).

Différence statistiquement significative entre SUSTIVA + 2 INTI et NFV + SUSTIVA + 2 INTI ($p \leq 0,05$).

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

‡ Différence statistiquement significative entre NFV + 2 INTI et SUSTIVA + 2 INTI ($p \leq 0,05$).

‡† Différence statistiquement significative entre les groupes traités.

Dernières observations reportées (DOR) :

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 (sujets retenus : analyse des dernières observations reportées).

A = ÉT : Abandon précoce égale 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 (c.-à-d. charge virale ≥ 500 copies/mL d'ARN du VIH selon le test Amplicor^{MC} de Roche), équivalait à un échec thérapeutique, à moins que les mesures effectuées avant et après la donnée manquante n'aient été inférieures à la limite de détection du test.

IC : Intervalle de confiance.

Le tableau 14 indique la charge virale ainsi que les raisons ayant dicté l'abandon du traitement réparti aléatoirement.

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

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

¹ Données correspondant aux résultats obtenus après 48 semaines, présentés au tableau 13.

² Inclusion des abandons en raison d'un échec virologique dans les 48 semaines suivant le début du traitement.

³ Échecs thérapeutiques dans l'analyse.

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

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

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

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

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

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

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

Dernières observations reportées (DOR) :

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 (sujets retenus : analyse des dernières observations reportées).

A = ÉT : Abandon précoce égale 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 (c.-à-d. charge virale ≥ 400 copies/mL d'ARN du VIH selon le test Amplicor^{MC} de Roche), équivalait à un échec thérapeutique, à moins que les mesures effectuées avant et après la donnée manquante n'aient été inférieures à la limite de détection du test.

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

IC : Intervalle de confiance.

Le tableau 16 indique la charge virale ainsi que les raisons ayant dicté l'abandon du traitement réparti aléatoirement.

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

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

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

² Échec thérapeutique dans l'analyse.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique

Absorption

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

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

Effet des aliments sur l'absorption par voie orale

Capsules : L'administration d'une dose unique de 600 mg d'éfavirenz sous forme de capsule avec un repas riche en matières grasses et en calories (894 kcal, 54 g de matières grasses, 54 % des calories provenant des matières grasses) ou avec un repas pauvre en matières grasses et équilibré en calories (440 kcal, 2 g de matières grasses, 4 % des calories provenant des matières grasses) a été associée à une augmentation moyenne de 22 % et de 17 % de l'ASC et de 39 % et de 51 % de la C_{max} de l'éfavirenz, respectivement, par rapport aux valeurs observées lorsque l'éfavirenz est pris à jeun (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

Distribution

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

Métabolisme

Les études menées chez l'humain et les études menées *in vitro* sur des microsomes de foies humains ont montré que l'éfavirenz est métabolisé principalement par le cytochrome P_{450} ; il en résulte des métabolites hydroxylés qui sont métabolisés à leur tour en glucuronides. Ces métabolites sont presque inactifs contre le VIH-1. Les études *in vitro* laissent supposer que ce sont les isoenzymes CYP3A4 et CYP2B6 qui sont les principales responsables du métabolisme de l'éfavirenz. De plus, elles ont montré que l'éfavirenz inhibe les isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 du cytochrome P_{450} avec une constante K_i dont les valeurs (de 8,5 à 17,0 μ M) se situent dans l'intervalle des concentrations plasmatiques de l'éfavirenz. Lors des études *in vitro*, l'éfavirenz n'a pas inhibé l'isoenzyme CYP2E1 et n'a inhibé les isoenzymes CYP2D6 et CYP1A2 qu'à des concentrations bien supérieures à celles observées en clinique (K_i de 82 à 160 μ M).

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

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

Élimination

L'éfavirenz a une longue demi-vie terminale de 52 à 76 heures après l'administration de doses uniques, et de 40 à 55 heures après l'administration de doses multiples. Dans une étude d'une durée de un mois portant sur le rapport entre la quantité résiduelle et la quantité excrétée, des sujets ont reçu 400 mg d'éfavirenz par jour, la dose du 8^e jour étant marquée au ¹⁴C. La proportion de médicament radiomarké trouvée dans l'urine et dans les fèces a été de 14 à 34 % et de 16 à 61 %, respectivement. Le produit radiomarké excrété dans l'urine l'a été presque entièrement sous forme de métabolites. L'éfavirenz a été lié à la majorité de la radioactivité totale mesurée dans les fèces.

Données démographiques

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

Induction des enzymes hépatiques

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

VIROLOGIE

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

Sensibilité *in vitro* du VIH : La signification clinique de la sensibilité *in vitro* du VIH-1 à l'éfavirenz n'a pas été établie. L'activité antivirale *in vitro* de l'éfavirenz a été évaluée sur des lignées cellulaires lymphoblastoïdes, sur des cellules mononucléaires du sang périphérique et sur des cultures de macrophages/monocytes enrichies de cellules mononucléaires du sang périphérique. La concentration inhibitrice de 90-95 % (CI_{90-95}) d'éfavirenz a été de 1,7 à ≤ 25 nM pour les souches de type sauvage adaptées en laboratoire et pour les isolats cliniques. L'éfavirenz a montré une activité antivirale contre la plupart des isolats ne présentant pas de mutation variante B (sous-types A, AE, AG, C, D, F, G, J, N), mais a présenté une activité antivirale réduite contre les virus du groupe O. L'éfavirenz a montré une activité antivirale additive sans cytotoxicité contre le VIH -1 dans les cultures cellulaires, lorsqu'il a été associé à la délavirdine (DLV) et à la névirapine (NVP), des INNTI, à l'abacavir, à la didanosine, à l'emtricitabine, à la lamivudine [LAM], à la stavudine, au ténofovir, à la zalcitabine, à la zidovudine [ZDV]), des INTI, et à l'amprénavir, à l'indinavir [IDV], au lopinavir, au nelfinavir, au ritonavir, au saquinavir des inhibiteurs de la protéase, et à l'enfuvirtide, un inhibiteur de la fusion. *In vitro*, l'éfavirenz a exercé une activité antivirale additive en présence de l'atazanavir. L'éfavirenz n'a pas entraîné d'effet antagoniste en présence de l'adéfovir, utilisé dans le traitement des infections dues au virus de l'hépatite B, ou de la ribavirine, utilisée en association avec l'interféron dans le traitement des infections dues au virus de l'hépatite C.

Résistance : Des isolats du VIH-1 ayant une sensibilité réduite à l'éfavirenz (augmentation de plus de 380 fois de la CI_{90}) par rapport aux données initiales peuvent être observés rapidement dans les cultures cellulaires en présence du médicament. La caractérisation génotypique de ces virus a permis d'identifier dans la transcriptase inverse des mutations entraînant la substitution d'un seul acide aminé (L100I ou V179D), des substitutions doubles (L100I/V108I) et des substitutions triples (L100I/V179D/ Y181C). Les changements phénotypiques ($n = 26$) des isolats du VIH-1 évaluables et les changements génotypiques ($n = 104$) du virus plasmatique ont été mesurés chez certains patients traités par l'éfavirenz en association avec l'IDV, ou avec la ZDV et la lamivudine. Des isolats cliniques ayant une sensibilité réduite dans les cultures cellulaires à l'éfavirenz ont été recueillis. La transcriptase inverse a subi une ou plusieurs mutations au niveau des acides aminés situés aux positions 98, 100, 101, 103, 106, 108, 188, 190, 225 et 227 chez 102 des 104 patients, à une fréquence d'au moins 9 % par rapport aux données initiales. La mutation touchant l'acide aminé situé en position 103 de la transcriptase inverse (lysine en asparagine) a été la plus fréquente (≥ 90 %). En moyenne, la perte en sensibilité (CI_{90}) à l'éfavirenz a atteint des valeurs 47 fois supérieures à celles observées initialement, et ce, dans 26 isolats cliniques. Les changements génotypiques et phénotypiques ont été évalués dans cinq isolats cliniques par rapport aux données initiales. Des réductions de la sensibilité à l'éfavirenz (augmentation de la CI_{90} de 9 à > 312 fois) ont été observées dans ces

isolats dans les cultures cellulaires par rapport aux données initiales. Les cinq isolats ont subi au moins une des mutations de la transcriptase inverse associées à l'éfavirenz. La signification clinique des changements phénotypiques et génotypiques associés au traitement par l'éfavirenz n'a pas été établie. Le suivi à long terme de la résistance (52 semaines en moyenne, soit de 4 à 106 semaines) a permis d'analyser 28 isolats appariés, initialement et après échec virologique. Soixante et un pour cent (17/28) des isolats associés à un échec présentaient dans les cultures cellulaires une sensibilité réduite à l'éfavirenz, le changement médian de la sensibilité à l'éfavirenz étant de 88 fois (valeur CI_{50}) la valeur de référence. La mutation associée le plus fréquemment aux INNTI chez ces isolats de patients a été la K103N (54 %). Les autres mutations associées aux INNTI incluent les suivantes : L100I (7 %), K101E/Q/R (14 %), V108I (11 %), G190S/T/A (7 %), P225H (18 %) et M230I/L (11 %).

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

Toxicinétique de l'éfavirenz dans les études précliniques

Les concentrations plasmatiques d'éfavirenz obtenues aux doses maximales tolérées chez les rats ont été inférieures à celles observées chez les humains ayant reçu de l'éfavirenz (chez les rats ayant reçu une dose de 250 mg/kg d'éfavirenz, 2 fois par jour, l'ASC a été de 38 $\mu M \cdot h$ chez les mâles, et de 84 $\mu M \cdot h$ chez les femelles). Ces résultats s'expliquent en partie par l'auto-induction de l'éfavirenz chez les rats. La demi-vie plasmatique résultant de l'éfavirenz chez les rats est

d'environ 0,8 à 1,9 heure, comparativement à une demi-vie de plus de 40 heures chez l'humain. Compte tenu des faibles concentrations plasmatiques de l'éfavirenz notées chez les rats, ceux-ci ne représentent pas un modèle approprié dans l'évaluation de la toxicité du médicament mère. Par contre, les concentrations plasmatiques du principal métabolite de l'éfavirenz (le 8-OH-glucuroconjugué) ont été de 50 à 75 fois plus élevées chez les rats ayant reçu des doses de 250 mg/kg, 2 fois par jour, que chez les humains ayant reçu des doses thérapeutiques d'éfavirenz (le 8-OH-glucuroconjugué était présent à des concentrations millimolaires dans le plasma des rats).

Des études sur la toxicité chronique ont été menées sur des macaques de Buffon présentant des valeurs de l'ASC plasmatiques d'éfavirenz supérieures à celles obtenues chez l'humain. Les valeurs de l'ASC obtenues chez les macaques de Buffon ayant reçu des doses de 45 mg/kg et de 75 mg/kg, 2 fois par jour, lors des études portant sur la toxicité subaiguë et chronique ont été respectivement d'environ 1,5 et 5 fois plus élevées que celles observées chez les humains ayant reçu 600 mg/jour (valeurs de l'ASC de 283 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ et de 907 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, respectivement). De plus, le sort métabolique de l'éfavirenz chez le macaque de Buffon est comparable à celui chez l'humain, bien que l'éfavirenz soit davantage métabolisé chez le macaque de Buffon que chez l'humain.

Toxicité à long terme

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

Néphrotoxicité

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

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

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

Changements touchant l'appareil biliaire

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

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

durée d'un an (voir le tableau 17).

Tableau 17

	Dose quotidienne totale	Intervalle de la C_{max}	Intervalle de l'ASC
Étude d'un an (T95-10-4)	150 mg/kg/jour	32 - 72 µM	489 - 1 262 µM·h
Étude de deux ans (T97-11-1)	150 mg/kg/jour	42 - 159 µM	745 - 3 173 µM·h

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

Hypertrophie minime des cellules folliculaires de la thyroïde

Une hypertrophie minime des cellules folliculaires de la thyroïde a été observée chez des macaques de Buffon ayant reçu 45 mg/kg ou plus d'éfavirenz, 2 fois par jour (ASC = 283 µM·h) pendant un an, mais non chez les macaques ayant reçu 15 mg/kg, 2 fois par jour (ASC = 65µM·h) pendant un an, ou 100 mg/kg d'éfavirenz, 2 fois par jour, pendant six mois au plus, ni chez les rats. Lors d'une étude d'une durée de deux ans portant sur les macaques de Buffon, on a observé une hypertrophie minime à légère des cellules folliculaires de la thyroïde dans les lobes thyroïdiens de 1/11, de 4/10, de 8/10 et de 1/5 des singes ayant reçu 0, 60, 150 ou 150/80 mg/kg/jour de DMP 266, respectivement. Lors de cette étude, l'hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde n'a pas été notée à la fin de la période de rétablissement de 26 semaines. Une augmentation de la clearance de la ¹²⁵I-thyroxine et des élévations des concentrations sériques de la thyrotrophine ont été observées chez des macaques de Buffon ayant reçu 75 mg/kg d'éfavirenz, 2 fois par jour, pendant un mois. L'hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde pourrait être attribuable à l'induction de l'uridine diphosphate-glucuronyl-transférase chez cette espèce (une enzyme de phase II qui joue un rôle limitant dans la clearance de la thyroxine).

Augmentation de l'ALT

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

Prolongation du temps de céphaline activée et du temps de Quick

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

Chez les macaques de Buffon, une légère prolongation du temps de céphaline activée (jusqu'à 10 secondes environ de plus que la limite supérieure des valeurs de référence) a été signalée chez certains singes ayant reçu 45 mg/kg (ASC = 283 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$) ou 75 mg/kg (ASC = 907 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$) d'éfavirenz, deux fois par jour, pendant plus de six mois. L'incidence et l'importance des prolongations du temps de céphaline activée ont augmenté avec la dose, et les prolongations sont demeurées relativement constantes tout au long des études. Un examen plus poussé a révélé une légère baisse d'activité du facteur XII chez les singes affectés et une légère baisse d'activité du facteur XI chez les singes présentant le plus long temps de céphaline activée. La baisse d'activité du facteur n'a pas été attribuée à la présence d'un inhibiteur d'origine médicamenteuse. Outre la baisse d'activité des facteurs de coagulation, aucune altération des paramètres de coagulation, de la concentration en fibrinogène, du temps de Quick ou de la numération plaquettaire n'a été signalée. Il n'y avait aucun signe de saignement macroscopique ou microscopique à l'autopsie. On ignore la cause de la baisse d'activité des facteurs XII et/ou XI.

Mutagénicité

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

Reproduction et tératologie

Chez les macaques de Buffon, on a noté des malformations chez 3 des 20 fœtus ou petits issus de mères traitées par l'éfavirenz dans le cadre d'une étude toxicologique en cours sur le développement (il n'y a eu aucune malformation chez les 20 sujets du groupe témoin). Pendant la gestation (période allant de 20 à 150 jours après l'accouplement), les femelles gravides ont reçu des doses de 60 mg/kg par jour, ayant donné lieu à des concentrations plasmatiques semblables à celles observées chez les humains ayant reçu 600 mg par jour. On a observé une anencéphalie et une anophtalmie unilatérale chez un fœtus, une microophtalmie chez un autre et

enfin, une fente palatine chez un troisième.

Aucune malformation n'a été observée chez les fœtus de rates ayant été traitées par l'éfavirenz; toutefois, on a noté une augmentation du nombre de résorptions fœtales et une légère hausse de mortalité chez les ratons des rates qui avaient reçu des doses ayant entraîné des concentrations plasmatiques maximales et des valeurs de l'ASC équivalentes ou inférieures à celles obtenues chez les humains recevant la dose clinique recommandée. L'éfavirenz ne s'est pas révélé tératogène ou embryotoxique lorsqu'il a été administré à des lapines gravides.

Toxicité périnatale et post-natale

Une diminution de 5 à 8 % du poids moyen des ratons par rapport à celui des ratons témoins, ainsi qu'une légère augmentation du taux de mortalité des ratons, ont été observées lorsque des doses de 50 et de 100 mg/kg ont été administrées, 2 fois par jour, lors d'une étude en cours, à des rates gravides, et jusqu'à ce que les petits soient sevrés (la dose de 100 mg/kg, 2 fois par jour, a entraîné des concentrations plasmatiques maximales et une ASC chez les rates gravides égales ou inférieures à celles notées chez les humains recevant la dose clinique recommandée). On n'a observé, chez la première génération de descendants de rates ayant reçu des doses d'éfavirenz de 100 mg/kg, 2 fois par jour, aucun effet du médicament sur la fertilité, l'accouplement, la maturation sexuelle, l'apprentissage ou le comportement.

Exposition du fœtus et de la mère à l'éfavirenz

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

Concentration de l'éfavirenz dans le lait maternel

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

Évaluation de la fertilité chez le mâle et la femelle

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

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

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

Carcinogénèse

Lors d'une étude d'une durée de 2 ans portant sur le pouvoir carcinogène, des doses de 25, de 75, de 150 ou de 300 mg/kg/jour d'éfavirenz ont été administrées par voie orale à des souris. L'éfavirenz étant rapidement éliminé chez la souris, le degré d'exposition du plasma au médicament (mesuré par l'ASC) après l'administration de doses ≤ 150 mg/kg/jour a été inférieur à celui observé chez l'humain recevant 600 mg/jour d'éfavirenz. Chez les souris ayant reçu 300 mg/kg/jour d'éfavirenz, le degré d'exposition du plasma au médicament (ASC) a été d'environ 1,7 fois plus élevé que chez les humains recevant 600 mg/jour d'éfavirenz. Chez les femelles, on a observé une augmentation statistiquement significative, liée à la dose, de l'incidence des tumeurs hépatiques chez les souris recevant des doses ≥ 75 mg/kg/jour, et une augmentation statistiquement significative, non liée à la dose, des tumeurs pulmonaires chez celles recevant des doses ≥ 25 mg/kg/jour d'éfavirenz. L'éfavirenz n'a pas augmenté l'incidence des tumeurs, de toute nature, chez les souris mâles. Étant donné l'absence d'activité génotoxique de l'éfavirenz, la pertinence pour les humains des résultats sur les tumeurs hépatocellulaires chez des souris traités par l'éfavirenz, est inconnue.

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

On a effectué des études portant sur le pouvoir carcinogène de longue durée de l'éfavirenz administré à des souris et à des rats. Les souris ont reçu des doses de 25, de 75, de 150 et de 300 mg/kg par jour et certaines n'ont reçu aucune dose, pendant deux ans. L'incidence des

adénomes et des carcinomes hépatocellulaires et des adénomes alvéolaires et bronchiolaires pulmonaires a été plus élevée qu'initialement chez les femelles. Aucune augmentation de l'incidence des tumeurs par rapport aux mesures prises initialement n'a été observée chez les mâles. Lors des études où on a administré à des rats des doses d'éfavirenz de 25, de 50 ou de 100 mg/kg par jour et certains ne recevant aucune dose, pendant deux ans, on n'a signalé aucune augmentation de l'incidence des tumeurs par rapport aux mesures prises initialement. L'exposition systémique (selon l'ASC) chez les souris a été environ 1,7 fois supérieure à celle observée chez les humains recevant 600 mg par jour. L'exposition chez les rats a été inférieure à celle notée chez les humains.

Les résultats de l'étude portant sur le pouvoir carcinogène de l'éfavirenz chez la souris peuvent ne pas représenter un risque marqué pour les patients pour les raisons suivantes : l'incidence accrue de tumeurs hépatiques chez les souris ayant reçu l'éfavirenz était prévisible, car l'éfavirenz est associé à l'induction de l'activité des enzymes hépatiques métabolisant le médicament, et il a été démontré que les inducteurs enzymatiques augmentent l'incidence des tumeurs hépatiques chez les rongeurs, mais pas chez les humains. On ne peut, par ailleurs, expliquer l'incidence accrue des tumeurs pulmonaires, mais ce résultat peut également ne pas constituer un risque marqué pour les patients traités par l'éfavirenz car : 1) l'éfavirenz n'est pas génotoxique; 2) il est connu que la lignée de souris utilisée dans ces études est sujette à ce type de tumeurs, et 3) l'incidence des tumeurs pulmonaires a diminué chez les souris mâles traités par l'éfavirenz. Chez les souris mâles, les concentrations plasmatiques de l'éfavirenz ont été égales ou supérieures à celles observées chez les souris femelles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Haas, D.W., Fessel, W.J., Delapenha, R.A. et coll., Therapy with efavirenz plus indinavir in patients with extensive prior nucleoside reverse-transcriptase inhibitor experience: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Journal of Infectious Diseases*, 1^{er} février 2001;183(3):392-400.
2. Albrecht, M.A., Bosch, R.J., Hammer, S.M. et coll., Nelfinavir, Efavirenz, or Both After The Failure Of Nucleoside Treatment Of HIV Infection, *NEJM*, 9 août 2001;345(6):398-407.
3. Katzenstein, D.A., Bosch, R.J., Hellmann, N. et coll., Phenotypic susceptibility and virological outcome in nucleoside-experienced patients receiving three or four antiretroviral drugs, *AIDS*, 11 avril 2003;17(6)821-830.
4. Starr, S.E., Fletcher, C.V., Spector, S.A. et coll., Combination Therapy with Efavirenz, Nelfinavir, and Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors in Children Infected with Human Immunodeficiency Virus Type 1, *NEJM*, 16 décembre 1999;341(25)1874-1881.
5. Spector, S.A., Hsia, K., Yong, F.H. et coll., Patterns of Plasma Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA Response to Highly Active Antiretroviral Therapy in Infected Children, *JID*, 2000;182(6) 1769-1773.
6. American College of Emergency Physicians: Clinical policy for the initial approach to patients presenting with acute toxic ingestion or dermal or inhalation exposure, *Ann Emerg Med*, juin 1999; 33 (6) 735-761.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pr SUSTIVA*
(éfavirenz)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit », publiée par suite de l'autorisation de mise en marché de SUSTIVA au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents sur SUSTIVA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

DONNÉES DE BASE SUR CE MÉDICAMENT

Qu'est-ce que SUSTIVA?

- SUSTIVA est le nom commercial de l'éfavirenz, qui est l'ingrédient actif.
- SUSTIVA appartient à une classe de médicaments anti-VIH, connus sous le nom d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).

Les raisons de prendre ce médicament :

- Votre médecin vous a prescrit SUSTIVA parce que vous avez été infecté par le VIH. SUSTIVA 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 SUSTIVA, 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). SUSTIVA peut ne pas avoir ces effets chez tous les patients.

SUSTIVA guérit-il l'infection par le VIH ou le sida?

- SUSTIVA ne guérit pas l'infection par le VIH ni le syndrome d'immunodéficience acquise (sida). Les personnes qui prennent SUSTIVA 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 SUSTIVA.

SUSTIVA réduit-il les risques de transmission du VIH?

- SUSTIVA 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 d'éviter d'utiliser ou de partager des aiguilles souillées.

Mode d'action :

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

Circonstances où il ne faudrait pas prendre SUSTIVA :

- Vous ne devez pas prendre SUSTIVA si vous êtes allergique à l'un des ingrédients contenus dans les capsules ou les comprimés de SUSTIVA (voir la section intitulée « Ingrédients non médicinaux »).
- SUSTIVA ne devrait pas être pris avec certains médicaments,

énumérés plus loin (voir la section intitulée « Interactions médicamenteuses »).

- Ne prenez pas SUSTIVA après la fin du mois et de l'année indiqués sur le flacon, sous la mention « date de péremption ».

Ingrédient actif :

Efavirenz

Ingrédients non médicinaux :

- Les capsules de SUSTIVA renferment également les ingrédients inactifs suivants : glycolate sodique d'amidon, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium. L'enveloppe des capsules contient les excipients suivants : gélatine, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane et/ou oxyde de fer jaune et peut aussi contenir du dioxyde de silicium. L'encre utilisée pour marquer les capsules contient du carmin, du bleu FD&C n° 2 et du dioxyde de titane.
- Les comprimés SUSTIVA renferment également les ingrédients inactifs suivants : croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté et stéarate de magnésium. La pellicule contient les ingrédients suivants : Opadry* jaune et Opadry* clair. Les comprimés sont polis avec de la cire de carnauba et sont marqués avec de l'encre violettepacode* WB.

Présentation :

- Chaque capsule de SUSTIVA renferme 50 ou 200 mg d'éfavirenz. Chaque comprimé de SUSTIVA contient 600 mg d'éfavirenz.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT DE PRENDRE SUSTIVA

Quels renseignements devrais-je fournir au médecin avant de prendre SUSTIVA?

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

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 des femmes ayant été traités par SUSTIVA pendant la grossesse. On ignore si SUSTIVA est la cause de telles anomalies. Les femmes qui prennent SUSTIVA ne devraient pas devenir enceinte pendant le traitement ni dans les 12 semaines qui suivent l'arrêt du traitement. Si vous êtes enceinte, vous ne devriez prendre SUSTIVA 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 allaitez ou avez l'intention d'allaiter votre bébé, informez-en votre médecin. Il n'est pas recommandé d'allaiter si vous êtes infectée par le VIH. Discutez-en avec votre médecin.
- vous devez utiliser une méthode 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). SUSTIVA peut demeurer dans le sang pendant une certaine période après l'abandon du traitement. Ainsi, vous devriez continuer d'utiliser une méthode contraceptive fiable dans les 12 semaines qui suivent l'abandon du traitement par SUSTIVA.

Les enfants peuvent-ils prendre SUSTIVA?

- SUSTIVA n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants de moins de 3 ans.
- SUSTIVA peut être administré aux enfants de 3 ans ou plus qui sont capables d'avalier des capsules. Le médecin de votre enfant déterminera la dose appropriée en fonction du poids.

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

Pour savoir comment prendre SUSTIVA, veuillez lire attentivement la section suivante « **TRAITEMENT PAR SUSTIVA** ».

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**Puis-je prendre SUSTIVA avec d'autres médicaments?**

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

- de dire à tous les professionnels de la santé que vous prenez SUSTIVA;
- de tenir 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 de plantes 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 en 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 devriez pas prendre les médicaments suivants pendant votre traitement par SUSTIVA, en raison du risque d'effets secondaires graves pouvant mettre votre vie en danger :

CISAPRIDE*
MIDAZOLAM
TRIAZOLAM (p. ex. HALCION*)
ERGOTAMINE (p. ex. CAFERGOT*)
PIMOZIDE (p. ex. ORAP*)

* CISAPRIDE n'est pas commercialisé au Canada.

- SUSTIVA 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 SUSTIVA avec le saquinavir (Invirase*) n'est pas recommandée si le saquinavir est le seul inhibiteur de la protéase que vous prenez.**
 - On ne doit pas avoir recours aux doses standard de **VORICONAZOLE (VFEND*)** lorsque ce dernier est administré avec SUSTIVA parce que ceci peut rendre le voriconazole inefficace et augmenter les risques d'effets indésirables de SUSTIVA. On peut prendre certaines doses de Voriconazole simultanément à une dose plus faible de SUSTIVA, mais votre médecin décidera si cela est approprié.
 - Si ce n'est pas la première fois que vous recevez un traitement contre l'infection au VIH, il peut être nécessaire de remplacer Tegretol* (carbamazépine), Sporanox* (itraconazole), Posanol* (posaconazole) et REYATAZ (sulfate d'atazanavir) par un autre médicament, si vous prenez SUSTIVA.
- SUSTIVA réduit les concentrations plasmatiques de la clarithromycine (Biaxin*) et est associé à une incidence accrue de rash; votre médecin peut choisir de vous prescrire un autre antibiotique.
- Les patients prenant SUSTIVA ne doivent pas prendre de produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), car ils peuvent entraver l'action de SUSTIVA.
- Si vous prenez SUSTIVA et REYATAZ (atazanavir), vous devriez également prendre Norvir* (ritonavir).

Le médicament suivant ne doit pas être pris avec SUSTIVA puisqu'il contient de l'éfavirenz, l'ingrédient actif de SUSTIVA.

- **ATRIPLA** (éfavirenz, emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil)
- Votre médecin peut devoir adapter la dose de SUSTIVA ou des médicaments suivants, pris en concomitance :
 - Crixivan* (indinavir)

- Méthadone
 - Zoloft* (sertraline)
 - Kaletra* (lopinavir/ritonavir) L'association lopinavir et ritonavir ne devrait pas être prise une fois par jour avec Sustiva. Votre médecin pourrait vous suggérer une posologie de rechange.
 - Celsenti* (maraviroc)
 - Mycobutin* (rifabutine)
 - des médicaments qui abaissent le taux de cholestérol comme Lipitor* (atorvastatine), PRAVACHOL* (pravastatine) et Zocor* (simvastatine),
 - Rifadin* (rifampine) ou tout médicament contenant de la rifampine comme Rofact* et Rifater*,
 - des inhibiteurs calciques, tels que Cardizem* ou Tiazac* (diltiazem), Covera HS, Isoptin SR ou Tarka (vérapamil), et d'autres.
 - Immunosuppresseurs, tels que Neoral* (cyclosporine), Advagraf* ou Prograf* (tacrolimus), Rapamune* ou Torisel* (sirolimus)
- L'effet de la consommation d'alcool ou d'une drogue à usage récréatif (drogue de la rue, illicite) pendant un traitement par SUSTIVA n'a pas été étudié. Parce qu'il y a un risque d'interactions entre SUSTIVA 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 SUSTIVA

Posologie habituelle

- La posologie recommandée chez les adultes et les enfants de plus de 40 kg (88 lb) est de 600 mg de SUSTIVA, une fois par jour (trois capsules de 200 mg, OU 1 comprimé de 600 mg).
- Pour les enfants pesant 40 kg ou moins, la dose, administrée une fois par jour, est déterminée selon leur poids.
- Il faut prendre SUSTIVA à jeun, de préférence au coucher. La prise de SUSTIVA en même temps que des aliments élève les concentrations d'Éfavirenz dans le sang et peut accroître le risque de réactions indésirables.
- Votre médecin ou votre pharmacien vous indiquera la posologie appropriée.

À faire et à ne pas faire pendant le traitement par SUSTIVA

- Prenez SUSTIVA avec de l'eau.
- Ne croquez ni les capsules ni les comprimés.
- Les symptômes touchant le système nerveux peuvent être mieux tolérés lorsque SUSTIVA est pris au coucher.
- Il est important que vous preniez SUSTIVA comme le médecin vous l'a prescrit. Ne modifiez pas vous-même la dose.
- SUSTIVA ne devrait pas être employé seul pour traiter l'infection par le VIH. Il devrait toujours être administré en association avec d'autres agents antirétroviraux pour éviter que le virus ne devienne résistant au traitement médicamenteux.
- Vous ne devriez pas cesser de prendre SUSTIVA sans avoir consulté votre médecin au préalable.
- Si vous n'êtes pas certain de ce que vous devez faire ou si vous avez besoin d'aide pour savoir quand il convient de prendre

votre médicament, adressez-vous à votre médecin ou à un autre professionnel de la santé.

- Si cela peut vous aider, demandez à un ami ou à un membre de votre famille de vous faire penser qu'il est temps de prendre vos médicaments.
- Si votre provision de SUSTIVA diminue, faites renouveler votre ordonnance par votre pharmacien ou votre médecin. Il est très important de ne jamais manquer de SUSTIVA, 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 SUSTIVA vous a été prescrit à vous seulement. Ne donnez jamais vos médicaments à d'autres personnes.

Surdose

Si vous dépassez la dose, consultez votre médecin ou un autre professionnel de la santé ou contactez le centre antipoison de votre région.

Dose oubliée

- Si vous oubliez de prendre SUSTIVA, **ne doublez pas la dose suivante**. Prenez la dose que vous avez oubliée le plus tôt possible et continuez votre traitement comme d'habitude.
- Essayez de ne pas sauter de dose. Lorsque vous prenez un médicament anti-VIH, l'oubli d'une dose ou le non-respect de la posologie peuvent entraîner une augmentation de la concentration du virus dans l'organisme. Le VIH peut alors devenir résistant, ce qui signifie qu'il subit un changement ou une mutation qui rendent le médicament inefficace.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

- Comme tous les médicaments, SUSTIVA 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 SUSTIVA sont les éruptions cutanées (rash) 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. La diminution de la dose ne semble pas résoudre le problème et elle n'est pas recommandée.
- Certains de ces effets secondaires, comme les étourdissements, seront probablement moins prononcés si vous prenez SUSTIVA 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 de prendre SUSTIVA.
- Des étourdissements, des troubles de la concentration et de la somnolence ont été signalés durant le traitement par

SUSTIVA. 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 un rash apparaît durant le traitement par SUSTIVA, vous devriez consulter votre médecin, car certains types de rashes peuvent être graves; dans la plupart des cas, cependant, il disparaît sans qu'il soit nécessaire de modifier le traitement.
- Les rashes semblent plus fréquents chez les enfants que chez les adultes traités par SUSTIVA.
- Chez certains patients recevant un traitement antirétroviral, on a observé une répartition anormale ou une accumulation des tissus adipeux, incluant l'accumulation de graisses au niveau du dos et de la nuque (« bosse de bison »), des seins et du tronc. Il peut également se produire une atrophie périphérique (bras, jambes) et l'émaciation du visage. Les causes et les effets à long terme de ces changements sur la santé sont encore inconnus.
- Certains patients traités par SUSTIVA ont manifesté des problèmes hépatiques graves, y compris une insuffisance hépatique ayant entraîné la nécessité d'une greffe ou la mort. La plupart des 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.

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 SUSTIVA 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 le feuillet, persistent ou vous incommode.

Rappelez-vous que vous ne devez pas cesser de prendre SUSTIVA 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.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de SUSTIVA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION

SUSTIVA devrait être conservé à la température ambiante (25 °C, mais il peut tolérer des températures variant entre 15 et 30 °C).

Comme tout médicament, SUSTIVA devrait être gardé hors de la portée des enfants.

POUR SIGNALER DES EFFETS INDÉSIRABLES POSSIBLES

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au:

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir une copie de ce document ainsi que la monographie intégrale, destinée aux professionnels de la santé, en vous adressant au fabricant, Bristol-Myers Squibb Canada, au 1 866 463-6267.

Ce dépliant a été préparé par Bristol-Myers Squibb Canada.

Dernière révision : 07 avril 2010

SUSTIVA*, REYATAZ* et PRAVACHOL* sont des marques de commerce de Bristol-Myers Squibb Pharma Company, utilisée sous licence par BMS Canada. Les autres marques indiquées dans ce dépliant sont des marques de commerce de leur propriétaire respectif et non pas de BMS Pharma Company.