

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SUSTIVA 50 mg, gélules
SUSTIVA 100 mg, gélules
SUSTIVA 200 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

SUSTIVA 50 mg, gélules
Chaque gélule contient 50 mg d'éfavirenz.

Excipient à effet notoire
Chaque gélule contient 28,5 mg de lactose (sous forme monohydratée).

SUSTIVA 100 mg, gélules
Chaque gélule contient 100 mg d'éfavirenz.

Excipient à effet notoire
Chaque gélule contient 57,0 mg de lactose (sous forme monohydratée).

SUSTIVA 200 mg, gélules
Chaque gélule contient 200 mg d'éfavirenz.

Excipient à effet notoire
Chaque gélule contient 114,0 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

SUSTIVA 50 mg, gélules
Jaune foncé et blanche : la partie supérieure de la gélule est jaune foncé et porte l'inscription "SUSTIVA", la partie inférieure est blanche et porte l'inscription "50 mg".

SUSTIVA 100 mg, gélules
Blanche : la partie supérieure de la gélule porte l'inscription "SUSTIVA", la partie inférieure porte l'inscription "100 mg".

SUSTIVA 200 mg, gélules
Blanche : la partie supérieure de la gélule porte l'inscription "SUSTIVA", la partie inférieure porte l'inscription "200 mg".

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

SUSTIVA est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le virus-1 de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 3 mois et plus et pesant au moins 3,5 kg.

SUSTIVA n'a pas été suffisamment étudié chez les patients à un stade avancé de la maladie VIH, notamment chez les patients dont les taux de CD4 sont < 50 cellules/mm³ ou dont les traitements antérieurs à base d'inhibiteurs de protéases (IP) ont échoué. Bien qu'aucune résistance croisée entre l'éfavirenz et les IP n'ait été documentée, on ne dispose pas actuellement de données suffisantes sur l'efficacité des associations thérapeutiques comportant un IP utilisé après l'échec des traitements incluant SUSTIVA.

Pour obtenir un résumé des informations cliniques et pharmacodynamiques, voir rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin spécialiste dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

L'éfavirenz doit être pris en association avec d'autres médicaments antirétroviraux (voir rubrique 4.5).

Afin d'améliorer la tolérance des effets indésirables affectant le système nerveux, il est recommandé de prendre le médicament au coucher (voir rubrique 4.8).

Adultes

La posologie recommandée d'éfavirenz associé à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) avec ou sans un IP (voir rubrique 4.5), est de 600 mg par voie orale en une seule prise quotidienne.

Ajustement posologique

Si l'éfavirenz est co-administré avec le voriconazole, la dose d'entretien du voriconazole doit être augmentée à 400 mg toutes les 12 heures et la dose d'éfavirenz doit être réduite de 50%, soit 300 mg une fois par jour. En cas d'arrêt du traitement avec le voriconazole, la dose initiale d'éfavirenz doit être restaurée (voir rubrique 4.5).

Si l'éfavirenz est co-administré avec la rifampicine aux patients pesant 50 kg ou plus, une augmentation de la dose d'éfavirenz à 800 mg/jour peut être envisagée (voir rubrique 4.5).

Enfants et adolescents (3 mois à 17 ans)

Associée à un IP et/ou à des INTI, la posologie d'éfavirenz recommandée pour les patients âgés de 3 mois à 17 ans est décrite dans le Tableau 1. Les gélules intactes d'éfavirenz ne doivent être administrées qu'aux enfants capables de les avaler.

Tableau 1: Posologie pédiatrique à administrer en dose quotidienne unique*

Poids corporel kg	Efavirenz Dose (mg)	Nombre de Gélules ou de Comprimés et Dose à Administrer
3,5 à < 5	100	une gélule de 100 mg
5 à < 7,5	150	une gélule de 100 mg + une gélule de 50 mg
7,5 à < 15	200	une gélule de 200 mg
15 à < 20	250	une gélule de 200 mg + une gélule de 50 mg
20 à < 25	300	trois gélule de 100 mg
25 à < 32,5	350	trois gélules de 100 mg + une gélule de 50 mg
32,5 à < 40	400	deux gélules de 200 mg
≥ 40	600	un comprimé de 600 mg OU trois gélules de 200 mg

* Pour des informations sur la biodisponibilité du contenu des gélules mélangé avec de la nourriture, voir rubrique 5.2.

Populations particulières

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'éfavirenz n'a pas été étudiée chez les patients insuffisants rénaux. Cependant, comme moins de 1% de la dose d'éfavirenz est excrété sous forme inchangée dans les urines, l'insuffisance rénale ne devrait avoir qu'un impact minimal sur l'élimination de l'éfavirenz (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Les patients présentant une pathologie hépatique légère peuvent être traités à la posologie habituellement recommandée d'éfavirenz. On devra suivre avec attention les effets indésirables dose-dépendants de ces patients, notamment ceux affectant le système nerveux (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'éfavirenz n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de moins de 3 mois, ni chez ceux pesant moins de 3,5 kg. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Il est recommandé de prendre l'éfavirenz à jeun. Une augmentation des concentrations d'éfavirenz observée suite à l'administration de l'éfavirenz avec de la nourriture peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Patients ne pouvant pas avaler

Mélange du contenu de la gélule : Chez les patients âgés d'au moins 3 mois et pesant au moins 3,5 kg qui ne peuvent pas avaler les gélules, le contenu de la gélule peut être administré avec une faible quantité de nourriture en utilisant la méthode de mélange du contenu de la gélule (voir la rubrique 6.6 pour les instructions d'utilisation). Aucune nourriture supplémentaire ne doit être consommée pendant au moins 2 heures après l'administration de l'éfavirenz.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh, Classe C) (voir rubrique 5.2).

Co-administration avec la terfénaire, l'astémizole, le cisapride, le midazolam, le triazolam, le pimozide, le bupropion, ou les alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple, l'ergotamine, la dihydroergotamine, l'ergonovine et la méthylergonovine) en raison de la fixation compétitive de l'éfavirenz sur le CYP3A4, l'éfavirenz étant susceptible d'inhiber leur métabolisme et d'engendrer des effets indésirables potentiellement dangereux, voire mortels [par exemple : troubles du rythme, sédation prolongée ou détresse respiratoire] (voir rubrique 4.5).

Co-administration avec l'elbasvir et le grazoprévir en raison du risque potentiel de diminution significative des concentrations plasmatiques d'elbasvir et de grazoprévir (voir rubrique 4.5).

Préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*hypericum perforatum*) en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de la réduction de l'efficacité clinique de l'éfavirenz (voir rubrique 4.5).

Patients avec :

- des antécédents familiaux de mort subite ou d'allongement congénital de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme, ou toute autre situation clinique connue pour allonger l'intervalle QTc ;
- des antécédents d'arythmies cardiaques ou avec une bradycardie significative sur le plan clinique, ou avec une insuffisance cardiaque congestive accompagnée d'une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche ;
- de fortes perturbations de l'équilibre électrolytique, telles que hypokaliémie ou hypomagnésémie.

Patients prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (pro-arythmiques). Ces médicaments comprennent :

- des anti-arythmiques de classes IA et III ;
- des neuroleptiques, des antidépresseurs ;
- certains antibiotiques dont des antibiotiques des classes suivantes : macrolides, fluoroquinolones, antifongiques imidazolés et triazolés ;
- certains antihistaminiques non sédatifs (terfénaire, astémizole) ;
- le cisapride ;
- la flécaïnide ;
- certains antipaludéens ;
- la méthadone.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'éfavirenz ne doit pas être utilisé en monothérapie dans le traitement de l'infection à VIH, ni ajouté seul à un traitement ayant échoué. Des souches virales résistantes apparaissent rapidement lorsque l'éfavirenz est administré en monothérapie. Le choix du/des nouveau(x) agent(s) antirétroviral/ antirétroviraux à utiliser en association avec l'éfavirenz doit tenir compte des possibilités de résistance croisée (voir rubrique 5.1).

La co-administration d'éfavirenz avec l'association médicamenteuse fixe contenant de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil n'est pas recommandée, à moins d'être justifiée par un ajustement posologique (par exemple avec la rifampicine).

La co-administration de l'association sofosbuvir/velpatasvir avec l'éfavirenz n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de l'association velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir avec l'éfavirenz n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

La co-administration de l'association glecaprevir/pibrentasvir avec l'éfavirenz peut diminuer significativement les concentrations plasmatiques du glecaprevir et du pibrentasvir, pouvant conduire à une réduction de l'effet thérapeutique. La co-administration de l'association glecaprevir/pibrentasvir avec l'éfavirenz n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante d'extraits de *Ginkgo biloba* n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Lorsque des médicaments sont prescrits en association avec de l'éfavirenz, les médecins doivent consulter les résumés des caractéristiques des produits concernés.

Dans une association thérapeutique, si un des médicaments antirétroviraux cesse d'être administré en raison d'une suspicion d'intolérance, il convient d'envisager sérieusement l'interruption simultanée de tous les autres antirétroviraux pris par le patient. Les médicaments antirétroviraux doivent être repris en même temps lorsque les problèmes d'intolérance ont été résolus. Une monothérapie intermittente, ainsi que la réintroduction séquentielle des agents antirétroviraux, ne sont pas recommandées car elles augmentent les risques de sélection d'un virus résistant.

Eruptions cutanées

Au cours des études cliniques avec l'éfavirenz, des éruptions cutanées bénignes à modérées ont été signalées, cédant généralement avec la poursuite du traitement. L'usage d'antihistaminiques et/ou de corticostéroïdes appropriés est susceptible d'améliorer la tolérance et d'accélérer la guérison de ces manifestations. Des éruptions cutanées sévères accompagnées de phlyctènes, de desquamation ou d'ulcérations ont été signalées chez moins de 1% des patients traités par l'éfavirenz. L'incidence des érythèmes polymorphes ou du syndrome de Stevens-Johnson a été de 0,1% environ. Le traitement par l'éfavirenz doit être interrompu chez les patients présentant une éruption cutanée sévère accompagnée de phlyctènes, de desquamation, de lésions muqueuses ou de fièvre. En cas d'interruption du traitement par l'éfavirenz, il conviendra d'interrompre tous les autres antirétroviraux afin de prévenir l'apparition de souches virales résistantes (voir rubrique 4.8).

L'expérience chez les patients sous éfavirenz qui ont arrêté d'autres agents antirétroviraux de la classe des INNTI est limitée (voir rubrique 4.8). L'éfavirenz n'est pas recommandé chez les patients ayant eu une réaction cutanée mettant en cause le pronostic vital (par exemple, syndrome de Stevens-Johnson) pendant leur traitement par un autre INNTI.

Troubles psychiatriques

Des effets indésirables de type psychiatrique ont été rapportés chez des patients traités par l'éfavirenz. Les patients présentant des antécédents de troubles psychiatriques sont susceptibles de présenter un risque accru d'effets indésirables graves de type psychiatrique. En particulier, une dépression sévère était plus fréquente chez ceux présentant des antécédents dépressifs. Des cas de dépressions sévères, suicides, délires et comportements de type psychotique et de catatonie ont également été rapportés. Les patients doivent être informés que s'ils éprouvent des symptômes tels que dépression sévère, psychose ou idées suicidaires, ils doivent contacter leur médecin immédiatement afin d'évaluer la possibilité que ces symptômes puissent être liés à la prise de l'éfavirenz, et dans ce cas, de déterminer si les risques d'une poursuite du traitement ne l'emportent pas sur les bénéfices escomptés (voir rubrique 4.8).

Symptômes affectant le système nerveux

Des symptômes incluant, entre autres, sensations vertigineuses, insomnie, somnolence, troubles de la concentration et perturbation des rêves sont des effets indésirables fréquemment rapportés par les patients recevant 600 mg par jour d'éfavirenz au cours d'études cliniques (voir rubrique 4.8). Les symptômes affectant le système nerveux apparaissent généralement durant les deux premiers jours de traitement et disparaissent souvent après 2 à 4 semaines. Les patients doivent être informés qu'en cas de survenue de ces symptômes fréquents, ceux-ci sont de nature à s'améliorer avec la poursuite du traitement et ne préjugent pas de la survenue ultérieure de troubles psychiatriques plus rares.

Epilepsie

Des cas de convulsions ont été observés chez des patients adultes et pédiatriques recevant de l'éfavirenz, généralement chez des patients ayant des antécédents d'épilepsie. Les patients recevant de manière concomitante des médicaments anticonvulsivants principalement métabolisés par le foie, tels que la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital, peuvent nécessiter un contrôle régulier de leurs taux plasmatiques. Dans une étude d'interaction, les concentrations plasmatiques de carbamazépine ont diminué lors de sa co-administration avec l'éfavirenz (voir rubrique 4.5). Des précautions doivent être prises chez tout patient ayant des antécédents d'épilepsie.

Evènements hépatiques

Quelques-uns des cas d'insuffisance hépatique rapportés suite à la mise sur le marché du médicament sont survenus chez des patients sans pathologie hépatique préexistante ou sans autre facteur de risque identifiable (voir rubrique 4.8). Une surveillance des enzymes hépatiques doit être envisagée chez les patients sans dysfonctionnement hépatique préexistant ou d'autres facteurs de risque.

Allongement de l'intervalle QTc

Un allongement de l'intervalle QTc a été observé avec l'utilisation de l'éfavirenz (voir rubriques 4.5 et 5.1). Une alternative au traitement par éfavirenz doit être envisagée lors de l'administration concomitante d'un médicament présentant un risque connu de torsades de pointes ou chez les patients présentant un risque élevé de torsade de pointes.

Effet de la nourriture

L'administration d'éfavirenz avec de la nourriture peut augmenter l'exposition à l'éfavirenz (voir rubrique 5.2) et peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de prendre l'éfavirenz à jeun, de préférence au coucher.

Syndrome de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jiroveci* (anciennement appelé *Pneumocystis carinii*). Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

Ostéonécrose

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Populations particulières

Maladie hépatique

L'éfavirenz est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2) et il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée dans la mesure où les données sont insuffisantes pour déterminer si un ajustement posologique est nécessaire. En raison du métabolisme de l'éfavirenz, qui fait largement intervenir le cytochrome P450, et d'une expérience clinique limitée chez les patients présentant une pathologie hépatique chronique, l'éfavirenz doit être administré avec prudence chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère. Les patients présentant des effets indésirables dose-dépendants, notamment ceux affectant le système nerveux, doivent être surveillés attentivement. Des examens de laboratoire devront être effectués à intervalles réguliers pour évaluer la fonction hépatique des patients (voir rubrique 4.2).

Les données de tolérance et d'efficacité de l'éfavirenz n'ont pas été établies chez des patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par une association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des événements indésirables hépatiques sévères, potentiellement fatals. Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. En cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique ou d'élévation persistante des transaminases sériques au-delà de cinq fois la limite supérieure de la normale, l'intérêt d'un traitement par éfavirenz doit être réévalué prenant en compte le risque potentiel de toxicité hépatique. Chez de tels patients, l'interruption ou l'arrêt définitif du traitement doit être envisagé (voir rubrique 4.8).

Une surveillance des enzymes hépatiques est aussi recommandée chez les patients traités par d'autres médicaments présentant une toxicité hépatique. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'éfavirenz n'a pas été étudiée chez les insuffisants rénaux. Cependant, comme moins de 1% de la dose d'éfavirenz est excrété sous forme inchangée dans les urines, l'insuffisance rénale ne devrait avoir que peu d'influence sur l'élimination de l'éfavirenz (voir rubrique 4.2). Comme il n'existe aucune donnée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, il est donc recommandé de suivre cette population attentivement.

Patients âgés

Un nombre insuffisant de personnes âgées ayant été évalué au cours des essais cliniques, il est impossible de déterminer si ces patients répondent différemment des patients plus jeunes.

Population pédiatrique

L'éfavirenz n'a fait l'objet d'aucune évaluation chez les enfants âgés de moins de 3 mois, ni chez ceux pesant moins de 3,5 kg. Par conséquent, l'éfavirenz ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 3 mois.

Des éruptions cutanées ont été rapportées chez 59 des 182 enfants (32 %) traités par l'éfavirenz et étaient sévères chez six d'entre eux. Chez les enfants, il conviendra d'administrer un traitement prophylactique à base d'antihistaminiques appropriés avant de commencer le traitement par l'éfavirenz.

Lactose

Les patients présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au galactose, une déficience en lactase LAPP ou une malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'éfavirenz est un inducteur *in vivo* de CYP3A4, CYP2B6 et de l'UGT1A1. Les composés qui sont des substrats de ces enzymes sont susceptibles de voir leurs concentrations plasmatiques diminuer lorsqu'ils sont co-administrés avec l'éfavirenz. *In vitro*, l'éfavirenz est aussi un inhibiteur de CYP3A4. Théoriquement, l'éfavirenz peut donc augmenter en début de traitement les concentrations des substrats du CYP3A4, et une précaution est recommandée pour les substrats du CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite (voir rubrique 4.3). L'éfavirenz peut être un inducteur du CYP2C19 et CYP2C9 ; cependant, une inhibition a également été observée *in vitro* et l'effet final de la co-administration avec des substrats de ces enzymes n'est pas clair (voir rubrique 5.2).

La pharmacocinétique de l'éfavirenz risque d'être augmentée lorsque ce produit est administré en association à d'autres médicaments (par exemple, le ritonavir) ou aliments (par exemple, le jus de pamplemousse) qui inhibent l'activité du CYP3A4 ou CYP2B6. Les composés ou préparations à base de plantes (par exemple les extraits de *Ginkgo biloba* et le *Millepertuis*) qui sont inducteurs de ces enzymes, peuvent induire une diminution des concentrations plasmatiques de l'éfavirenz. L'utilisation concomitante de *Millepertuis* est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). L'utilisation concomitante d'extraits de *Ginkgo biloba* n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Médicaments qui allongent l'intervalle QT

Efavirenz est contre-indiqué en cas d'administration concomitante de médicaments pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QTc et des torsades de pointes, tels que : des anti-arythmiques de classes IA et III, des neuroleptiques, des antidépresseurs, certains antibiotiques dont des antibiotiques des classes suivantes : macrolides, fluoroquinolones, antifongiques imidazolés et triazolés, certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole), le cisapride, la flécaïnide, certains antipaludéens (chloroquine) et la méthadone (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez les adultes.

Usage concomitant contre-indiqué

L'éfavirenz ne doit pas être administré en association avec la terfénadine, l'astémizole, le cisapride, le midazolam, le triazolam, le pimozide, le bépripil, ou les alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple, l'ergotamine, la dihydroergotamine, l'ergonovine et la méthylergonovine) car des événements graves, potentiellement fatals, peuvent survenir suite à l'inhibition de leur métabolisme (voir rubrique 4.3).

Elbasvir/grazoprévir

L'administration concomitante d'éfavirenz avec l'association elbasvir/grazoprévir est contre-indiquée car elle peut conduire à une perte de la réponse virologique de l'association elbasvir/grazoprévir. Cette perte est due à une diminution significative des concentrations plasmatiques d'elbasvir et de grazoprévir causée par l'induction du cytochrome CYP3A4 (voir rubrique 4.3).

Millepertuis (Hypericum perforatum)

La co-administration de l'éfavirenz et de millepertuis ou de préparations à base de plantes contenant du millepertuis est contre-indiquée. Les concentrations plasmatiques d'éfavirenz peuvent être diminuées par l'utilisation concomitante de millepertuis en raison d'une induction par le millepertuis des enzymes métabolisant les médicaments et/ou des protéines de transport. Si un patient prend du millepertuis, le millepertuis doit être arrêté, une vérification de la charge virale doit être faite ainsi que, si possible, une mesure des concentrations d'éfavirenz. Les concentrations d'éfavirenz peuvent augmenter à l'arrêt du millepertuis et la dose d'éfavirenz peut nécessiter un ajustement. L'effet inducteur du millepertuis peut persister au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.3).

Autres interactions

Les interactions entre l'éfavirenz et les autres médicaments (inhibiteurs de protéase, autres antirétroviraux et autres médicaments) sont listées dans le tableau 2 ci-dessous (une augmentation est indiquée par “↑”, une diminution par “↓”, une absence de changement par “↔”). S'ils sont disponibles, les intervalles de confiance à 90% ou 95% sont indiqués entre parenthèses. Sauf indication contraire, les études présentées ont été conduites chez des sujets sains.

Tableau 2 : Interactions entre l'éfavirenz et les autres médicaments chez les adultes

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance si disponibles ^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'éfavirenz
ANTI-INFECTIEUX		
Antirétroviraux VIH		
Inhibiteurs de protéase (IP)		
<p>Atazanavir/ ritonavir/Efavirenz (400 mg une fois par jour/100 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour, tous administrés avec de la nourriture)</p> <p>Atazanavir/ritonavir/ Efavirenz (400 mg une fois par jour/200 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour, tous administrés avec de la nourriture)</p>	<p>Atazanavir (pm) : ASC : ↔* (↓9 à ↑10) C_{max} : ↑17%* (↑8 à ↑27) C_{min} : ↓42%* (↓31 à ↓51)</p> <p>Atazanavir (pm) : ASC : ↔*/** (↓10 à ↑26) C_{max} : ↔*/** (↓5 à ↑26) C_{min} : ↑12%*/** (↓16 à ↑49) (induction du CYP3A4). * comparé à l'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour dans la soirée sans éfavirenz. Cette diminution de la C_{min} d'atazanavir pourrait impacter négativement l'efficacité de l'atazanavir. ** sur la base de comparaisons historiques</p>	<p>La co-administration de l'éfavirenz avec l'atazanavir/ritonavir n'est pas recommandée. Si la co-administration de l'atazanavir avec les INNTIs est nécessaire, une augmentation à la fois de la dose d'atazanavir et de ritonavir respectivement à 400 mg et à 200 mg, en association avec l'éfavirenz peut être envisagée sous surveillance médicale étroite.</p>
<p>Darunavir/ritonavir/ Efavirenz (300 mg deux fois par jour*/100 mg deux fois par jour/600 mg une fois par jour)</p> <p>* plus faibles que la dose recommandée ; des résultats similaires sont attendus avec les posologies recommandées.</p>	<p>Darunavir : ASC : ↓13% C_{min} : ↓31% C_{max} : ↓15% (induction du CYP3A4) Efavirenz : ASC : ↑21% C_{min} : ↑17% C_{max} : ↑15% (inhibition du CYP3A4)</p>	<p>L'éfavirenz en association avec le darunavir/ritonavir à 800 mg/100 mg une fois par jour peut résulter en une C_{min} du darunavir sous optimale. Si l'éfavirenz doit être utilisé en association avec darunavir/ritonavir, la posologie de darunavir/ritonavir doit être de 600 mg / 100 mg deux fois par jour. Cette association doit être utilisée avec précaution. Se référer également à la rubrique ci-dessous relative au ritonavir.</p>
<p>Fosamprenavir/ritonavir/ Efavirenz (700 mg deux fois par jour/100 mg deux fois par jour/600 mg une fois par jour)</p> <p>Fosamprenavir/Nelfinavir/ Efavirenz</p> <p>Fosamprenavir/Saquinavir/ Efavirenz</p>	<p>Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.</p> <p>Interaction non étudiée.</p> <p>Interaction non étudiée.</p>	<p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces médicaments. Se référer également à la rubrique ci-dessous relative au ritonavir.</p> <p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces médicaments.</p> <p>Non recommandé car on s'attend à ce que l'exposition aux deux IPs soit diminuée significativement.</p>

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance si disponibles ^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'éfavirenz
Indinavir/ Efavirenz (800 mg toutes les 8 h/200 mg une fois par jour)	Indinavir : ASC : ↓ 31% (↓ 8 à ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Une baisse similaire de l'exposition à l'indinavir a été observée lorsque 1000 mg d'indinavir ont été administrés toutes les 8 heures avec 600 mg d'éfavirenz par jour. (induction du CYP3A4 Efavirenz : Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.	Bien que les conséquences cliniques d'une diminution des concentrations en indinavir n'aient pas été établies, l'importance de l'interaction pharmacocinétique observée doit être prise en considération lorsque le traitement associe l'éfavirenz et l'indinavir.
Indinavir/Ritonavir/ Efavirenz (800 mg deux fois par jour/100 mg deux fois par jour/600 mg une fois par jour)	Indinavir : ASC : ↓ 25% (↓ 16 à ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 à ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 à ↓ 59) ^b Efavirenz : Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative. La moyenne géométrique de la C _{min} de l'indinavir (0,33 mg/l) lors d'une administration concomitante avec le ritonavir et l'éfavirenz a été plus élevée que la moyenne historique de la C _{min} (0,15 mg/l) de l'indinavir administré seul à la dose de 800 mg toutes les 8 heures. Chez les patients infectés par le VIH-1 (n= 6), les paramètres pharmacocinétiques de l'indinavir et de l'éfavirenz ont été dans l'ensemble comparables à ceux obtenus chez les volontaires sains.	Aucun ajustement posologique de l'éfavirenz n'est nécessaire quand il est administré en association avec l'indinavir ou avec l'indinavir/ritonavir. Se référer également à la rubrique ci-dessous relative au ritonavir.
Capsules molles ou solution buvable de lopinavir/ritonavir/ Efavirenz Comprimés de Lopinavir/ritonavir/ Efavirenz (400/100 mg deux fois par jour/600 mg une fois par jour) (500/125 mg deux fois par jour/600 mg une fois par jour)	Diminution substantielle de l'exposition au lopinavir. Concentrations du lopinavir : ↓ 30-40% Concentrations du lopinavir : similaires à lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour sans éfavirenz.	Lors d'une association avec éfavirenz, une augmentation de la posologie de lopinavir/ritonavir en capsules molles ou en solution buvable de 33% devra être envisagée (4 gélules ou ~6,5 mL de solution buvable deux fois par jour au lieu de 3 gélules ou 5 mL de solution buvable deux fois par jour). Une attention est recommandée car cet ajustement posologique pourrait s'avérer insuffisant chez certains patients. La posologie des comprimés lopinavir/ritonavir doit être augmentée à 500/125 mg deux fois par jour lors de la coadministration avec l'éfavirenz 600 mg une fois par jour. Se référer également à la rubrique ci-dessous relative au ritonavir.

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance si disponibles^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'Éfavirenz
Nelfinavir/ Efavirenz (750 mg toutes les 8 h/600 mg une fois par jour)	Nelfinavir : ASC : ↑ 20% (↑ 8 à ↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10 à ↑ 33) L'association a été généralement bien tolérée.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces médicaments.
Ritonavir/ Efavirenz (500 mg deux fois par jour/600 mg une fois par jour)	Ritonavir : Matin ASC : ↑ 18% (↑ 6 à ↑ 33) Soir ASC : ↔ Matin C _{max} : ↑ 24% (↑ 12 à ↑ 38) Soir C _{max} : ↔ Matin C _{min} : ↑ 42% (↑ 9 à ↑ 86) ^b Soir C _{min} : ↑ 24% (↑ 3 à ↑ 50) ^b Efavirenz : ASC : ↑ 21% (↑ 10 à ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 à ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 à ↑ 46) ^b (inhibition du métabolisme oxydatif médié par les CYP) L'administration d'Éfavirenz et de ritonavir, 500 mg ou 600 mg deux fois par jour, n'était pas bien tolérée (survenue par exemple de sensations vertigineuses, nausées, paresthésie et élévation des enzymes hépatiques). Il n'y a pas suffisamment de données disponibles sur la tolérance de l'Éfavirenz administré avec de faibles doses de ritonavir (100 mg une ou deux fois par jour).	Lors de l'utilisation de l'Éfavirenz avec de faibles doses de ritonavir, la possibilité d'une augmentation de l'incidence des effets indésirables liés à l'Éfavirenz doit être prise en compte du fait de possibles interactions pharmacodynamiques.
Saquinavir/ritonavir/ Efavirenz	Interaction non étudiée.	Aucune donnée n'est disponible pour faire une recommandation posologique. Se référer également à la rubrique ci-dessus relative au ritonavir. L'utilisation de l'Éfavirenz associé au saquinavir comme seul inhibiteur de protéase n'est pas recommandée.
Antagoniste du CCR5		
Maraviroc/ Efavirenz (100 mg deux fois par jour/600 mg une fois par jour)	Maraviroc : ASC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 à ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 à ↓ 62) Les concentrations d'Éfavirenz n'ont pas été mesurées, aucun effet n'est attendu.	Se référer au Résumé des Caractéristiques des Produits contenant du maraviroc.
Inhibiteur d'intégrase		
Raltegravir/ Efavirenz (400 mg dose unique/ -)	Raltegravir : ASC : ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (induction de l'UGT1A1)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour le raltegravir.
INTIs et INNTIs		
INTIs/ Efavirenz	Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée avec l'Éfavirenz et des INTIs autres que la lamivudine, la zidovudine et le ténofovir disoproxil. Aucune interaction cliniquement	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces médicaments.

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance si disponibles ^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'Éfavirenz
	significative n'est attendue puisque les INTIs sont métabolisés par une autre voie que l'Éfavirenz et ne devraient pas entrer en compétition avec les mêmes enzymes métaboliques et voies d'élimination.	
INNTIs/ Efavirenz	Interaction non étudiée.	Etant donné que l'utilisation de deux INNTIs n'a pas montré de bénéfice en termes d'efficacité et de sécurité d'emploi, la co-administration de l'Éfavirenz et d'un autre INNTI n'est pas recommandée.
Antiviraux Hépatite C		
Bocéprévir/Efavirenz (800 mg 3 fois par jour/600 mg une fois par jour)	Bocéprévir: ASC : ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efavirenz: ASC : ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (induction du CYP3A - effet sur bocéprévir) *0-8 heures L'absence d'effet (↔) équivaut à une diminution de l'estimation du rapport moyen ≤20 % ou une augmentation de l'estimation du rapport moyen ≤25%	Les concentrations plasmatiques minimales du bocéprévir sont diminuées lors de l'administration concomitante d'Éfavirenz. Le résultat clinique de cette diminution n'a pas été évalué directement.
Télaprévir/Efavirenz (1.125 mg toutes les 8h/600 mg une fois par jour)	Télaprévir (par rapport à une posologie de 750 mg toutes les 8h): ASC : ↓ 18% (↓ 8 to ↓ 27) C _{max} : ↓ 14% (↓ 3 to ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 to ↓ 34) Efavirenz: ASC : ↓ 18% (↓ 10 to ↓ 26) C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 to ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 to ↓ 19) (induction du CYP3A par l'Éfavirenz)	En cas de coadministration d'Éfavirenz et de télaprévir, on doit utiliser 1.125 mg de télaprévir toutes les 8 heures.
Siméprévir/Efavirenz (150 mg une fois par jour /600 mg une fois par jour)	Siméprévir: ASC: ↓ 71% (↓ 67 to ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 to ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 to ↓ 92) Efavirenz: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ L'absence d'effet (↔) équivaut à une diminution de l'estimation du rapport moyen ≤20 % ou une augmentation de l'estimation du rapport moyen ≤25% (induction enzymatique du CYP3A4)	L'administration concomitante de siméprévir avec de l'Éfavirenz induit une diminution significative des concentrations plasmatiques du siméprévir du fait d'une induction du CYP3A par l'Éfavirenz, qui peut conduire à une perte de l'efficacité thérapeutique du siméprévir. La co-administration du siméprévir et de l'Éfavirenz n'est pas recommandée.

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance si disponibles^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'éfavirenz
Sofosbuvir/velpatasvir	↔sofosbuvir ↓velpatasvir ↔éfavirenz	L'administration concomitante de sofosbuvir/velpatasvir avec de l'éfavirenz a induit une diminution (environ 50%) de l'exposition systémique du velpatasvir. L'effet sur le velpatasvir est lié à l'induction du CYP3A et du CYP2B6 par l'éfavirenz. La co-administration du sofosbuvir/velpatasvir et de l'éfavirenz n'est pas recommandée. Voir le résumé des caractéristiques de l'association sofosbuvir/velpatasvir pour plus d'information.
Velpatasvir/ sofosbuvir/ voxilaprevir	↓velpatasvir ↓voxilaprevir	L'administration concomitante de velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir avec de l'éfavirenz n'est pas recommandée car elle peut diminuer les concentrations de velpatasvir et de voxilaprevir. Voir le résumé des caractéristiques de l'association velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir pour plus d'information.
Inhibiteur de la protéase : Elbasvir/ grazoprévir	↓elbasvir ↓grazoprévir ↔éfavirenz	L'administration concomitante de elbasvir/grazoprévir avec de l'éfavirenz est contre-indiquée car elle peut induire une perte de la réponse virologique à elbasvir/grazoprévir. Cette perte est due à une diminution significative des concentrations plasmatiques de elbasvir et de grazoprévir causée par l'induction du CYP3A4. Voir le résumé des caractéristiques de l'association elbasvir/grazoprévir pour plus d'information.

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance si disponibles ^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'Éfavirenz
Glecaprevir/pibrentasvir	↓glecaprevir ↓ pibrentasvir	L'administration concomitante de glecaprevir/pibrentasvir avec de l'Éfavirenz peut diminuer significativement les concentrations plasmatiques de glecaprevir et de pibrentasvir conduisant à une réduction de l'effet thérapeutique. La co-administration de glecaprevir/pibrentasvir et de l'Éfavirenz n'est pas recommandée. Voir le résumé des caractéristiques de l'association glecaprevir/pibrentasvir pour plus d'information.
Antibiotiques		
Azithromycine/ Efavirenz (600 mg en dose unique/400 mg une fois par jour)	Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces médicaments.
Clarithromycine/ Efavirenz (500 mg toutes les 12 h/400 mg une fois par jour)	Clarithromycine : ASC : ↓ 39% (↓ 30 à ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 à ↓ 35) métabolite 14-hydroxy de la clarithromycine : ASC : ↑ 34% (↑ 18 à ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 à ↑ 69) Efavirenz : ASC : ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 à ↑ 19) (induction du CYP3A4) Un rash s'est développé chez 46% des volontaires non infectés lors d'un traitement associant l'Éfavirenz à la clarithromycine.	La signification clinique de ces variations de concentrations plasmatiques de clarithromycine n'est pas connue. Un traitement alternatif à la clarithromycine (par exemple l'azithromycine) peut être envisagé. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'Éfavirenz.
Autres antibiotiques macrolides (i.e. érythromycine)/ Efavirenz	Interaction non étudiée.	Aucune donnée n'est disponible pour faire une recommandation posologique.
Antimycobactériens		
Rifabutine/ Efavirenz (300 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour)	Rifabutine : ASC : ↓ 38% (↓ 28 à ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 (↓ 15 à ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 à ↓ 56) Efavirenz : ASC : ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 à ↑ 1) (induction du CYP3A4)	La dose journalière de rifabutine doit être augmentée de 50% si elle est administrée en association avec l'Éfavirenz. Il faudra envisager de doubler la dose de rifabutine lorsqu'elle est administrée 2 ou 3 fois par semaine en association avec l'Éfavirenz. L'effet clinique de cet ajustement posologique n'a pas été suffisamment évalué. La tolérance individuelle et la réponse virologique doivent être prises en compte lors de l'ajustement posologique (voir rubrique 5.2).

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance si disponibles ^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'éfavirenz
Rifampicine/ Efavirenz (600 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour)	Efavirenz : ASC : ↓ 26% (↓ 15 à ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 à ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 à ↓ 46) (induction du CYP3A4 et du CYP2B6)	En cas d'association avec la rifampicine chez les patients pesant 50 kg ou plus, une augmentation de la posologie journalière d'éfavirenz jusqu'à 800 mg peut induire une exposition comparable à une posologie journalière de 600 mg prise sans rifampicine. L'effet clinique de cet ajustement posologique n'a pas été évalué de façon adéquate. Pour l'adaptation posologique il faut prendre en compte la tolérance et la réponse virologique individuelles. (voir rubrique 5.2). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour la rifampicine, y compris à 600 mg.
Antifongiques		
Itraconazole/ Efavirenz (200 mg toutes les 12 h/600 mg une fois par jour)	Itraconazole : ASC : ↓ 39% (↓ 21% à ↓ 53%) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20% à ↓ 51%) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27% à ↓ 58%) (diminution des concentrations d'itraconazole : induction du CYP3A4) Hydroxy-itraconazole : ASC : ↓ 37% (↓ 14% à ↓ 55%) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12% à ↓ 52%) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18% à ↓ 60%) Efavirenz : Aucune modification pharmacocinétique cliniquement significative.	Aucune recommandation posologique d'itraconazole ne pouvant être faite, un autre traitement antifongique devra être envisagé.
Posaconazole/ Efavirenz --/400 mg une fois par jour	Posaconazole : ASC : ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (induction de l'UDP-G)	L'utilisation concomitante de posaconazole avec l'éfavirenz doit être évitée, à moins que le bénéfice soit supérieur au risque.

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance si disponibles ^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'Éfavirenz
<p>Voriconazole/ Efavirenz (200 mg deux fois par jour/400 mg une fois par jour)</p> <p>Voriconazole/ Efavirenz (400 mg deux fois par jour/300 mg une fois par jour)</p>	<p>Voriconazole : ASC : ↓ 77% C_{max} : ↓ 61%</p> <p>Efavirenz : ASC : ↑ 44% C_{max} : ↑ 38%</p> <p>Voriconazole : ASC : ↓ 7% (↓ 23 à ↑ 13) * C_{max} : ↑ 23% (↓ 1 à ↑ 53) *</p> <p>Efavirenz : ASC : ↑ 17% (↑ 6 à ↑ 29) ** C_{max} : ↔ **</p> <p>*comparé à 200 mg deux fois par jour seul ** comparé à 600 mg une fois par jour seul (inhibition compétitive du métabolisme oxydatif)</p>	<p>Lorsque l'Éfavirenz est co-administré avec le voriconazole, la dose d'entretien du voriconazole doit être augmentée à 400 mg deux fois par jour et celle de l'Éfavirenz doit être réduite de 50%, soit 300 mg une fois par jour. En cas d'arrêt du traitement par le voriconazole, la posologie initiale d'Éfavirenz doit être réintroduite.</p>
Fluconazole/ Efavirenz (200 mg une fois par jour/400 mg une fois par jour)	Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces médicaments.
Kétoconazole et autres antifongiques imidazolés	Interaction non étudiée.	Aucune donnée n'est disponible pour faire une recommandation posologique.
Antipaludéens		
<p>Artémether/luméfántrine/ Efavirenz (4 comprimés d'antipaludéen 20/120 mg deux fois par jour pendant 3 jours/Efavirenz 600 mg une fois par jour)</p>	<p>Artémether : ASC: ↓ 51% C_{max}: ↓ 21%</p> <p>Dihydroartémisinine : ASC: ↓ 46% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>Luméfántrine : ASC: ↓ 21% C_{max}: ↔</p> <p>Efavirenz : ASC: ↓ 17% C_{max}: ↔ (induction du CYP3A4)</p>	<p>Une diminution des concentrations d'artémether, de dihydroartémisinine ou de luméfántrine pouvant entraîner une diminution de l'efficacité antipaludique, une attention est recommandée quand l'Éfavirenz et les comprimés d'artémether/luméfántrine sont coadministrés.</p>
<p>Atovaquone et hydrochlorure de proguanil /Efavirenz (250 mg /100 mg en dose unique/600 mg une fois par jour)</p>	<p>Atovaquone: ASC: ↓ 75% (↓ 62 to ↓ 84) C_{max}: ↓ 44% (↓ 20 to ↓ 61)</p> <p>Proguanil: ASC: ↓ 43% (↓ 7 to ↓ 65) C_{max}: ↔</p>	<p>L'administration concomitante d'atovaquone/proguanil avec l'Éfavirenz doit être évitée.</p>

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance si disponibles ^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'éfavirenz
Antihelminthiques		
Praziquantel/éfavirenz (dose unique)	Praziquantel: ASC: ↓ 77%	L'utilisation concomitante d'éfavirenz est déconseillée en raison de la diminution significative des concentrations plasmatiques du praziquantel, avec risque d'échec thérapeutique par augmentation du métabolisme hépatique par l'éfavirenz. S'il est nécessaire d'associer ces médicaments, une augmentation de la dose de praziquantel pourra être envisagée.
ANTI-ACIDES		
Anti-acides à base d'hydroxyde d'aluminium, d'hydroxyde de magnésium ou de siméthicone/ Efavirenz (30 mL en dose unique/400 mg en dose unique) Famotidine/ Efavirenz (40 mg en dose unique/400 mg en dose unique)	L'absorption de l'éfavirenz n'a été affectée ni par les antiacides à base d'hydroxyde d'aluminium/de magnésium, ni par la famotidine.	La co-administration de l'éfavirenz avec les médicaments modifiant le pH gastrique ne devrait pas affecter l'absorption de l'éfavirenz.
ANXIOLYTIQUES		
Lorazepam/ Efavirenz (2 mg en dose unique/600 mg une fois par jour)	Lorazepam : ASC : ↑ 7% (↑ 1 à ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 à ↑ 32) Ces modifications n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces médicaments.
ANTICOAGULANTS		
Warfarine/ Efavirenz Acénocoumarol/Efavirenz	Interaction non étudiée. Les concentrations plasmatiques et les effets de la warfarine ou de l'acénocoumarol sont potentiellement augmentés ou diminués par l'éfavirenz.	Un ajustement posologique de la warfarine ou de l'acénocoumarol peut être nécessaire.

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance si disponibles ^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'éfavirenz
ANTICONVULSIVANTS		
Carbamazépine/ Efavirenz (400 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour)	<p>Carbamazépine : ASC : ↓ 27% (↓ 20 à ↓ 33) C_{max} : ↓ 20% (↓ 15 à ↓ 24) C_{min} : ↓ 35% (↓ 24 à ↓ 44)</p> <p>Efavirenz : ASC : ↓ 36% (↓ 32 à ↓ 40) C_{max} : ↓ 21% (↓ 15 à ↓ 26) C_{min} : ↓ 47% (↓ 41 à ↓ 53)</p> <p>(diminution des concentrations de carbamazépine : induction du CYP3A4 ; diminution des concentrations d'éfavirenz : induction du CYP3A4 et du CYP2B6).</p> <p>A l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe (ASC), la C_{max} et la C_{min} du métabolite époxyde actif de la carbamazépine sont demeurées inchangées. La co-administration de posologies plus élevées d'éfavirenz ou de carbamazépine n'a pas été étudiée.</p>	Aucune recommandation posologique ne peut être faite. Un autre traitement anticonvulsivant devrait être envisagé. Les concentrations plasmatiques de carbamazépine devront être surveillées régulièrement.
Phénytoïne, Phénobarbital, et autres anticonvulsivants qui sont des substrats des isoenzymes du CYP450	Interaction non étudiée. Il peut y avoir une réduction ou une augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne, de phénobarbital ou d'autres médicaments anticonvulsivants qui sont des substrats des isoenzymes du CYP450 lors de la co-administration avec l'éfavirenz.	Lorsque l'éfavirenz est co-administré avec un anticonvulsivant qui est un substrat des isoenzymes du CYP450, des contrôles réguliers des concentrations d'anticonvulsivants devront être effectués.
Acide valproïque/ Efavirenz (250 mg deux fois par jour/600 mg une fois par jour)	Aucune effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique d'éfavirenz. Des données limitées suggèrent qu'il n'y a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'acide valproïque.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'éfavirenz. Les patients doivent être suivis pour le contrôle des crises d'épilepsie.
Vigabatrine/ Efavirenz Gabapentine/ Efavirenz	Interaction non étudiée. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue puisque la vigabatrine et la gabapentine sont éliminées exclusivement sous forme inchangée par voie urinaire et ne devraient pas entrer en compétition avec les mêmes enzymes métaboliques et voies d'élimination que l'éfavirenz.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces médicaments.
ANTIDEPRESSEURS		
Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRSs)		
Sertraline/ Efavirenz (50 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour)	<p>Sertraline : ASC : ↓ 39% (↓ 27 à ↓ 50) C_{max} : ↓ 29% (↓ 15 à ↓ 40) C_{min} : ↓ 46% (↓ 31 à ↓ 58)</p> <p>Efavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 11% (↑ 6 à ↑ 16) C_{min} : ↔</p> <p>(induction du CYP3A4)</p>	L'augmentation de la dose de sertraline doit être guidée par la réponse clinique. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'éfavirenz.

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance si disponibles^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'Éfavirenz
Paroxétine/ Efavirenz (20 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour)	Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces médicaments.
Fluoxétine/ Efavirenz	Interaction non étudiée. Puisque la fluoxétine présente un profil métabolique similaire à la paroxétine, c'est à dire un effet inhibiteur puissant sur le CYP2D6, une absence d'interaction est également attendue pour la fluoxétine.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces médicaments.
NOREPINEPHRINE ET INHIBITEUR DE RECAPTURE DE LA DOPAMINE		
Bupropion/Efavirenz [150 mg en dose unique (libération prolongée)/600 mg une fois par jour]	Bupropion: ASC: ↓ 55% (↓ 48 to ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 to ↓ 47) Hydroxybupropion: ASC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 to ↑ 80) (induction du CYP2B6)	Les augmentations posologiques de bupropion doivent être guidées par la réponse clinique, mais la posologie maximale recommandée de bupropion ne doit pas être dépassée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'Éfavirenz.
ANTI-HISTAMINIQUES		
Cétirizine/ Efavirenz (10 mg en dose unique/600 mg une fois par jour)	Cétirizine : ASC : ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 à ↓ 30) Ces modifications ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Efavirenz : Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces médicaments.
AGENTS CARDIOVASCULAIRES		
Inhibiteurs calciques		
Diltiazem/ Efavirenz (240 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour)	Diltiazem : ASC : ↓ 69% (↓ 55 à ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 à ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 à ↓ 75) Désacetyl diltiazem : ASC : ↓ 75% (↓ 59 à ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 à ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 à ↓ 75) N-monodesméthyl diltiazem : ASC : ↓ 37% (↓ 17 à ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 à ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 à ↓ 52) Efavirenz : ASC : ↑ 11% (↑ 5 à ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 à ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 à ↑ 26) (induction du CYP3A4) L'augmentation des paramètres pharmacocinétiques de l'Éfavirenz n'est pas considérée comme cliniquement significative.	Un ajustement posologique du diltiazem doit être guidé par la réponse clinique (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du diltiazem). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'Éfavirenz.
Vérapamil, Félodipine, Nifédipine et Nicardipine	Interaction non étudiée. Quand l'Éfavirenz est co-administré avec un inhibiteur calcique qui est un substrat de	Un ajustement posologique des inhibiteurs calciques doit être guidé par la réponse clinique (se

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance si disponibles^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'éfavirenz
	l'enzyme CYP3A4, il existe un risque potentiel de réduction de la concentration plasmatique de l'inhibiteur calcique.	référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'inhibiteur calcique).
HYPOLIPEMIANTS		
Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase		
Atorvastatine/ Efavirenz (10 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour)	Atorvastatine : ASC : ↓ 43% (↓ 34 à ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 à ↓ 26) 2-hydroxy atorvastatine : ASC : ↓ 35% (↓ 13 à ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 à ↓ 23) 4-hydroxy atorvastatine : ASC : ↓ 4% (↓ 0 à ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 à ↓ 51) Totalité des inhibiteurs de l'HMG CoA-réductase sous forme active : ASC : ↓ 34% (↓ 21 à ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 à ↓ 26)	Les taux de cholestérol devront être surveillés régulièrement. Un ajustement posologique de l'atorvastatine peut être nécessaire (voir le Résumé des Caractéristiques de l'atorvastatine). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'éfavirenz.
Pravastatine/ Efavirenz (40 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour)	Pravastatine : ASC : ↓ 40% (↓ 26 à ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 à ↑ 12)	Les taux de cholestérol devront être surveillés régulièrement. Un ajustement posologique de la pravastatine peut être nécessaire (voir le Résumé des Caractéristiques de la pravastatine). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'éfavirenz.
Simvastatine/ Efavirenz (40 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour)	Simvastatine : ASC : ↓ 69% (↓ 62 à ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 à ↓ 79) Simvastatine sous forme acide : ASC : ↓ 58% (↓ 39 à ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 à ↓ 58) Totalité des inhibiteurs de l'HMG CoA-réductase sous forme active : ASC : ↓ 60% (↓ 52 à ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 à ↓ 78) (induction du CYP3A4) La co-administration de l'éfavirenz avec l'atorvastatine, la pravastatine ou la simvastatine n'a pas modifié l'ASC ou la C _{max} de l'éfavirenz.	Les taux de cholestérol devront être surveillés régulièrement. Un ajustement posologique de la simvastatine peut être nécessaire (voir le Résumé des Caractéristiques de la simvastatine). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'éfavirenz.
Rosuvastatine/ Efavirenz	Interaction non étudiée. La rosuvastatine est largement excrétée par les fèces; par conséquent, aucune interaction avec l'éfavirenz n'est attendue.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces médicaments.
CONTRACEPTIFS HORMONAUX		

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance si disponibles ^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'Éfavirenz
Oral : Ethinylestradiol + Norgestimate/ Éfavirenz (0,035 mg + 0,25 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour)	Ethinylestradiol : ASC : ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 to ↓ 25) Norelgestromine (métabolite actif) : ASC : ↓ 64% (↓ 62 to ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 to ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 to ↓ 85) Lévonorgestrel (métabolite actif) : ASC : ↓ 83% (↓ 79 to ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 to ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 to ↓ 90) (induction du métabolisme) Éfavirenz : aucune interaction cliniquement significative. La signification clinique de ces effets n'est pas connue.	Une méthode de contraception mécanique fiable doit être utilisée en plus des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.6).
Injection : Acétate de médroxyprogestérone / Éfavirenz (Dose unique de 150 mg d'ADMP par voie IM)	Lors d'une étude d'interaction médicamenteuse sur 3 mois, aucune différence significative des paramètres pharmacocinétiques de l'acétate de médroxyprogestérone n'a été observée entre les sujets recevant un traitement antirétroviral contenant de l'Éfavirenz et les sujets ne recevant pas de traitement antirétroviral. Des résultats comparables ont été observés par d'autres investigateurs, bien que les taux plasmatiques d'acétate de médroxyprogestérone étaient plus variables dans la deuxième étude. Dans les deux études, les taux plasmatiques de progestérone sont restés bas chez les sujets recevant l'Éfavirenz et l'acétate de médroxyprogestérone ce qui est compatible avec la suppression de l'ovulation.	Étant donné que les données disponibles sont limitées, une méthode de contraception mécanique fiable doit être utilisée en plus des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.6).
Implant : Étonogestrel/ Éfavirenz	Une diminution de l'exposition à l'étonogestrel est attendue (induction de CYP3A4). Il y a eu des notifications post-commercialisation occasionnelles d'échecs à la contraception chez les patientes traitées par l'étonogestrel et exposées à l'Éfavirenz.	Une méthode de contraception mécanique fiable doit être utilisée en plus des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.6).

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance si disponibles^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'Éfavirenz
<i>IMMUNOSUPPRESSEURS</i>		
Immunosuppresseurs métabolisés par le CYP3A4 (par exemple ciclosporine, tacrolimus, sirolimus)/ Efavirenz	Interaction non étudiée. La diminution de l'exposition à l'immunosuppresseur est possible (induction du CYP3A4). On ne s'attend pas à ce que les immunosuppresseurs aient un impact sur l'exposition à l'Éfavirenz.	Un ajustement posologique de l'immunosuppresseur peut être nécessaire. Il est recommandé de surveiller étroitement les concentrations de l'immunosuppresseur pendant au moins deux semaines, (jusqu'à ce que des concentrations stables soient atteintes) lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement avec l'Éfavirenz.
<i>ANALGÉSQUES NON OPIACÉS</i>		
Métamizole/Éfavirenz	La co-administration de l'Éfavirenz avec le métamizole, qui est un inducteur des enzymes métabolisantes, notamment le CYP2B6 et le CYP3A4, peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de l'Éfavirenz avec une diminution potentielle de l'efficacité clinique.	Par conséquent, la prudence est recommandée lorsque le métamizole et l'Éfavirenz sont administrés simultanément ; la réponse clinique et/ou les concentrations de médicament doivent être surveillées de façon appropriée.
<i>OPIACÉS</i>		
Méthadone/ Efavirenz (Dose d'entretien, 35-100 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour)	Méthadone : ASC : ↓ 52% (↓ 33% à ↓ 66%) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25% à ↓ 59%) (induction du CYP3A4) Dans une étude chez des toxicomanes infectés par le VIH, la co-administration d'Éfavirenz et de méthadone a montré une diminution des concentrations plasmatiques de méthadone et des symptômes de sevrage aux opiacés sont survenus. La dose de méthadone a été augmentée de 22% en moyenne pour atténuer les symptômes de sevrage.	L'administration concomitante avec l'Éfavirenz doit être évitée en raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc (voir rubrique 4.3).
Buprénorphine/naloxone/ Efavirenz	Buprénorphine : ASC : ↓ 50% Norbuprénorphine : ASC : ↓ 71% Efavirenz : Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative	En dépit de la diminution des concentrations de buprénorphine, aucun patient n'a présenté de syndrome de sevrage. Un ajustement posologique de la buprénorphine ou de l'Éfavirenz peut ne pas être nécessaire quand ils sont co-administrés

^a Intervalles de confiance à 90% sauf indication contraire.

^b Intervalles de confiance à 95%.

Autres interactions : L'Éfavirenz ne se lie pas aux récepteurs des cannabinoïdes. Des résultats faux-positifs pour le test des cannabinoïdes dans les urines ont été rapportés lors de certains dépistages chez les sujets infectés et non-infectés par le VIH et traités par l'Éfavirenz. Dans ces cas il est recommandé de procéder à des tests de confirmation utilisant une méthode plus spécifique telle la chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Voir ci-dessous et la rubrique 5.3. L'éfavirenz ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que le tableau clinique de la patiente ne nécessite un tel traitement. Les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse avant l'initiation de l'éfavirenz.

Contraception des hommes et des femmes

Une méthode de contraception mécanique doit toujours être utilisée en association avec d'autres méthodes contraceptives (par exemple contraceptif oral ou autre contraceptif hormonal, voir rubrique 4.5). En raison de la longue demi-vie de l'éfavirenz, il est recommandé d'utiliser des mesures contraceptives appropriées pendant 12 semaines après l'arrêt du traitement par l'éfavirenz.

Grossesse

Il y a eu 7 cas rétrospectifs en lien avec des anomalies du tube neural, dont des méningomyélocèles, tous chez des mères exposées à des associations comprenant de l'éfavirenz (à l'exclusion des comprimés de l'association médicamenteuse fixe contenant de l'éfavirenz) au premier trimestre. Deux cas supplémentaires (1 prospectif et 1 rétrospectif) en lien avec des anomalies du tube neural ont été rapportés avec l'association médicamenteuse fixe contenant de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil. Une relation de causalité de ces anomalies avec l'utilisation de l'éfavirenz n'a pas été établie, et le dénominateur n'est pas connu. Sachant que les anomalies du tube neural apparaissent dans les 4 premières semaines du développement fœtal (période de fermeture du tube neural), le risque potentiel concernerait les femmes exposées à l'éfavirenz pendant le premier trimestre de la grossesse.

En juillet 2013, le registre des grossesses sous antirétroviraux a répertorié des données prospectives de 904 grossesses exposées à des associations comprenant éfavirenz, au cours du premier trimestre de grossesse, aboutissant à 766 naissances. Une anomalie du tube neural a été rapportée chez un enfant, la fréquence et le type des autres malformations étaient comparables à ceux observés chez les enfants exposés à des associations ne comprenant pas d'éfavirenz, ainsi que comparables à ceux observés chez des témoins HIV négatifs. L'incidence des anomalies du tube neural dans la population générale se situe autour de 0,5-1 cas pour 1000 naissances.

Des malformations ont été observées chez les foetus de singes traités par l'éfavirenz (voir rubrique 5.3).

Allaitement

L'excrétion de l'éfavirenz dans le lait maternel humain a été démontrée. Les informations portant sur les effets de l'éfavirenz chez les nouveaux-nés et les nourrissons sont insuffisantes. Le risque chez le nourrisson ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par SUSTIVA. Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

Fertilité

L'effet de l'éfavirenz sur la fertilité des rats mâles ou femelles a été évalué seulement à des doses atteignant des expositions médicamenteuses systémiques équivalentes à ou en dessous de celles atteintes chez l'homme lors de l'administration de doses recommandées d'éfavirenz. Dans ces études, l'éfavirenz n'a pas affecté l'accouplement et la fécondité des rats mâles ou femelles (posologies jusqu'à 100 mg/kg/deux fois par jour) et n'a affecté ni le sperme des rats mâles traités (posologies jusqu'à 200 mg/deux fois par jour) ni leurs petits. Chez le rat, la capacité de reproduction des petits de mères traitées par éfavirenz n'a pas été affectée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'éfavirenz peut provoquer des sensations vertigineuses, des troubles de la concentration et/ou une somnolence. Il est conseillé aux patients d'éviter d'entreprendre des tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite ou l'utilisation de machines s'ils présentent ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

L'Éfavirenz a été étudié chez plus de 9 000 patients. Dans un sous-groupe de 1 008 patients adultes ayant reçu 600 mg d'Éfavirenz par jour en association avec des IP et/ou des INTI dans le cadre d'études cliniques contrôlées, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, et de sévérité au moins modérée, ont été les suivants chez au moins 5% des patients : éruptions cutanées (11,6%), sensations vertigineuses (8,5%), nausées (8,0%), céphalées (5,7%) et fatigue (5,5%). Les effets indésirables les plus notoires observés avec l'Éfavirenz sont les éruptions cutanées et les symptômes affectant le système nerveux. Les symptômes affectant le système nerveux débutent habituellement peu de temps après l'initiation du traitement et se résolvent généralement après les 2 à 4 premières semaines. Des réactions cutanées sévères tels le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythème multiforme, des effets indésirables psychiatriques dont la dépression sévère, la mort par suicide, un comportement similaire à une psychose et des convulsions ont été rapportés chez certains patients traités par Éfavirenz. L'administration de l'Éfavirenz avec de la nourriture peut augmenter l'exposition à l'Éfavirenz et peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables (voir rubrique 4.4).

Le profil de tolérance à long terme des traitements comprenant de l'Éfavirenz a été évalué lors d'un essai clinique contrôlé (Etude 006) dans lequel les patients recevaient Éfavirenz + zidovudine + lamivudine (n = 412, durée médiane : 180 semaines), Éfavirenz + indinavir (n = 415, durée médiane : 102 semaines), ou indinavir + zidovudine + lamivudine (n = 401, durée médiane : 76 semaines). Dans cette étude, l'analyse des données portant sur l'utilisation à long terme de l'Éfavirenz n'a pas révélé de nouveaux problèmes de tolérance.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables d'intensité modérée à sévère étant possiblement liés au traitement (d'après le jugement de l'investigateur) et rapportés au cours des essais cliniques évaluant une association antirétrovirale comprenant de l'Éfavirenz à la posologie recommandée (n = 1 008) sont listés ci-dessous. Les effets indésirables observés avec un traitement antirétroviral comportant de l'Éfavirenz après la mise sur le marché du médicament sont également listés en italique. La fréquence est définie en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); ou très rare ($< 1/10\ 000$).

Affections du système immunitaire	
peu fréquent	hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
fréquent	hypertriglycéridémie*
peu fréquent	hypercholestérolémie*
Affections psychiatriques	
fréquent	rêves anormaux, anxiété, dépression, insomnie*
peu fréquent	labilité émotionnelle, comportement agressif, confusion, euphorie, hallucination, réactions maniaques, réactions paranoïdes, <i>psychose</i> [†] , tentative de suicide, idée suicidaire, catatonie*
rare	<i>délire</i> [‡] , <i>névrose</i> [‡] , <i>suicide</i> ^{‡,*}
Affections du système nerveux	
fréquent	<i>troubles de la coordination et de l'équilibre d'origine cérébelleuse</i> [†] , troubles de la concentration (3,6 %), sensation vertigineuse (8,5 %), céphalée (5,7 %), somnolence (2,0 %)*
peu fréquent	agitation, amnésie, ataxie, coordination anormale, convulsions, troubles de la pensée*, <i>tremblement</i> [†]
Affections oculaires	
peu fréquent	vision floue
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
peu fréquent	<i>acouphènes</i> [†] , vertige
Affections vasculaires	

fréquent	<i>bouffées congestives</i> [‡]
Affections gastro-intestinales	
fréquent	douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements
peu fréquent	pancréatite
Affections hépatobiliaires	
fréquent	Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)*, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)*, augmentation de la gamma-glutamyltransférase (GGT)*
peu fréquent	hépatite aiguë
rare	<i>insuffisance hépatique</i> ^{‡,*}
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
très fréquent	éruptions cutanées (11,6 %)*
fréquent	prurit
peu fréquent	érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson*
rare	<i>dermatites photo allergiques</i> [‡]
Affections des organes de reproduction et du sein	
peu fréquent	gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
fréquent	fatigue

*, †, ‡ voir rubrique *Description de certains effets indésirables* pour plus de détails.

Description de certains effets indésirables

Informations relatives à la surveillance après commercialisation

[‡] Ces effets indésirables ont été identifiés au cours de la surveillance après mise sur le marché du médicament ; toutefois, les fréquences de survenue de ces effets indésirables ont été déterminées à partir des données de 16 essais cliniques (n=3 969).

[‡] Ces effets indésirables ont été identifiés au cours de la surveillance après mise sur le marché du médicament mais ils n'ont pas été notifiés en tant qu'effets liés au médicament chez les patients traités par éfavirenz et inclus dans l'un des 16 essais cliniques. La catégorie de fréquence "rare" a été définie selon les recommandations européennes sur le Résumé des Caractéristiques du Produit "*Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) (version 2 Sept 2009)*" sur la base d'une estimation de la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% pour 0 événement en prenant en compte le nombre de patients traités par l'éfavirenz au cours des essais cliniques (n=3 969).

Eruptions cutanées

Au cours des études cliniques, 26% des patients traités par 600 mg d'éfavirenz ont présenté des éruptions cutanées contre 17% des patients des groupes témoins. Chez 18% des patients traités par éfavirenz, les éruptions cutanées ont été considérées comme liées au traitement. Moins de 1% des patients traités par éfavirenz ont présenté des éruptions cutanées sévères et 1,7% des patients ont interrompu le traitement en raison de ces éruptions. L'incidence des érythèmes multiformes et du syndrome de Stevens-Johnson a été de 0,1% environ.

Les éruptions cutanées sont généralement de type maculo-papuleux bénin à modéré et apparaissent lors des deux premières semaines du traitement par l'éfavirenz. Chez la plupart des patients, ces éruptions disparaissent au bout d'un mois malgré la poursuite de l'éfavirenz. Il est possible de réadministrer l'éfavirenz après une interruption du traitement pour cause d'éruption cutanée. Dans ce cas, il est recommandé d'utiliser des antihistaminiques et/ou des corticostéroïdes appropriés.

Le nombre de patients ayant reçu de l'éfavirenz après avoir cessé d'utiliser d'autres antirétroviraux de la classe des INNTI est limité. Principalement basés sur les données de cohortes rétrospectives extraites de la littérature publiée, les taux rapportés d'éruption cutanée récurrente suite à un changement de traitement de la nevirapine par l'éfavirenz variaient de 13% à 18%, et sont comparables aux taux observés chez les patients traités par l'éfavirenz dans les essais cliniques (voir rubrique 4.4).

Troubles psychiatriques

Des effets indésirables graves de type psychiatrique ont été rapportés chez des patients traités par l'éfavirenz. Dans des études contrôlées, la fréquence des effets psychiatriques spécifiques graves sont détaillés ci-après :

	Traitement par éfavirenz (n=1 008)	Traitement contrôlé (n=635)
- dépression sévère	1,6%	0,6%
- idée suicidaire	0,6%	0,3%
- tentative de suicide non fatale	0,4%	0%
- comportement agressif	0,4%	0,3%
- réactions paranoïdes	0,4%	0,3%
- réactions maniaques	0,1%	0%

Les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques sont susceptibles de présenter un risque accru de survenue de ces effets indésirables de type psychiatrique avec une gamme de fréquence variant de 0,3% pour les réactions maniaques à 2,0% pour à la fois la dépression sévère et les idées suicidaires. Il a également été rapporté lors de la surveillance après la mise sur le marché du médicament des cas de décès par suicides, de délires, de comportements de type psychotique et de: catatonie.

Symptômes affectant le système nerveux

Dans les essais cliniques contrôlés, les effets indésirables fréquemment rapportés comprennent, entre autres : vertiges, insomnie, somnolence, troubles de la concentration et perturbation des rêves. Des symptômes affectant le système nerveux d'intensité modérée à sévère ont été observés chez 19% (dont 2% sévères) des patients recevant de l'éfavirenz contre 9% (dont 1% sévère) des patients recevant des traitements témoins. Au cours des études cliniques, 2% des patients traités par éfavirenz ont interrompu leur traitement du fait de tels symptômes.

Ces derniers apparaissent généralement durant les deux premiers jours du traitement et disparaissent souvent après 2 à 4 semaines. Au cours d'une étude chez des sujets non infectés par le VIH, le délai médian de survenue d'un symptôme affectant le système nerveux est d'une heure et sa durée médiane de 3 heures. Les symptômes neurologiques peuvent survenir plus fréquemment lorsque l'éfavirenz est pris en association avec de la nourriture, du fait d'une possible augmentation des concentrations plasmatiques d'éfavirenz (voir rubrique 5.2). La prise au coucher semble améliorer la tolérance de ces symptômes et peut être recommandée durant les premières semaines du traitement et chez les patients continuant à présenter ces symptômes (voir rubrique 4.2). Il n'a pas été démontré que la réduction ou le fractionnement des doses apportaient un bénéfice quelconque.

L'analyse des données à long terme a montré qu'au-delà de 24 semaines de traitement, les incidences d'apparition de symptômes affectant le système nerveux chez les patients traités par de l'éfavirenz étaient généralement semblables à ceux du bras contrôle.

Insuffisance hépatique

Quelques-unes des notifications d'insuffisance hépatique rapportées suite à la mise sur le marché du médicament, dont des cas chez des patients sans pathologie hépatique préexistante ou sans autre facteur de risque identifiable, ont été des hépatites fulminantes qui dans certains cas ont évolué vers une greffe ou un décès.

Syndrome de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Ostéonécrose

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Anomalies dans les tests biologiques

Enzymes hépatiques : des augmentations des ASAT et des ALAT au-delà de cinq fois la limite supérieure des valeurs normales ont été observées chez 3% des 1 008 patients traités par 600 mg d'éfavirenz (5 à 8% après traitement à long terme dans l'étude 006). Des augmentations similaires ont été observées chez les patients dans le bras contrôle (5% après traitement à long terme). Des augmentations de la GGT au-delà de cinq fois la limite supérieure des valeurs normales ont été observées chez 4% de l'ensemble des patients traités par 600 mg d'éfavirenz et chez 1,5 à 2% des patients dans le bras contrôle (7% des patients traités par éfavirenz et 3% des patients traités dans le bras contrôle après traitement à long terme). Chez les patients recevant de l'éfavirenz, les augmentations isolées de la gamma-glutamyl-transférase sont susceptibles de refléter une induction enzymatique. Selon les données à long terme de l'étude 006, 1% des patients dans chaque bras de l'étude ont interrompu leur traitement en raison de troubles hépatiques ou biliaires.

Amylase : lors d'études cliniques, dans un sous-groupe de 1 008 patients, des augmentations asymptomatiques des taux d'amylase sérique supérieures à une fois et demie la limite supérieure des valeurs normales ont été observées chez 10% des patients traités par l'éfavirenz et chez 6% des patients du groupe témoin. La signification clinique des augmentations asymptomatiques des taux d'amylase sérique est inconnue.

Paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Chez les enfants, les effets indésirables ont été généralement similaires à ceux des patients adultes. Des éruptions cutanées ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants (59 % des 182 (32 %) traités par l'éfavirenz) et étaient souvent plus sévères que chez les adultes (une éruption cutanée sévère a été rapportée chez 6 des 182 (3,3 %) des enfants). Un traitement prophylactique avec des antihistaminiques appropriés peut être préconisé avant le début du traitement par l'éfavirenz.

Autres populations particulières

Enzymes hépatiques chez des patients co-infectés par l'hépatite B ou C : d'après les données à long terme de l'étude 006, 137 patients dans les bras comprenant de l'éfavirenz (durée médiane de traitement : 68 semaines) et 84 patients dans le bras contrôle (durée médiane : 56 semaines) étaient positifs lors du dépistage de l'hépatite B (Antigène de surface positif) et/ou de l'hépatite C (Anticorps anti-hépatite C positif). Parmi les patients co-infectés dans l'étude 006, des augmentations des ASAT au-delà de cinq fois la limite supérieure des valeurs normales ont été observées respectivement chez 13% des patients traités par éfavirenz et chez 7% des patients dans le bras contrôle, et des augmentations des ALAT au-delà de cinq fois la limite supérieure des valeurs normales ont été observées respectivement chez 20% et 7% des patients. Parmi les patients co-infectés, 3% de ceux traités par éfavirenz et 2% de ceux du bras contrôle ont interrompu leur traitement en raison de pathologies hépatiques (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Certains patients ayant pris par mégarde 600 mg de SUSTIVA, deux fois par jour, ont signalé une intensification des symptômes affectant le système nerveux. Un patient a éprouvé des contractions musculaires involontaires.

Le traitement d'un surdosage par l'éfavirenz consiste à prendre des mesures d'assistance générale avec surveillance des signes vitaux et observation de l'état clinique du patient. L'administration de charbon activé est susceptible de faciliter l'élimination de la quantité d'éfavirenz non absorbée. L'éfavirenz n'a pas d'antidote

spécifique. L'éfavirenz étant fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'une dialyse entraîne une élimination significative du produit dans le sang.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse. Code ATC : J05AG03

Mécanisme d'action

L'éfavirenz est un INNTI du VIH-1. L'éfavirenz se lie directement à la transcriptase inverse du VIH-1 et n'inhibe pas de manière significative la transcriptase inverse du VIH-2, ni les ADN polymérase (α , β , γ ou δ).

Electrophysiologie cardiaque

L'effet de l'éfavirenz sur l'intervalle QTc a été évalué dans un essai croisé, en ouvert, contrôlé versus placebo avec une séquence unique fixe de 3 périodes avec 3 traitements portant sur 58 sujets sains présentant un polymorphisme pour le gène CYP2B6. Chez les patients dont le génotype était CYP2B6 *6/*6, la valeur moyenne du Cmax d'éfavirenz, après administration d'une dose journalière de 600 mg pendant 14 jours, était 2,25 fois plus élevée que celle observée chez les patients dont le génotype était CYP2B6 *1/*1. Une association entre la concentration de l'éfavirenz et l'allongement QTc a été observée. Sur la base de la relation entre concentration et allongement de l'intervalle QTc, la valeur moyenne de l'allongement de l'intervalle QTc et la valeur de la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 90% étaient de 8.7 ms et 11.3 ms chez les sujets dont le génotype était CYP2B6*6/*6 après administration d'une dose journalière de 600 mg pendant 14 jours (voir rubrique 4.5).

Activité antivirale

La concentration d'éfavirenz libre requise pour obtenir une inhibition de 90 à 95% des souches de type sauvage ou des isolats de laboratoire et cliniques résistant à la zidovudine varie, *in vitro*, entre 0,46 et 6,8 nM sur les lignées cellulaires lymphoblastiques, les cellules mononucléées circulantes et les cellules de la lignée macrophages/monocytes.

Résistance

Dans les cultures cellulaires, l'efficacité de l'éfavirenz sur les mutants comportant des substitutions d'acides aminés aux points 48, 108, 179, 181 ou 236 de la transcriptase inverse ou sur les mutants comportant des substitutions d'acides aminés dans le gène de la protéase est similaire à celle observée sur des souches de type sauvage. Les substitutions simples ayant engendré la plus grande résistance à l'éfavirenz dans les cultures cellulaires correspondent au changement de la leucine en isoleucine au niveau du codon 100 (L100I, résistance de 17 à 22 fois supérieure) et au changement de la lysine en asparagine au niveau du codon 103 (K103N, résistance de 18 à 33 fois supérieure). Une perte de sensibilité supérieure à 100 fois a été observée vis-à-vis des mutants du VIH exprimant la mutation K103N et comportant d'autres substitutions d'acides aminés dans la transcriptase inverse.

Au cours d'essais cliniques associant l'éfavirenz à l'indinavir ou à la zidovudine-lamivudine, la mutation la plus fréquente de la transcriptase inverse sur les isolats viraux de patients présentant une remontée significative de leur charge virale plasmatique est la mutation K103N. Cette mutation a été observée chez 90% des patients recevant de l'éfavirenz avec un échec virologique. Des substitutions de la transcriptase inverse au niveau des codons 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ou 225 ont également été observées, mais à des fréquences moindres, et elles ne se manifestaient souvent qu'en association avec la mutation K103N. Le schéma de résistance à l'éfavirenz dû à des substitutions d'acides aminés dans la transcriptase inverse est indépendant des autres traitements antiviraux associés à l'éfavirenz.

Résistance croisée

Dans les cultures cellulaires, les profils de résistance croisée de l'éfavirenz, de la névirapine et de la délavirdine ont montré que la substitution K103N confère une perte de sensibilité aux trois INNTI. Deux des trois isolats cliniques résistants à la délavirdine examinés présentaient une résistance croisée vis-à-vis de l'éfavirenz et

contenaient la mutation K103N. Un troisième isolat, qui comportait une substitution au niveau du codon 236 de la transcriptase inverse, n'a pas présenté de résistance croisée avec l'éfavirenz.

Des isolats viraux de cellules mononucléées circulantes ont été prélevés chez des patients participant à des études cliniques avec l'éfavirenz et présentant des signes d'échec thérapeutique au traitement (rebond de leur charge virale). La sensibilité de ces isolats aux INNTI a été évaluée. Treize isolats qui s'étaient antérieurement révélés résistants à l'éfavirenz se sont également montrés résistants à la névirapine et la délavirdine. Cinq de ces isolats résistants aux INNTI ont présenté la mutation K103N ou la substitution valine à isoleucine au codon 108 (V108I) de la transcriptase inverse. En échec du traitement par éfavirenz, trois des isolats testés sont restés sensibles à l'éfavirenz dans les cultures cellulaires et sont également restés sensibles à la névirapine et à la délavirdine.

La possibilité de résistance croisée entre l'éfavirenz et les IP est faible car ces molécules font appel à des cibles enzymatiques différentes. De même, la possibilité de résistance croisée entre l'éfavirenz et les INTI est faible en raison des différents sites de liaison utilisés sur la cible et des différents mécanismes d'action.

Efficacité clinique

L'éfavirenz n'a pas été étudié dans le cadre d'études cliniques contrôlées chez les patients à un stade avancé de la maladie, notamment chez les patients dont les taux en CD4 sont < 50 cellules/mm³, ni chez les patients ayant été antérieurement exposés aux IP ou aux INNTI. On possède une expérience clinique limitée des associations incluant la didanosine ou la zalcitabine dans le cadre d'essais contrôlés.

Lors de deux études contrôlées (006 et ACTG 364) menées pendant une période d'un an environ où l'éfavirenz était associé à des INTI et/ou à des IP, on a observé, chez les patients infectés par le VIH, une réduction de la charge virale au-dessous de la limite de détection et une augmentation des taux de lymphocytes CD4, tant chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral que chez les patients ayant déjà reçu des INTI. L'étude 020, qui a duré 24 semaines, a donné des résultats similaires chez les patients antérieurement traités par des INTI. Dans ces études, la posologie de l'éfavirenz a été de 600 mg en une prise quotidienne. La dose d'indinavir a été de 1 000 mg toutes les 8 heures en association à l'éfavirenz et de 800 mg toutes les 8 heures en l'absence d'un traitement associé par l'éfavirenz. La posologie du nelfinavir a été de 750 mg, trois fois par jour. Dans chacune des études suivantes, les INTI ont été administrés toutes les 12 heures à des doses standard.

L'étude 006 est une étude randomisée, ouverte, comparant les associations éfavirenz + zidovudine + lamivudine ou éfavirenz + indinavir à l'association indinavir + zidovudine + lamivudine chez 1 266 patients n'ayant jamais été traités par éfavirenz, lamivudine, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et antiprotéases. A la baseline, le taux moyen de CD4 était de 341 cellules/mm³ et le taux moyen d'ARN-VIH plasmatique était de 60 250 copies/mL. Les résultats d'efficacité de l'étude 006, sur un sous-groupe de 614 patients qui avaient été inclus dans l'étude depuis au moins 48 semaines, sont présentés dans le Tableau 3. Dans l'analyse des taux de réponse (Non Completer = Failure [NC = F]) : les patients pour lesquels on ne dispose pas de données au moment de l'analyse sont considérés comme des échecs, les patients étant sortis prématurément de l'étude pour une raison quelconque ou ayant manqué une mesure de leur ARN-VIH plasmatique, laquelle a été précédée ou suivie d'une mesure supérieure à la limite de détection, ont été considérés comme ayant un taux d'ARN-VIH supérieure à 50 ou à 400 copies/mL pour ce qui concerne les données manquantes.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité de l'étude 006

Traitements ^d	n	Taux de réponse (NC = F ^a) ARN-VIH plasmatique		Médiane des variations par rapport à la valeur de base des CD4 cellules/mm ³ (E.S.M. ^c)
		< 400 copies/mL (95% I.C. ^b)	< 50 copies/mL (95% I.C. ^b)	
		48 semaines	48 semaines	48 semaines
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12,3)

^a NC = F, patients n'ayant pas terminé l'étude = Echec.

^b I.C., intervalle de confiance.

^c E.S.M., erreur standard de la médiane.

^d EFV, éfavirenz; ZDV, zidovudine; 3TC, lamivudine; IDV, indinavir.

Les résultats à long terme de l'étude 006 à 168 semaines (160 patients recevant EFV+IDV, 196 patients recevant EFV+ZDV+3TC et 127 patients recevant IDV+ZDV+3TC ont respectivement terminé l'étude) suggèrent la durabilité de la réponse en terme de proportion de patients ayant un taux d'ARN-VIH plasmatique < 400 copies/mL, de proportion de patients ayant un taux d'ARN-VIH plasmatique < 50 copies/mL et en terme d'augmentation moyenne par rapport à la baseline du taux de CD4.

Les résultats d'efficacité des études ACTG 364 et 020 sont présentés dans le Tableau 4. L'étude ACTG 364 a inclus 196 patients qui ont été traités par des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et pas par des antiprotéases ou des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. L'étude 020 a inclus 327 patients qui ont été traités par des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et pas par des antiprotéases ou des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Les médecins étaient autorisés à changer les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse de leurs patients au moment de l'inclusion dans l'étude. Les taux de réponses ont été plus élevés chez les patients chez lesquels les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ont été modifiés.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité des études ACTG 364 et 020

Numéro de l'étude/ Traitements ^b	n	Taux de réponse (NC = F ^a) ARN-VIH plasmatique				Médiane des variations par rapport à la valeur de base des CD4	
		%	(95% I.C. ^c)	%	(95% I.C. ^c)	cellules/m ³	(E.S.M. ^d)
Etude ACTG 364		< 500 copies/mL		< 50 copies/mL			
48 semaines							
EFV + NFV + INTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + INTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + INTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Etude 020		< 400 copies/mL		< 50 copies/mL			
24 semaines							
EFV + IDV + INTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + INTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^a NC = F, patients n'ayant pas terminé l'étude = Echec.

^b EFV, éfavirenz; ZDV, zidovudine; 3TC, lamivudine; IDV, indinavir; INTI, inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse; NFV, nelfinavir.

^c I.C., Intervalle de Confiance.

^d E.S.M., Erreur standard de la médiane.

---, non effectué

Population pédiatrique

L'étude AI266922 est une étude en ouvert évaluant la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'activité antivirale de SUSTIVA en association avec la didanosine et l'emtricitabine chez des patients pédiatriques naïfs ou prétraités par un médicament antirétroviral. Trente-sept patients pédiatriques âgés de 3 mois à 6 ans (médiane 0,7 ans) ont été traités avec SUSTIVA. A l'initiation du traitement, le taux médian d'ARN VIH-1 plasmatique était de 5,88 log₁₀ copies/mL, le taux médian de lymphocytes CD4 était de 1144 cellules/mm³ et le pourcentage médian de CD4 était de 25 %. La durée médiane de traitement de l'étude était de 132 semaines ; 27 % des patients ont arrêté le traitement avant 48 semaines. En analyse en ITT, les pourcentages de patients avec un taux d'ARN VIH < 400 copies/mL et < 50 copies/mL à 48 semaines étaient respectivement de 57 % (21/37) et de 46 % (17/37). L'augmentation médiane des lymphocytes CD4 entre l'initiation du traitement et la semaine 48 a été de 215 cellules/mm³ et l'augmentation médiane du pourcentage de lymphocytes CD4 a été de 6 %.

L'étude PACTG 1021 est une étude en ouvert évaluant la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'activité antivirale de SUSTIVA en association avec la didanosine et l'emtricitabine chez des patients pédiatriques naïfs de traitement antirétroviral. Quarante-trois patients âgés de 3 mois à 21 ans (médiane : 9,6 ans) étaient traités avec SUSTIVA. A l'initiation du traitement, le taux médian d'ARN VIH-1 plasmatique était de 4,8 log₁₀ copies/mL, le taux médian de lymphocytes CD4 était de 367 cellules/mm³ et le pourcentage médian de CD4 était de 18 %. La durée médiane de traitement de l'étude était de 181 semaines ; 16 % des patients ont

arrêté le traitement avant 48 semaines. En analyse en ITT, les pourcentages de patients avec un taux d'ARN VIH < 400 copies/mL et <50 copies/mL à 48 semaines étaient respectivement de 77 % (33/43) et de 70 % (30/43). L'augmentation médiane des lymphocytes CD4 entre l'initiation du traitement et la semaine 48 a été de 238 cellules/mm³ et l'augmentation médiane du pourcentage de CD4 a été de 13 %.

L'étude PACTG 382 est une étude en ouvert évaluant la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'activité antivirale de SUSTIVA en association avec le nelfinavir et un INTI chez des patients pédiatriques naïfs de traitement antirétroviraux et chez des patients pédiatriques prétraités par un INTI. Cent-deux patients pédiatriques âgés de 3 mois à 16 ans (médiane : 5,7 ans) ont été traités avec SUSTIVA. Quatre-vingt-sept pourcent des patients avaient reçu un traitement antirétroviral antérieur. A l'initiation du traitement, le taux médian d'ARN VIH-1 plasmatique était de 4,57 log₁₀ copies/mL, le taux médian de lymphocytes CD4 était de 755 cellules/mm³ et le pourcentage médian de CD4 était de 30%. La durée médiane de traitement de l'étude était de 118 semaines ; 25 % des patients ont arrêté le traitement avant 48 semaines. En analyse en ITT, les pourcentages de patients avec un taux d'ARN VIH < 400 copies/mL et <50 copies/mL à 48 semaines étaient respectivement de 57% (58/102) et de 43% (44/102). L'augmentation médiane des lymphocytes CD4 entre l'initiation du traitement et la semaine 48 a été de 128 cellules/mm³ et l'augmentation médiane du pourcentage de CD4 a été de 5%.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Cinq heures après l'ingestion d'une dose orale unique comprise entre 100 et 1 600 mg d'éfavirenz, les concentrations plasmatiques maximales obtenues par les sujets non infectés sont comprises entre 1,6 et 9,1 µM. L'augmentation des doses donne lieu à une élévation de la C_{max} et de l'aire sous la courbe pour les doses allant jusqu'à 1 600 mg. Cependant, l'élévation de ces paramètres n'est pas tout à fait proportionnelle, ce qui suggère que l'absorption est moindre avec des doses élevées. Le délai nécessaire pour obtenir des concentrations plasmatiques maximales (de 3 à 5 heures) reste inchangé après des doses multiples et les concentrations plasmatiques atteignent l'état d'équilibre au bout de 6 à 7 jours.

Chez les patients infectés par le VIH, les valeurs moyennes à l'état d'équilibre de la C_{max}, de la C_{min} et de l'aire sous la courbe sont linéaires aux doses quotidiennes de 200, 400 et 600 mg. Chez 35 patients recevant 600 mg d'éfavirenz en prise quotidienne unique, la valeur de la C_{max} à l'état d'équilibre était de 12,9 ± 3,7 µM (29%) [moyenne ± écart-type (% coefficient de variation)] tandis que la valeur de la C_{min} à l'état d'équilibre était de 5,6 ± 3,2 µM (57%). Quant à l'aire sous la courbe, elle atteint 184 ± 73 µM·h (40%).

Effet de la nourriture

La biodisponibilité d'une dose unique de 600 mg d'éfavirenz en gélules chez les volontaires non infectés a augmenté de 22% et 17%, respectivement, après un repas riche en graisses ou un repas normal, par rapport à la biodisponibilité d'une dose de 600 mg administrée à jeun (voir rubrique 4.4).

Biodisponibilité du contenu des gélules mélangé aux aliments

Chez l'adulte sain, l'ASC de l'éfavirenz lorsqu'il est administré sous la forme du contenu de 3 gélules dosées à 200 mg mélangé avec 2 cuillères à café de certains aliments (compote de pomme, gelée de raisin, yaourt ou lait maternisé) a rempli le critère de bioéquivalence pour l'ASC de la forme gélule intacte administrée à jeun.

Distribution

L'éfavirenz est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines (de 99,5 à 99,75% environ), et surtout à l'albumine. Chez les patients infectés par le VIH-1 (n = 9) ayant reçu de 200 à 600 mg d'éfavirenz par jour pendant au moins un mois, les concentrations dans le liquide céphalorachidien sont comprises entre 0,26 et 1,19% (moyenne de 0,69%) de la concentration plasmatique correspondante. Cette proportion est environ trois fois supérieure à la fraction plasmatique (libre) non liée aux protéines de l'éfavirenz.

Biotransformation

Des études chez l'homme et des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont montré que l'éfavirenz était principalement métabolisé par le cytochrome P450 en métabolites hydroxylés avec glucuronoconjugaison ultérieure de ces métabolites. Ces métabolites sont inactifs contre le VIH-1. Les études *in vitro* suggèrent que le CYP3A4 et le CYP2B6 sont les principales isoenzymes responsables du métabolisme de l'éfavirenz et que ce dernier inhibe les isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 du cytochrome P450. Dans des études *in*

in vitro, l'éfavirenz n'a pas inhibé l'isoenzyme CYP2E1 et a inhibé les isoenzymes CYP2D6 et CYP1A2 à des concentrations bien supérieures à celles obtenues cliniquement.

La concentration plasmatique d'éfavirenz peut être augmentée chez les patients homozygotes G516T, variante génétique de l'isoenzyme CYP2B6. Les conséquences cliniques d'une telle association ne sont pas connues ; cependant, la probabilité d'une fréquence et sévérité accrue des effets indésirables liés à l'éfavirenz ne peut être exclue.

Il a été montré que l'éfavirenz induit le CYP3A4 et CYP2B6, ce qui signifie qu'il induit son propre métabolisme, ce qui peut être cliniquement significatif chez certains patients. Chez les volontaires non infectés, l'administration répétée de 200 à 400 mg par jour, pendant 10 jours, s'est traduite par une accumulation inférieure à celle prévue (de 22 à 42% inférieure) et des demi-vies d'élimination plus courtes comparées à l'administration d'une dose unique (voir ci-dessous). Il a été montré que l'éfavirenz induit également l'UGT1A1. Les concentrations du raltegravir (un substrat de l'UGT1A1) sont diminuées en présence d'éfavirenz (voir rubrique 4.5, table 2). Bien que les données *in vitro* suggèrent que l'éfavirenz inhibe le CYP2C9 et CYP2C19, il existe des rapports contradictoires à la fois d'augmentation et de diminution des concentrations des substrats de ces enzymes en cas de co-administration avec l'éfavirenz *in vivo*. L'effet final de la co-administration n'est pas clair.

Elimination

Après administration unique, l'éfavirenz possède une demi-vie d'élimination relativement longue, d'au moins 52 heures, tandis que la demi-vie d'élimination est comprise entre 40 et 55 heures après administration répétée. Environ 14 à 34% d'une dose d'éfavirenz radiomarquée sont retrouvés dans les urines et moins de 1% de la dose d'éfavirenz est excrété sous forme inchangée dans les urines.

Insuffisance hépatique

Dans une étude de dose unique, la demi-vie était deux fois plus importante chez le seul patient présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh, Classe C), ce qui suggère la possibilité d'une accumulation bien supérieure. Une étude à dose multiple n'a démontré aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh, Classe A) comparée aux contrôles. Les données étaient insuffisantes pour déterminer si une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh, Stade B ou C) avaient un effet sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz.

Sexe, population et âge

Bien que des données limitées suggèrent que les femmes de même que les patients d'origine asiatique et des îles pacifiques soient susceptibles d'avoir des taux d'éfavirenz supérieurs, ces derniers ne semblent pas présenter une tolérance moindre à l'éfavirenz. Les personnes âgées n'ont pas fait l'objet d'études pharmacocinétiques.

Population pédiatrique

Les paramètres pharmacocinétiques de l'éfavirenz à l'état d'équilibre chez les patients pédiatriques ont été estimés par un modèle pharmacocinétique de population et sont résumés dans le tableau 5 en fonction du poids corporel correspondant aux doses recommandées.

Tableau 5 : Estimation des paramètres pharmacocinétiques d'éfavirenz à l'état d'équilibre (gélule entière ou contenu de la gélule) chez les patients pédiatriques infectés par le VIH

Poids corporel	Dose	ASC ₍₀₋₂₄₎ μM·h moyenne	C _{max} μg/mL moyenne	C _{min} μg/mL moyenne
3,5-5 kg	100 mg	220,52	5,81	2,43
5-7,5 kg	150 mg	262,62	7,07	2,71
7,5-10 kg	200 mg	284,28	7,75	2,87
10-15 kg	200 mg	238,14	6,54	2,32
15-20 kg	250 mg	233,98	6,47	2,3
20-25 kg	300 mg	257,56	7,04	2,55
25-32,5 kg	350 mg	262,37	7,12	2,68
32,5-40 kg	400 mg	259,79	6,96	2,69
>40 kg	600 mg	254,78	6,57	2,82

5.3 Données de sécurité précliniques

L'éfavirenz ne s'est pas avéré mutagène, ni clastogène dans les études conventionnelles de génotoxicité.

Chez les rats, l'éfavirenz a induit des résorptions fœtales. Des malformations ont été observées chez 3 des 20 fœtus/nouveau-nés de femelles cynomolgus traitées par éfavirenz ayant reçu des doses entraînant des concentrations plasmatiques en éfavirenz similaires à celles observées chez l'homme. Une anencéphalie et une anophtalmie unilatérale avec hypertrophie secondaire de la langue ont été observées chez un fœtus et une microphthalmie a été décelée chez un deuxième fœtus tandis qu'un troisième a présenté une division palatine. Aucune malformation n'a été observée chez les foetus de rates et de lapines traitées par l'éfavirenz.

Une hyperplasie biliaire a été observée chez des singes cynomolgus ayant reçu, sur des périodes supérieures ou égales à un an, une dose d'éfavirenz correspondant à des valeurs moyennes d'aire sous la courbe environ 2 fois supérieures à celles observées chez l'homme ayant reçu la dose recommandée. L'hyperplasie biliaire a régressé à l'arrêt du traitement. Une fibrose biliaire a été observée chez les rats. Des convulsions de courte durée ont été observées chez des singes recevant de l'éfavirenz sur des périodes supérieures ou égales à un an, à des doses correspondant à des valeurs plasmatiques d'aire sous la courbe 4 à 13 fois supérieures à celles observées chez l'homme ayant reçu la dose recommandée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Les études de carcinogénicité ont montré une augmentation de la fréquence de tumeurs hépatiques et pulmonaires chez les souris femelles, mais pas chez les souris mâles. Le mécanisme de développement des tumeurs et la pertinence clinique chez l'homme ne sont pas connus.

Les études de carcinogénicité chez les souris mâles, les rats mâles et femelles se sont révélées négatives. Bien que le potentiel carcinogène chez l'homme ne soit pas connu, ces données suggèrent que le bénéfice clinique attendu soit supérieur au risque carcinogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

SUSTIVA 50 mg, gélules
Corps de la gélule
Laurylsulfate de sodium
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Carboxyméthylamidon sodique.

Enveloppe de la gélule
Gélatine
Laurylsulfate de sodium
Oxyde de fer jaune (E172)
Dioxyde de titane (E171)
Dioxyde de silicium (E551)

Encres d'impression
Acide carminique de cochenille (E120)
Carmin d'indigo (E132)
Dioxyde de titane (E171)

SUSTIVA 100 mg, gélules
Corps de la gélule : Laurylsulfate de sodium, Lactose monohydraté, Stéarate de magnésium,
Carboxyméthylamidon sodique

Enveloppe de la gélule : Gélatine, Laurylsulfate de sodium, Dioxyde de titane (E171), Dioxyde de silicium (E551)

Encres d'impression : Acide carminique de cochenille (E120), Carmin d'indigo (E132), Dioxyde de titane (E171)

SUSTIVA 200 mg, gélules

Corps de la gélule : Laurylsulfate de sodium, Lactose monohydraté, Stéarate de magnésium
Carboxyméthylamidon sodique.

Enveloppe de la gélule : Gélatine, Laurylsulfate de sodium, Oxyde de fer jaune (E172), Dioxyde de silicium (E551)

Encres d'impression : Acide carminique de cochenille (E120), Carmin d'indigo (E132), Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

SUSTIVA 50 mg, gélules
SUSTIVA 100 mg, gélules
3 ans.

SUSTIVA 200 mg, gélules
Flacons: 3 ans
Plaquettes thermoformées: 2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

SUSTIVA 50 mg, gélules
Flacons en polyéthylène haute densité munis de bouchon en plastique avec fermeture de sécurité enfant. Chaque emballage contient 1 flacon de 30 gélules.

SUSTIVA 100 mg, gélules
Flacons en polyéthylène haute densité munis de bouchon en plastique avec fermeture de sécurité enfant. Chaque emballage contient 1 flacon de 30 gélules.

SUSTIVA 200 mg, gélules
Flacons en polyéthylène haute densité munis de bouchon en plastique avec fermeture de sécurité enfant. Chaque emballage contient 1 flacon de 90 gélules.
Présentations de 42 x 1 gélules en plaquettes thermoformées d'aluminium/PVC pour délivrance à l'unité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières pour l'utilisation et la manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Utilisation dans la population pédiatrique

Chez les patients âgés d'au moins 3 mois et pesant au moins 3,5 kg qui ne peuvent pas avaler les gélules, le contenu de la gélule peut être administré avec une faible quantité de nourriture (1-2 cuillères à café) en utilisant la méthode de mélange du contenu de la gélule. Les patients et les personnes administrant le médicament doivent ouvrir soigneusement les gélules afin d'éviter que le contenu de la gélule ne se renverse ou ne se disperse dans l'air. Il est recommandé de tenir la gélule avec la coiffe vers le haut, d'enlever la coiffe du corps de la gélule et de mélanger le contenu de la gélule avec de la nourriture dans un petit récipient. Le mélange doit être administré dès que possible, mais pas plus de 30 minutes après avoir effectué le mélange. Après administration du mélange éfavirenz-nourriture, une petite quantité supplémentaire de nourriture (environ 2 cuillères à café) doit être ajoutée dans le récipient vide utilisé pour le mélange, et mélangée afin de récupérer tout résidu de médicament, puis administrée au patient. Aucune nourriture supplémentaire ne doit être consommée pendant au moins 2 heures après l'administration de l'éfavirenz.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/110/001-004

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28 mai 1999
Date du dernier renouvellement : 23 April 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des formations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du médicament: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SUSTIVA 600 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 600 mg d'éfavirenz.

Excipient à effet notable: chaque comprimé pelliculé contient 249,6 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

dorés, oblongs, avec l'inscription "SUSTIVA" sur les deux faces.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

SUSTIVA est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le virus-1 de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 3 mois et plus et pesant au moins 3,5 kg.

SUSTIVA n'a pas été suffisamment étudié chez les patients à un stade avancé de la maladie VIH, notamment chez les patients dont les taux de CD4 sont < 50 cellules/mm³ ou dont les traitements antérieurs à base d'inhibiteurs de protéases (IP) ont échoué. Bien qu'aucune résistance croisée entre l'éfavirenz et les IP n'ait été documentée, on ne dispose pas actuellement de données suffisantes sur l'efficacité des associations thérapeutiques comportant un IP utilisé après l'échec des traitements incluant SUSTIVA.

Pour obtenir un résumé des informations cliniques et pharmacodynamiques, voir rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin spécialiste dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

L'éfavirenz doit être pris en association avec d'autres médicaments antirétroviraux (voir rubrique 4.5).

Afin d'améliorer la tolérance des effets indésirables affectant le système nerveux, il est recommandé de prendre le médicament au coucher (voir rubrique 4.8).

Adultes et adolescents de plus de 40 kg

La posologie recommandée d'éfavirenz associé à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) avec ou sans IP (voir rubrique 4.5), est de 600 mg par voie orale en une seule prise quotidienne.

Les comprimés pelliculés d'éfavirenz ne conviennent pas aux enfants pesant moins de 40 kg. L'éfavirenz est disponible pour ces patients sous forme de gélules.

Ajustement posologique

Si l'éfavirenz est co-administré avec le voriconazole, la dose d'entretien du voriconazole doit être augmentée à 400 mg toutes les 12 heures et la dose d'éfavirenz doit être réduite de 50%, soit 300 mg une fois par jour. En cas d'arrêt du traitement avec le voriconazole, la dose initiale d'éfavirenz doit être restaurée (voir rubrique 4.5).

Si l'éfavirenz est co-administré avec la rifampicine aux patients pesant 50 kg ou plus, une augmentation de la dose d'éfavirenz à 800 mg/jour peut être envisagée (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'éfavirenz n'a pas été étudiée chez les patients insuffisants rénaux. Cependant, comme moins de 1% de la dose d'éfavirenz est excrété sous forme inchangée dans les urines, l'insuffisance rénale ne devrait avoir qu'un impact minimal sur l'élimination de l'éfavirenz (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Les patients présentant une pathologie hépatique légère peuvent être traités à la posologie habituellement recommandée d'éfavirenz. On devra suivre avec attention les effets indésirables dose-dépendants de ces patients, notamment ceux affectant le système nerveux (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'éfavirenz n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de moins de 3 mois, ni chez ceux pesant moins de 3,5 kg. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Il est recommandé de prendre l'éfavirenz à jeun. Une augmentation des concentrations d'éfavirenz observée suite à l'administration de l'éfavirenz avec de la nourriture peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables (voir rubriques 4.4 et 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh, Classe C) (voir rubrique 5.2).

Co-administration avec la terfénadine, l'astémizole, le cisapride, le midazolam, le triazolam, le pimozide, le bupropion, ou les alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple, l'ergotamine, la dihydroergotamine, l'ergonovine et la méthylergonovine) en raison de la fixation compétitive de l'éfavirenz sur le CYP3A4, l'éfavirenz étant susceptible d'inhiber leur métabolisme et d'engendrer des effets indésirables potentiellement dangereux, voire mortels [par exemple : troubles du rythme, sédation prolongée ou détresse respiratoire] (voir rubrique 4.5).

Co-administration avec l'elbasvir et le grazoprévir en raison du risque potentiel de diminution significative des concentrations plasmatiques d'elbasvir et de grazoprévir (voir rubrique 4.5).

Préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*hypericum perforatum*) en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de la réduction de l'efficacité clinique de l'éfavirenz (voir rubrique 4.5).

Patients avec :

- des antécédents familiaux de mort subite ou d'allongement congénital de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme, ou toute autre situation clinique connue pour allonger l'intervalle QTc ;
- des antécédents d'arythmies cardiaques ou avec une bradycardie significative sur le plan clinique, ou avec une insuffisance cardiaque congestive accompagnée d'une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche ;
- de fortes perturbations de l'équilibre électrolytique, telles que hypokaliémie ou hypomagnésémie.

Patients prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (pro-arythmiques). Ces médicaments comprennent :

- des anti-arythmiques de classes IA et III ;
- des neuroleptiques, des antidépresseurs ;
- certains antibiotiques dont des antibiotiques des classes suivantes : macrolides, fluoroquinolones, antifongiques imidazolés et triazolés ;
- certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole) ;
- le cisapride ;
- la flécaïnide ;

- certains antipaludéens ;
- la méthadone.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'éfavirenz ne doit pas être utilisé en monothérapie dans le traitement de l'infection à VIH, ni ajouté seul à un traitement ayant échoué. Des souches virales résistantes apparaissent rapidement lorsque l'éfavirenz est administré en monothérapie. Le choix du/des nouveau(x) agent(s) antirétroviral/ antirétroviraux à utiliser en association avec l'éfavirenz doit tenir compte des possibilités de résistance croisée (voir rubrique 5.1).

La co-administration d'éfavirenz avec l'association médicamenteuse fixe contenant de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir disoproxil, n'est pas recommandée, à moins d'être justifiée par un ajustement posologique (par exemple avec la rifampicine).

La co-administration de l'association sofosbuvir/velpatasvir avec l'éfavirenz n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

La co-administration de l'association velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir avec l'éfavirenz n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

La co-administration de l'association glecaprevir/pibrentasvir avec l'éfavirenz peut diminuer significativement les concentrations plasmatiques du glecaprevir et du pibrentasvir, pouvant conduire à une réduction de l'effet thérapeutique. La co-administration de l'association glecaprevir/pibrentasvir avec l'éfavirenz n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante d'extraits de *Ginkgo biloba* n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Lorsque des médicaments sont prescrits en association avec l'éfavirenz, les médecins doivent consulter les résumés des caractéristiques des produits concernés.

Dans une association thérapeutique, si un des médicaments antirétroviraux cesse d'être administré en raison d'une suspicion d'intolérance, il convient d'envisager sérieusement l'interruption simultanée de tous les autres antirétroviraux pris par le patient. Les médicaments antirétroviraux doivent être repris en même temps lorsque les problèmes d'intolérance ont été résolus. Une monothérapie intermittente, ainsi que la réintroduction séquentielle des agents antirétroviraux, ne sont pas recommandées car elles augmentent les risques de sélection d'un virus résistant.

Eruptions cutanées

Au cours des études cliniques avec l'éfavirenz, des éruptions cutanées bénignes à modérées ont été signalées, cédant généralement avec la poursuite du traitement. L'usage d'antihistaminiques et/ou de corticostéroïdes appropriés est susceptible d'améliorer la tolérance et d'accélérer la guérison de ces manifestations. Des éruptions cutanées sévères accompagnées de phlyctènes, de desquamation ou d'ulcérations ont été signalées chez moins de 1% des patients traités par l'éfavirenz. L'incidence des érythèmes polymorphes ou du syndrome de Stevens-Johnson a été de 0,1% environ. Le traitement par l'éfavirenz doit être interrompu chez les patients présentant une éruption cutanée sévère accompagnée de phlyctènes, de desquamation, de lésions muqueuses ou de fièvre. En cas d'interruption du traitement par l'éfavirenz, il conviendra d'interrompre tous les autres antirétroviraux afin de prévenir l'apparition de souches virales résistantes (voir rubrique 4.8).

L'expérience chez les patients sous éfavirenz qui ont arrêté d'autres agents antirétroviraux de la classe des INNTI est limitée (voir rubrique 4.8). L'éfavirenz n'est pas recommandé chez les patients ayant eu une réaction cutanée mettant en cause le pronostic vital (par exemple, syndrome de Stevens-Johnson) pendant leur traitement par un autre INNTI.

Troubles psychiatriques

Des effets indésirables de type psychiatrique ont été rapportés chez des patients traités par l'éfavirenz. Les patients présentant des antécédents de troubles psychiatriques sont susceptibles de présenter un risque accru d'effets indésirables graves de type psychiatrique. En particulier, une dépression sévère était plus fréquente chez ceux présentant des antécédents dépressifs. Des cas de dépressions sévères, suicides, délires, comportements de type psychotique et de catatonie ont également été rapportés. Les patients doivent être informés que s'ils éprouvent des symptômes tels que dépression sévère, psychose ou idées suicidaires, ils doivent contacter leur médecin immédiatement afin d'évaluer la possibilité que ces symptômes puissent être liés à la prise de l'éfavirenz, et dans ce cas, de déterminer si les risques d'une poursuite du traitement ne l'emportent pas sur les bénéfices escomptés (voir rubrique 4.8).

Symptômes affectant le système nerveux

Des symptômes incluant, entre autres, sensations vertigineuses, insomnie, somnolence, troubles de la concentration et perturbation des rêves sont des effets indésirables fréquemment rapportés par les patients recevant 600 mg par jour d'éfavirenz au cours d'études cliniques (voir rubrique 4.8). Les symptômes affectant le système nerveux apparaissent généralement durant les deux premiers jours de traitement et disparaissent souvent après 2 à 4 semaines. Les patients doivent être informés qu'en cas de survenue de ces symptômes fréquents, ceux-ci sont de nature à s'améliorer avec la poursuite du traitement et ne préjugent pas de la survenue ultérieure de troubles psychiatriques plus rares.

Epilepsie

Des cas de convulsions ont été observés chez des patients adultes et pédiatriques recevant de l'éfavirenz, généralement chez des patients ayant des antécédents d'épilepsie. Les patients recevant de manière concomitante des médicaments anticonvulsivants principalement métabolisés par le foie, tels que la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital, peuvent nécessiter un contrôle régulier de leurs taux plasmatiques. Dans une étude d'interaction, les concentrations plasmatiques de carbamazépine ont diminué lors de sa co-administration avec l'éfavirenz (voir rubrique 4.5). Des précautions doivent être prises chez tout patient ayant des antécédents d'épilepsie.

Evènements hépatiques

Quelques-uns des cas d'insuffisance hépatique rapportés suite à la mise sur le marché du médicament sont survenus chez des patients sans pathologie hépatique préexistante ou sans autre facteur de risque identifiable (voir rubrique 4.8). Une surveillance des enzymes hépatiques doit être envisagée chez les patients sans dysfonctionnement hépatique préexistant ou d'autres facteurs de risque.

Allongement de l'intervalle QTc

Un allongement de l'intervalle QTc a été observé avec l'utilisation de l'éfavirenz (voir rubriques 4.5 et 5.1). Une alternative au traitement par éfavirenz doit être envisagée lors de l'administration concomitante d'un médicament présentant un risque connu de torsades de pointes ou chez les patients présentant un risque plus élevé de torsade de pointes.

Effet de la nourriture

L'administration d'éfavirenz avec de la nourriture peut augmenter l'exposition à l'éfavirenz (voir rubrique 5.2) et peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de prendre l'éfavirenz à jeun, de préférence au coucher.

Syndrome de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jiroveci* (anciennement appelé *Pneumocystis carinii*). Tout symptôme inflammatoire doit être évalué, et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en

vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

Ostéonécrose

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Populations particulières

Maladie hépatique

L'éfavirenz est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2) et il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée dans la mesure où les données sont insuffisantes pour déterminer si un ajustement posologique est nécessaire. En raison du métabolisme de l'éfavirenz, qui fait largement intervenir le cytochrome P450, et d'une expérience clinique limitée chez les patients présentant une pathologie hépatique chronique, l'éfavirenz doit être administré avec prudence chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère. Les patients présentant des effets indésirables dose-dépendants, notamment ceux affectant le système nerveux, doivent être surveillés attentivement. Des examens de laboratoire devront être effectués à intervalles réguliers pour évaluer la fonction hépatique des patients (voir rubrique 4.2).

Les données de tolérance et d'efficacité de l'éfavirenz n'ont pas été établies chez des patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par une association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des événements indésirables hépatiques sévères, potentiellement fatals. Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. En cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique ou d'élévation persistante des transaminases sériques au-delà de cinq fois la limite supérieure de la normale, l'intérêt d'un traitement par éfavirenz doit être réévalué prenant en compte le risque potentiel de toxicité hépatique. Chez de tels patients, l'interruption ou l'arrêt définitif du traitement doit être envisagé (voir rubrique 4.8).

Une surveillance des enzymes hépatiques est aussi recommandée chez les patients traités par d'autres médicaments présentant une toxicité hépatique. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'éfavirenz n'a pas été étudiée chez les insuffisants rénaux. Cependant, comme moins de 1% de la dose d'éfavirenz est excrété sous forme inchangée dans les urines, l'insuffisance rénale ne devrait avoir que peu d'influence sur l'élimination de l'éfavirenz (voir rubrique 4.2). Comme il n'existe aucune donnée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, il est donc recommandé de suivre cette population attentivement.

Patients âgés

Un nombre insuffisant de personnes âgées ayant été évalué au cours des essais cliniques, il est impossible de déterminer si ces patients répondent différemment des patients plus jeunes.

Population pédiatrique

L'éfavirenz n'a fait l'objet d'aucune évaluation chez les enfants âgés de moins de 3 mois, ni chez ceux pesant moins de 3,5 kg. Par conséquent, l'éfavirenz ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 3 mois. Les comprimés pelliculés d'éfavirenz ne sont pas adaptés pour les enfants pesant moins de 40 kg.

Des éruptions cutanées ont été rapportées chez 59 des 182 enfants (32 %) traités par l'éfavirenz et étaient sévères chez six d'entre eux. Chez les enfants, il conviendra d'administrer un traitement prophylactique à base d'antihistaminiques appropriés avant de commencer le traitement par l'éfavirenz.

Lactose

Les patients présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au galactose, une déficience en lactase LAPP ou une malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'éfavirenz est un inducteur *in vivo* de CYP3A4, CYP2B6 et de l'UGT1A1. Les composés qui sont des substrats de ces enzymes sont susceptibles de voir leurs concentrations plasmatiques diminuer lorsqu'ils sont co-administrés avec l'éfavirenz. *In vitro*, l'éfavirenz est aussi un inhibiteur de CYP3A4. Théoriquement, l'éfavirenz peut donc augmenter en début de traitement les concentrations des substrats du CYP3A4, et une précaution est recommandée pour les substrats du CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite (voir rubrique 4.3). L'éfavirenz peut être un inducteur du CYP2C19 et CYP2C9 ; cependant, une inhibition a également été observée *in vitro* et l'effet final de la co-administration avec des substrats de ces enzymes n'est pas clair (voir rubrique 5.2).

La pharmacocinétique de l'éfavirenz risque d'être augmentée lorsque ce produit est administré en association à d'autres médicaments (par exemple, le ritonavir) ou aliments (par exemple, le jus de pamplemousse) qui inhibent l'activité du CYP3A4 ou CYP2B6. Les composés ou préparations à base de plantes (par exemple les extraits de *Ginkgo biloba* et le *Millepertuis*) qui sont inducteurs de ces enzymes, peuvent induire une diminution des concentrations plasmatiques de l'éfavirenz. L'utilisation concomitante de *Millepertuis* est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). L'utilisation concomitante d'extraits de *Ginkgo biloba* n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Médicaments qui allongent l'intervalle QT

Efavirenz est contre-indiqué en cas d'administration concomitante de médicaments pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QTc et des torsades de pointes, tels que : des anti-arythmiques de classes IA et III, des neuroleptiques, des antidépresseurs, certains antibiotiques dont des antibiotiques des classes suivantes : macrolides, fluoroquinolones, antifongiques imidazolés et triazolés, certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole), le cisapride, la flécaïnide, certains antipaludéens (chloroquine) et la méthadone (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez les adultes.

Usage concomitant contre-indiqué

L'éfavirenz ne doit pas être administré en association avec la terfénadine, l'astémizole, le cisapride, le midazolam, le triazolam, le pimozide, le bupropion, ou les alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple, l'ergotamine, la dihydroergotamine, l'ergonovine et la méthylegonovine) car des événements graves, potentiellement fatals, peuvent survenir suite à l'inhibition de leur métabolisme (voir rubrique 4.3).

Elbasvir/grazoprévir

L'administration concomitante d'éfavirenz avec l'association elbasvir/grazoprévir est contre-indiquée car elle peut conduire à une perte de la réponse virologique de l'association elbasvir/grazoprévir. Cette perte est due à une diminution significative des concentrations plasmatiques d'elbasvir et de grazoprévir causée par l'induction du cytochrome CYP3A4 (voir rubrique 4.3).

Millepertuis (Hypericum perforatum)

La co-administration de l'éfavirenz et de millepertuis ou de préparations à base de plantes contenant du millepertuis est contre-indiquée. Les concentrations plasmatiques d'éfavirenz peuvent être diminuées par l'utilisation concomitante de millepertuis en raison d'une induction par le millepertuis des enzymes métabolisant les médicaments et/ou des protéines de transport. Si un patient prend du millepertuis, le millepertuis doit être arrêté, une vérification de la charge virale doit être faite ainsi que, si possible, une mesure des concentrations d'éfavirenz. Les concentrations d'éfavirenz peuvent augmenter à l'arrêt du millepertuis et la dose d'éfavirenz peut nécessiter un ajustement. L'effet inducteur du millepertuis peut persister au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.3).

Autres interactions

Les interactions entre l'Éfavirenz et les autres médicaments (inhibiteurs de protéase, autres antirétroviraux et autres médicaments) sont listées dans le tableau 1 ci-dessous (une augmentation est indiquée par “↑”, une diminution par “↓”, une absence de changement par “↔”). S'ils sont disponibles, les intervalles de confiance à 90% ou 95% sont indiqués entre parenthèses. Sauf indication contraire, les études présentées ont été conduites chez des sujets sains.

Tableau 1 : Interactions entre l'Éfavirenz et les autres médicaments chez les adultes

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance si disponibles ^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'Éfavirenz
ANTI-INFECTIEUX		
Antirétroviraux VIH		
Inhibiteurs de protéase (IP)		
Atazanavir/ ritonavir/Efavirenz (400 mg une fois par jour/100 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour, tous administrés avec de la nourriture)	Atazanavir (pm) : ASC : ↔* (↓9 à ↑10) C _{max} : ↑17%* (↑8 à ↑27) C _{min} : ↓42%* (↓31 à ↓51)	La co-administration de l'Éfavirenz avec l'atazanavir/ritonavir n'est pas recommandée. Si la co-administration de l'atazanavir avec les INNTIs est nécessaire, une augmentation à la fois de la dose d'atazanavir et de ritonavir respectivement à 400 mg et à 200 mg, en association avec l'Éfavirenz peut être envisagée sous surveillance médicale étroite.
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg une fois par jour/200 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour, tous administrés avec de la nourriture)	Atazanavir (pm) : ASC : ↔*/** (↓10 à ↑26) C _{max} : ↔*/** (↓5 à ↑26) C _{min} : ↑12%*/** (↓16 à ↑49) (induction du CYP3A4). * comparé à l'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour dans la soirée sans Éfavirenz. Cette diminution de la C _{min} d'atazanavir pourrait impacter négativement l'efficacité de l'atazanavir. ** sur la base de comparaisons historiques	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg deux fois par jour*/100 mg deux fois par jour/600 mg une fois par jour) * plus faibles que la dose recommandée ; des résultats similaires sont attendus avec les posologies recommandées.	Darunavir : ASC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (induction du CYP3A4) Efavirenz : ASC : ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (inhibition du CYP3A4)	L'Éfavirenz en association avec le darunavir/ritonavir à 800 mg/100 mg une fois par jour peut résulter en une C _{min} du darunavir sous optimale. Si l'Éfavirenz doit être utilisé en association avec darunavir/ritonavir, la posologie darunavir/ritonavir doit être de 600 mg / 100 mg deux fois par jour. Cette association doit être utilisée avec précaution. Se référer également à la rubrique ci-dessous relative au ritonavir.
Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg deux fois par jour/100 mg deux fois par jour/600 mg une fois par jour)	Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces médicaments. Se référer également à la rubrique ci-dessous relative au ritonavir.
Fosamprenavir/Nelfinavir/Efavirenz	Interaction non étudiée.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces médicaments.

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance si disponibles ^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'éfavirenz
Fosamprenavir/Saquinavir/Efavirenz	Interaction non étudiée.	Non recommandé car on s'attend à ce que l'exposition aux deux IPs soit diminuée significativement.
Indinavir/Efavirenz (800 mg toutes les 8 h/200 mg une fois par jour)	Indinavir : ASC : ↓ 31% (↓ 8 à ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Une baisse similaire de l'exposition à l'indinavir a été observée lorsque 1000 mg d'indinavir ont été administrés toutes les 8 heures avec 600 mg d'éfavirenz par jour. (induction du CYP3A4) Efavirenz : Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.	Bien que les conséquences cliniques d'une diminution des concentrations en indinavir n'aient pas été établies, l'importance de l'interaction pharmacocinétique observée doit être prise en considération lorsque le traitement associe l'éfavirenz et l'indinavir. Aucun ajustement posologique de l'éfavirenz n'est nécessaire
Indinavir/Ritonavir/Efavirenz (800 mg deux fois par jour/100 mg deux fois par jour/600 mg une fois par jour)	Indinavir : ASC : ↓ 25% (↓ 16 à ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 à ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 à ↓ 59) ^b Efavirenz : Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative. La moyenne géométrique de la C _{min} de l'indinavir (0,33 mg/l) lors d'une administration concomitante avec le ritonavir et l'éfavirenz a été plus élevée que la moyenne historique de la C _{min} (0,15 mg/l) de l'indinavir administré seul à la dose de 800 mg toutes les 8 heures. Chez les patients infectés par le VIH-1 (n= 6), les paramètres pharmacocinétiques de l'indinavir et de l'éfavirenz ont été dans l'ensemble comparables à ceux obtenus chez les volontaires sains.	Aucun ajustement posologique de l'éfavirenz n'est nécessaire quand il est administré en association avec l'indinavir ou avec l'indinavir/ritonavir. Se référer également à la rubrique ci-dessous relative au ritonavir.

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance si disponibles ^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'Éfavirenz
<p>Capsules molles ou solution buvable de lopinavir/ritonavir/Efavirenz</p> <p>Comprimés de Lopinavir/ritonavir/Efavirenz (400/100 mg deux fois par jour/600 mg une fois par jour) (500/125 mg deux fois par jour/600 mg une fois par jour)</p>	<p>Diminution substantielle de l'exposition au lopinavir.</p> <p>Concentrations du lopinavir : ↓ 30-40%</p> <p>Concentrations du lopinavir : similaires à lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour sans Éfavirenz.</p>	<p>Lors d'une association avec Éfavirenz, une augmentation de la posologie de lopinavir/ritonavir en capsules molles ou en solution buvable de 33% devra être envisagée (4 gélules ou ~6,5 mL de solution buvable deux fois par jour au lieu de 3 gélules ou 5 mL de solution buvable deux fois par jour). Une attention est recommandée car cet ajustement posologique pourrait s'avérer insuffisant chez certains patients. La posologie des comprimés lopinavir/ritonavir doit être augmentée à 500/125 mg deux fois par jour lors de la coadministration avec l'Éfavirenz 600 mg une fois par jour. Se référer également à la rubrique ci-dessous relative au ritonavir.</p>
<p>Nelfinavir/Efavirenz (750 mg toutes les 8 h/600 mg une fois par jour)</p>	<p>Nelfinavir : ASC : ↑ 20% (↑ 8 à ↑ 34) C_{max} : ↑ 21% (↑ 10 à ↑ 33) L'association a été généralement bien tolérée.</p>	<p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces médicaments.</p>
<p>Ritonavir/Efavirenz (500 mg deux fois par jour/600 mg une fois par jour)</p>	<p>Ritonavir : Matin ASC : ↑ 18% (↑ 6 à ↑ 33) Soir ASC : ↔ Matin C_{max} : ↑ 24% (↑ 12 à ↑ 38) Soir C_{max} : ↔ Matin C_{min} : ↑ 42% (↑ 9 à ↑ 86)^b Soir C_{min} : ↑ 24% (↑ 3 à ↑ 50)^b Efavirenz : ASC : ↑ 21% (↑ 10 à ↑ 34) C_{max} : ↑ 14% (↑ 4 à ↑ 26) C_{min} : ↑ 25% (↑ 7 à ↑ 46)^b (inhibition du métabolisme oxydatif médié par les CYP) L'administration d'Éfavirenz et de ritonavir, 500 mg ou 600 mg deux fois par jour, n'était pas bien tolérée (survenue par exemple de sensations vertigineuses, nausées, paresthésie et élévation des enzymes hépatiques). Il n'y a pas suffisamment de données disponibles sur la tolérance de l'Éfavirenz administré avec de faibles doses de ritonavir (100 mg une ou deux fois par jour).</p>	<p>Lors de l'utilisation de l'Éfavirenz avec de faibles doses de ritonavir, la possibilité d'une augmentation de l'incidence des effets indésirables liés à l'Éfavirenz doit être prise en compte du fait de possibles interactions pharmacodynamiques.</p>

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance si disponibles ^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'éfavirenz
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	Interaction non étudiée.	Aucune donnée n'est disponible pour faire une recommandation posologique. Se référer également à la rubrique ci-dessus relative au ritonavir. L'utilisation de l'éfavirenz associé au saquinavir comme seul inhibiteur de protéase n'est pas recommandée.
Antagoniste du CCR5		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg deux fois par jour/600 mg une fois par jour)	Maraviroc : ASC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 à ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 à ↓ 62) Les concentrations d'éfavirenz n'ont pas été mesurées, aucun effet n'est attendu.	Se référer au Résumé des Caractéristiques des Produits contenant du maraviroc.
Inhibiteur d'intégrase		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg dose unique/ -)	Raltegravir : ASC : ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (induction de l'UGT1A1)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour le raltegravir.
INTIs et INNTIs		
INTIs/Efavirenz	Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée avec l'éfavirenz et des INTIs autres que la lamivudine, la zidovudine et le ténofovir disoproxil. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue puisque les INTIs sont métabolisés par une autre voie que l'éfavirenz et ne devraient pas entrer en compétition avec les mêmes enzymes métaboliques et voies d'élimination.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces médicaments.
INNTIs/Efavirenz	Interaction non étudiée.	Etant donné que l'utilisation de deux INNTIs n'a pas montré de bénéfice en termes d'efficacité et de sécurité d'emploi, la co-administration de l'éfavirenz et d'un autre INNTI n'est pas recommandée.
Antiviraux Hépatite C		
Bocéprévir/Efavirenz (800 mg 3 fois par jour/600 mg une fois par jour)	Bocéprévir: ASC : ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efavirenz: ASC : ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (induction du CYP3A - effet sur bocéprévir) *0-8 heures L'absence d'effet (↔) équivaut à une diminution de l'estimation du rapport moyen ≤20 % ou une augmentation de l'estimation du rapport moyen ≤25%	Les concentrations plasmatiques minimales du bocéprévir sont diminuées lors de l'administration concomitante d'éfavirenz. Le résultat clinique de cette diminution n'a pas été évalué directement.

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance si disponibles ^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'Éfavirenz
Télaprévir/Efavirenz (1.125 mg toutes les 8h/600 mg une fois par jour)	Télaprévir (par rapport à une posologie de 750 mg toutes les 8h): ASC : ↓ 18% (↓ 8 to ↓ 27) C _{max} : ↓ 14% (↓ 3 to ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 to ↓ 34) Efavirenz: ASC : ↓ 18% (↓ 10 to ↓ 26) C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 to ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 to ↓ 19) (induction du CYP3A par l'Éfavirenz)	En cas de coadministration d'Éfavirenz et de télaprévir, on doit utiliser 1.125 mg de télaprévir toutes les 8 heures.
Siméprévir/Efavirenz (150 mg une fois par jour /600 mg une fois par jour)	Siméprévir: ASC: ↓ 71% (↓ 67 to ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 to ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 to ↓ 92) Efavirenz: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ L'absence d'effet (↔) équivaut à une diminution de l'estimation du rapport moyen ≤20 % ou une augmentation de l'estimation du rapport moyen ≤25% (induction enzymatique du CYP3A4)	L'administration concomitante de siméprévir avec de l'Éfavirenz induit une diminution significative des concentrations plasmatiques du siméprévir du fait d'une induction du CYP3A par l'Éfavirenz, qui peut conduire à une perte de l'efficacité thérapeutique du siméprévir. La co-administration du siméprévir et de l'Éfavirenz n'est pas recommandée.
Sofosbuvir/velpatasvir	↔sofosbuvir ↓velpatasvir ↔Éfavirenz	L'administration concomitante de sofosbuvir/velpatasvir avec de l'Éfavirenz a induit une diminution (environ 50%) de l'exposition systémique du velpatasvir. L'effet sur le velpatasvir est lié à l'induction du CYP3A et du CYP2B6 par l'Éfavirenz. La co-administration du sofosbuvir/velpatasvir et de l'Éfavirenz n'est pas recommandée. Voir le résumé des caractéristiques de l'association sofosbuvir/velpatasvir pour plus d'information.
Velpatasvir/ sofosbuvir/ voxilaprevir	↓velpatasvir ↓voxilaprevir	L'administration concomitante de velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir avec de l'Éfavirenz n'est pas recommandée car elle peut diminuer les concentrations de velpatasvir et de voxilaprevir. Voir le résumé des caractéristiques de l'association velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir pour plus d'information.

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance si disponibles ^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'éfavirenz
Inhibiteur de la protéase : Elbasvir/ grazoprévir	↓elbasvir ↓grazoprévir ↔éfavirenz	L'administration concomitante de elbasvir/grazoprévir avec de l'éfavirenz est contre-indiquée car elle peut induire une perte de la réponse virologique à elbasvir/grazoprévir. Cette perte est due à une diminution significative des concentrations plasmatiques de elbasvir et de grazoprévir causée par l'induction du CYP3A4. Voir le résumé des caractéristiques de l'association elbasvir/grazoprévir pour plus d'information.
Glecaprevir/pibrentasvir	↓glecaprevir ↓ pibrentasvir	L'administration concomitante de glecaprevir/pibrentasvir avec de l'éfavirenz peut diminuer significativement les concentrations plasmatiques de glecaprevir et de pibrentasvir conduisant à une réduction de l'effet thérapeutique. La co-administration de glecaprevir/pibrentasvir et de l'éfavirenz n'est pas recommandée. Voir le résumé des caractéristiques de l'association glecaprevir/pibrentasvir pour plus d'information.
Antibiotiques		
Azithromycine/Efavirenz (600 mg en dose unique/400 mg une fois par jour)	Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces médicaments.
Clarithromycine/Efavirenz (500 mg toutes les 12 h/400 mg une fois par jour)	Clarithromycine : ASC : ↓ 39% (↓ 30 à ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 à ↓ 35) métabolite 14-hydroxy de la clarithromycine : ASC : ↑ 34% (↑ 18 à ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 à ↑ 69) Efavirenz : ASC : ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 à ↑ 19) (induction du CYP3A4) Un rash s'est développé chez 46% des volontaires non infectés lors d'un traitement associant l'éfavirenz à la clarithromycine.	La signification clinique de ces variations de concentrations plasmatiques de clarithromycine n'est pas connue. Un traitement alternatif à la clarithromycine (par exemple l'azithromycine) peut être envisagé. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'éfavirenz.
Autres antibiotiques macrolides (i.e. érythromycine)/Efavirenz	Interaction non étudiée.	Aucune donnée n'est disponible pour faire une recommandation posologique.

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance si disponibles ^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'éfavirenz
Antimycobactériens		
Rifabutine/Efavirenz (300 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour)	Rifabutine : ASC : ↓ 38% (↓ 28 à ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 (↓ 15 à ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 à ↓ 56) Efavirenz : ASC : ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 à ↑ 1) (induction du CYP3A4)	La dose journalière de rifabutine doit être augmentée de 50% si elle est administrée en association avec l'éfavirenz. Il faudra envisager de doubler la dose de rifabutine lorsqu'elle est administrée 2 ou 3 fois par semaine en association avec l'éfavirenz. L'effet clinique de cet ajustement posologique n'a pas été suffisamment évalué. La tolérance individuelle et la réponse virologique doivent être prises en compte lors de l'ajustement posologique (voir rubrique 5.2).
Rifampicine/Efavirenz (600 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour)	Efavirenz : ASC : ↓ 26% (↓ 15 à ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 à ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 à ↓ 46) (induction du CYP3A4 et du CYP2B6)	En cas d'association avec la rifampicine chez les patients pesant 50 kg ou plus, une augmentation de la posologie journalière d'éfavirenz jusqu'à 800 mg peut induire une exposition comparable à une posologie journalière de 600 mg prise sans rifampicine. L'effet clinique de cet ajustement posologique n'a pas été évalué de façon adéquate. Pour l'adaptation posologique il faut prendre en compte la tolérance et la réponse virologique individuelles. (voir rubrique 5.2). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour la rifampicine, y compris à 600 mg.
Antifongiques		
Itraconazole/Efavirenz (200 mg toutes les 12 h/600 mg une fois par jour)	Itraconazole : ASC : ↓ 39% (↓ 21% à ↓ 53%) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20% à ↓ 51%) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27% à ↓ 58%) (diminution des concentrations d'itraconazole : induction du CYP3A4) Hydroxy-itraconazole : ASC : ↓ 37% (↓ 14% à ↓ 55%) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12% à ↓ 52%) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18% à ↓ 60%) Efavirenz : Aucune modification pharmacocinétique cliniquement significative.	Aucune recommandation posologique d'itraconazole ne pouvant être faite, un autre traitement antifongique devra être envisagé.

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance si disponibles ^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'Éfavirenz
Posaconazole/Efavirenz --/400 mg une fois par jour	Posaconazole : ASC : ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (induction de l'UDP-G)	L'utilisation concomitante de posaconazole avec l'éfavirenz doit être évitée, à moins que le bénéfice soit supérieur au risque.
Voriconazole/Efavirenz (200 mg deux fois par jour/400 mg une fois par jour) Voriconazole/Efavirenz (400 mg deux fois par jour/300 mg une fois par jour)	Voriconazole : ASC : ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavirenz : ASC : ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% Voriconazole : ASC : ↓ 7% (↓ 23 à ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23% (↓ 1 à ↑ 53) * Efavirenz : ASC : ↑ 17% (↑ 6 à ↑ 29) ** C _{max} : ↔** *comparé à 200 mg deux fois par jour seul ** comparé à 600 mg une fois par jour seul (inhibition compétitive du métabolisme oxydatif)	Lorsque l'éfavirenz est co-administré avec le voriconazole, la dose d'entretien du voriconazole doit être augmentée à 400 mg deux fois par jour et celle de l'éfavirenz doit être réduite de 50%, soit 300 mg une fois par jour. En cas d'arrêt du traitement par le voriconazole, la posologie initiale d'éfavirenz doit être réintroduite.
Fluconazole/Efavirenz (200 mg une fois par jour/400 mg une fois par jour)	Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces médicaments.
Kétoconazole et autres antifongiques imidazolés	Interaction non étudiée.	Aucune donnée n'est disponible pour faire une recommandation posologique.
Antipaludéens		
Artémether/luméfantrine/ Efavirenz (4 comprimés d'antipaludéen 20/120 mg deux fois par jour pendant 3 jours/Efavirenz 600 mg une fois par jour)	Artémether : ASC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihydroartémisinine : ASC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Luméfantrine : ASC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz : ASC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (induction du CYP3A4)	Une diminution des concentrations d'artémether, de dihydroartémisinine ou de luméfantrine pouvant entraîner une diminution de l'efficacité antipaludique, une attention est recommandée lorsque l'éfavirenz et les comprimés d'artémether/luméfantrine sont co-administrés.
Atovaquone et hydrochlorure de proguanil /Efavirenz (250 mg /100 mg en dose unique/600 mg une fois par jour)	Atovaquone: ASC: ↓ 75% (↓ 62 to ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 to ↓ 61) Proguanil: ASC: ↓ 43% (↓ 7 to ↓ 65) C _{max} : ↔	L'administration concomitante d'atovaquone/proguanil avec l'éfavirenz doit être évitée.

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance si disponibles ^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'Éfavirenz
Antihelminthiques		
Praziquantel/Éfavirenz ou ritonavir (dose unique)	Praziquantel: ASC: ↓ 77%	L'utilisation concomitante d'Éfavirenz est déconseillée en raison de la diminution significative des concentrations plasmatiques du praziquantel, avec risque d'échec thérapeutique par augmentation du métabolisme hépatique par l'Éfavirenz. S'il est nécessaire d'associer ces médicaments, une augmentation de la dose de praziquantel pourra être envisagée.
ANTI-ACIDES		
Anti-acides à base d'hydroxyde d'aluminium, d'hydroxyde de magnésium ou de siméthicone/Efavirenz (30 mL en dose unique/400 mg en dose unique) Famotidine/Efavirenz (40 mg en dose unique/400 mg en dose unique)	L'absorption de l'Éfavirenz n'a été affectée ni par les antiacides à base d'hydroxyde d'aluminium/de magnésium, ni par la famotidine.	La co-administration de l'Éfavirenz avec les médicaments modifiant le pH gastrique ne devrait pas affecter l'absorption de l'Éfavirenz.
ANXIOLYTIQUES		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg en dose unique/600 mg une fois par jour)	Lorazepam : ASC : ↑ 7% (↑ 1 à ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 à ↑ 32) Ces modifications n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces médicaments.
ANTICOAGULANTS		
Warfarine/Efavirenz Acénocoumarol/Efavirenz	Interaction non étudiée. Les concentrations plasmatiques et les effets de la warfarine ou de l'acénocoumarol sont potentiellement augmentés ou diminués par l'Éfavirenz.	Un ajustement posologique de la warfarine ou de l'acénocoumarol peut être nécessaire.

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance si disponibles ^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'Éfavirenz
ANTICONVULSIVANTS		
Carbamazépine/Efavirenz (400 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour)	Carbamazépine : ASC : ↓ 27% (↓ 20 à ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 à ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 à ↓ 44) Éfavirenz : ASC : ↓ 36% (↓ 32 à ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 à ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 à ↓ 53) (diminution des concentrations de carbamazépine : induction du CYP3A4 ; diminution des concentrations d'Éfavirenz : induction du CYP3A4 et du CYP2B6). A l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe (ASC), la C _{max} et la C _{min} du métabolite époxyde actif de la carbamazépine sont demeurées inchangées. La co-administration de posologies plus élevées d'Éfavirenz ou de carbamazépine n'a pas été étudiée.	Aucune recommandation posologique ne peut être faite. Un autre traitement anticonvulsivant devrait être envisagé. Les concentrations plasmatiques de carbamazépine devront être surveillées régulièrement.
Phénytoïne, Phénobarbital, et autres anticonvulsivants qui sont des substrats des isoenzymes du CYP450	Interaction non étudiée. Il peut y avoir une réduction ou une augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne, de phénobarbital ou d'autres médicaments anticonvulsivants qui sont des substrats des isoenzymes du CYP450 lors de la co-administration avec l'Éfavirenz.	Lorsque l'Éfavirenz est co-administré avec un anticonvulsivant qui est un substrat des isoenzymes du CYP450, des contrôles réguliers des concentrations d'anticonvulsivants devront être effectués.
Acide valproïque/Efavirenz (250 mg deux fois par jour/600 mg une fois par jour)	Aucune effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique d'Éfavirenz. Des données limitées suggèrent qu'il n'y a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'acide valproïque.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'Éfavirenz. Les patients doivent être suivis pour le contrôle des crises d'épilepsie.
Vigabatrine/Efavirenz Gabapentine/Efavirenz	Interaction non étudiée. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue puisque la vigabatrine et la gabapentine sont éliminées exclusivement sous forme inchangée par voie urinaire et ne devraient pas entrer en compétition avec les mêmes enzymes métaboliques et voies d'élimination que l'Éfavirenz.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces médicaments.
ANTIDEPRESSEURS		
Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRSs)		
Sertraline/Efavirenz (50 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour)	Sertraline : ASC : ↓ 39% (↓ 27 à ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 à ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 à ↓ 58) Éfavirenz : ASC : ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 à ↑ 16) C _{min} : ↔ (induction du CYP3A4)	L'augmentation de la dose de sertraline doit être guidée par la réponse clinique. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'Éfavirenz.

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance si disponibles ^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'éfavirenz
Paroxétine/Efavirenz (20 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour)	Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces médicaments.
Fluoxétine/Efavirenz	Interaction non étudiée. Puisque la fluoxétine présente un profil métabolique similaire à la paroxétine, c'est à dire un effet inhibiteur puissant sur le CYP2D6, une absence d'interaction est également attendue pour la fluoxétine.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces médicaments.
NOREPINEPHRINE ET INHIBITEUR DE RECAPTURE DE LA DOPAMINE		
Bupropion/Efavirenz [150 mg en dose unique (libération prolongée)/600 mg une fois par jour]	Bupropion: ASC: ↓ 55% (↓ 48 to ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 to ↓ 47) Hydroxybupropion: ASC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 to ↑ 80) (induction du CYP2B6)	Les augmentations posologiques de bupropion doivent être guidées par la réponse clinique, mais la posologie maximale recommandée de bupropion ne doit pas être dépassée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'éfavirenz.
ANTI-HISTAMINIQUES		
Cétirizine/Efavirenz (10 mg en dose unique/600 mg une fois par jour)	Cétirizine : ASC : ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 à ↓ 30) Ces modifications ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Efavirenz : Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces médicaments.
AGENTS CARDIOVASCULAIRES		
Inhibiteurs calciques		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour)	Diltiazem : ASC : ↓ 69% (↓ 55 à ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 à ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 à ↓ 75) Désacetyl diltiazem : ASC : ↓ 75% (↓ 59 à ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 à ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 à ↓ 75) N-monodesméthyl diltiazem : ASC : ↓ 37% (↓ 17 à ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 à ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 à ↓ 52) Efavirenz : ASC : ↑ 11% (↑ 5 à ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 à ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 à ↑ 26) (induction du CYP3A4) L'augmentation des paramètres pharmacocinétiques de l'éfavirenz n'est pas considérée comme cliniquement significative.	Un ajustement posologique du diltiazem doit être guidé par la réponse clinique (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du diltiazem). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'éfavirenz.

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance si disponibles ^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'Éfavirenz
Vérapamil, Félodipine, Nifédipine et Nicardipine	Interaction non étudiée. Quand l'Éfavirenz est co-administré avec un inhibiteur calcique qui est un substrat de l'enzyme CYP3A4, il existe un risque potentiel de réduction de la concentration plasmatique de l'inhibiteur calcique.	Un ajustement posologique des inhibiteurs calciques doit être guidé par la réponse clinique (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'inhibiteur calcique).
HYPOLIPEMIANTS		
Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase		
Atorvastatine/Efavirenz (10 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour)	Atorvastatine : ASC : ↓ 43% (↓ 34 à ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 à ↓ 26) 2-hydroxy atorvastatine : ASC : ↓ 35% (↓ 13 à ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 à ↓ 23) 4-hydroxy atorvastatine : ASC : ↓ 4% (↓ 0 à ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 à ↓ 51) Totalité des inhibiteurs de l'HMG CoA-réductase sous forme active : ASC : ↓ 34% (↓ 21 à ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 à ↓ 26)	Les taux de cholestérol devront être surveillés régulièrement. Un ajustement posologique de l'atorvastatine peut être nécessaire (voir le Résumé des Caractéristiques de l'atorvastatine). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'Éfavirenz.
Pravastatine/Efavirenz (40 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour)	Pravastatine : ASC : ↓ 40% (↓ 26 à ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 à ↑ 12)	Les taux de cholestérol devront être surveillés régulièrement. Un ajustement posologique de la pravastatine peut être nécessaire (voir le Résumé des Caractéristiques de la pravastatine). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'Éfavirenz.
Simvastatine/Efavirenz (40 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour)	Simvastatine : ASC : ↓ 69% (↓ 62 à ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 à ↓ 79) Simvastatine sous forme acide : ASC : ↓ 58% (↓ 39 à ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 à ↓ 58) Totalité des inhibiteurs de l'HMG CoA-réductase sous forme active : ASC : ↓ 60% (↓ 52 à ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 à ↓ 78) (induction du CYP3A4) La co-administration de l'Éfavirenz avec l'atorvastatine, la pravastatine ou la simvastatine n'a pas modifié l'ASC ou la C _{max} de l'Éfavirenz.	Les taux de cholestérol devront être surveillés régulièrement. Un ajustement posologique de la simvastatine peut être nécessaire (voir le Résumé des Caractéristiques de la simvastatine). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'Éfavirenz.
Rosuvastatine/Efavirenz	Interaction non étudiée. La rosuvastatine est largement excrétée par les fèces; par conséquent, aucune interaction avec l'Éfavirenz n'est attendue.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces médicaments.
CONTRACEPTIFS HORMONAUX		

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance si disponibles ^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'Éfavirenz
Oral : Ethinylestradiol + Norgestimate/Efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour)	Ethinylestradiol : ASC : ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 to ↓ 25) Norelgestromine (métabolite actif) : ASC : ↓ 64% (↓ 62 to ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 to ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 to ↓ 85) Lévonorgestrel (métabolite actif) : ASC : ↓ 83% (↓ 79 to ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 to ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 to ↓ 90) (induction du métabolisme) Efavirenz : aucune interaction cliniquement significative. La signification clinique de ces effets n'est pas connue.	Une méthode de contraception mécanique fiable doit être utilisée en plus des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.6).
Injection : Acétate de médroxyprogestérone /Efavirenz (Dose unique de 150 mg d'ADMP par voie IM)	Lors d'une étude d'interaction médicamenteuse sur 3 mois, aucune différence significative des paramètres pharmacocinétiques de l'acétate de médroxyprogestérone n'a été observée entre les sujets recevant un traitement antirétroviral contenant de l'Éfavirenz et les sujets ne recevant pas de traitement antirétroviral. Des résultats comparables ont été observés par d'autres investigateurs, bien que les taux plasmatiques d'acétate de médroxyprogestérone étaient plus variables dans la deuxième étude. Dans les deux études, les taux plasmatiques de progestérone sont restés bas chez les sujets recevant l'Éfavirenz et l'acétate de médroxyprogestérone, ce qui est compatible avec la suppression de l'ovulation.	Étant donné que les données disponibles sont limitées, une méthode de contraception mécanique fiable doit être utilisée en plus des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.6).
Implant : Etonogestrel/Efavirenz	Une diminution de l'exposition à l'étonogestrel est attendue (induction de CYP3A4). Il y a eu des notifications post-commercialisation occasionnelles d'échecs à la contraception chez les patientes traitées par l'étonogestrel et exposées à l'Éfavirenz.	Une méthode de contraception mécanique fiable doit être utilisée en plus des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.6).
IMMUNOSUPPRESSEURS		

Médicament par classes thérapeutiques (dose)	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} avec intervalles de confiance si disponibles ^a (mécanisme)	Recommandations concernant la co-administration avec l'Éfavirenz
Immunosuppresseurs métabolisés par le CYP3A4 (par exemple ciclosporine, tacrolimus, sirolimus)/Éfavirenz	Interaction non étudiée. La diminution de l'exposition à l'immunosuppresseur est possible (induction du CYP3A4). On ne s'attend pas à ce que les immunosuppresseurs aient un impact sur l'exposition à l'Éfavirenz.	Un ajustement posologique de l'immunosuppresseur peut être nécessaire. Il est recommandé de surveiller étroitement les concentrations de l'immunosuppresseur pendant au moins deux semaines, (jusqu'à ce que des concentrations stables soient atteintes) lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement avec l'Éfavirenz.
ANALGÉSIFIQUES NON OPIACÉS		
Métamizole/Éfavirenz	La co-administration de l'Éfavirenz avec le métamizole, qui est un inducteur des enzymes métabolisantes, notamment le CYP2B6 et le CYP3A4, peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de l'Éfavirenz avec une diminution potentielle de l'efficacité clinique.	Par conséquent, la prudence est recommandée lorsque le métamizole et l'Éfavirenz sont administrés simultanément ; la réponse clinique et/ou les concentrations de médicament doivent être surveillées de façon appropriée.
OPIACÉS		
Méthadone/Éfavirenz (Dose d'entretien, 35-100 mg une fois par jour/600 mg une fois par jour)	Méthadone : ASC : ↓ 52% (↓ 33% à ↓ 66%) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25% à ↓ 59%) (induction du CYP3A4) Dans une étude chez des toxicomanes infectés par le VIH, la co-administration d'Éfavirenz et de méthadone a montré une diminution des concentrations plasmatiques de méthadone et des symptômes de sevrage aux opiacés sont survenus. La dose de méthadone a été augmentée de 22% en moyenne pour atténuer les symptômes de sevrage.	L'administration concomitante avec l'Éfavirenz doit être évitée en raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc (voir rubrique 4.3).
Buprénorphine/naloxone/Éfavirenz	Buprénorphine : ASC : ↓ 50% Norbuprénorphine : ASC : ↓ 71% Éfavirenz : Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.	En dépit de la diminution des concentrations de buprénorphine, aucun patient n'a présenté de syndrome de sevrage. Un ajustement posologique de la buprénorphine ou de l'Éfavirenz peut ne pas être nécessaire quand ils sont co-administrés

^a Intervalles de confiance à 90% sauf indication contraire.

^b Intervalles de confiance à 95%.

Autres interactions : L'Éfavirenz ne se lie pas aux récepteurs des cannabinoïdes. Des résultats faux-positifs pour le test des cannabinoïdes dans les urines ont été rapportés lors de certains dépistages chez les sujets infectés et non-infectés par le VIH et traités par l'Éfavirenz. Dans ces cas il est recommandé de procéder à des tests de confirmation utilisant une méthode plus spécifique telle la chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Voir ci-dessous et la rubrique 5.3. L'éfavirenz ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que le tableau clinique de la patiente ne nécessite un tel traitement. Les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse avant l'initiation de l'éfavirenz.

Contraception des hommes et des femmes

Une méthode de contraception mécanique doit toujours être utilisée en association avec d'autres méthodes contraceptives (par exemple contraceptif oral ou autre contraceptif hormonal, voir rubrique 4.5). En raison de la longue demi-vie de l'éfavirenz, il est recommandé d'utiliser des mesures contraceptives appropriées pendant 12 semaines après l'arrêt du traitement par l'éfavirenz.

Grossesse

Il y a eu 7 cas rétrospectifs en lien avec des anomalies du tube neural, dont des méningoencéphalocèles, tous chez des mères exposées à des associations comprenant de l'éfavirenz (à l'exclusion des comprimés de l'association médicamenteuse fixe contenant de l'éfavirenz) au premier trimestre. Deux cas supplémentaires (1 prospectif et 1 rétrospectif) en lien avec des anomalies du tube neural ont été rapportés avec l'association médicamenteuse fixe contenant de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil. Une relation de causalité de ces anomalies avec l'utilisation de l'éfavirenz n'a pas été établie, et le dénominateur n'est pas connu. Sachant que les anomalies du tube neural apparaissent dans les 4 premières semaines du développement fœtal (période de fermeture du tube neural), le risque potentiel concernerait les femmes exposées à l'éfavirenz pendant le premier trimestre de la grossesse.

En juillet 2013, le registre des grossesses sous antirétroviraux a répertorié des données prospectives de 904 grossesses exposées à des associations comprenant éfavirenz, au cours du premier trimestre de grossesse, aboutissant à 766 naissances. Une anomalie du tube neural a été rapportée chez un enfant, la fréquence et le type des autres malformations étaient comparables à ceux observés chez les enfants exposés à des associations ne comprenant pas d'éfavirenz, ainsi que comparables à ceux observés chez des témoins HIV négatifs. L'incidence des anomalies du tube neural dans la population générale se situe autour de 0,5-1 cas pour 1000 naissances.

Des malformations ont été observées chez les fœtus de singes traités par l'éfavirenz (voir rubrique 5.3).

Allaitement

L'excrétion de l'éfavirenz dans le lait maternel humain a été démontrée. Les informations portant sur les effets de l'éfavirenz chez les nouveaux-nés et les nourrissons sont insuffisantes. Le risque chez le nourrisson ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par SUSTIVA. Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

Fertilité

L'effet de l'éfavirenz sur la fertilité des rats mâles ou femelles a été évalué seulement à des doses atteignant des expositions médicamenteuses systémiques équivalentes à ou en dessous de celles atteintes chez l'homme lors de l'administration de doses recommandées d'éfavirenz. Dans ces études, l'éfavirenz n'a pas affecté l'accouplement et la fécondité des rats mâles ou femelles (posologies jusqu'à 100 mg/kg/deux fois par jour) et n'a affecté ni le sperme des rats mâles traités (posologies jusqu'à 200 mg/deux fois par jour) ni leurs petits. Chez le rat, la capacité de reproduction des petits de mères traitées par éfavirenz n'a pas été affectée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'éfavirenz peut provoquer des sensations vertigineuses, des troubles de la concentration et/ou une somnolence. Il est conseillé aux patients d'éviter d'entreprendre des tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite ou l'utilisation de machines s'ils présentent ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

L'éfavirenz a été étudié chez plus de 9 000 patients. Dans un sous-groupe de 1 008 patients adultes ayant reçu 600 mg d'éfavirenz par jour en association avec des IP et/ou des INTI dans le cadre d'études cliniques contrôlées, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, et de sévérité au moins modérée, ont été les suivants chez au moins 5% des patients : éruptions cutanées (11,6%), sensations vertigineuses (8,5%), nausées (8,0%), céphalées (5,7%) et fatigue (5,5%). Les effets indésirables les plus notoires observés avec l'éfavirenz sont les éruptions cutanées et les symptômes affectant le système nerveux. Les symptômes affectant le système nerveux débutent habituellement peu de temps après l'initiation du traitement et se résolvent généralement après les 2 à 4 premières semaines. Des réactions cutanées sévères tels le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythème multiforme, des effets indésirables psychiatriques dont la dépression sévère, la mort par suicide, un comportement similaire à une psychose et des convulsions ont été rapportés chez certains patients traités par éfavirenz. L'administration de l'éfavirenz avec de la nourriture peut augmenter l'exposition à l'éfavirenz et peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables (voir rubrique 4.4).

Le profil de tolérance à long terme des traitements comprenant de l'éfavirenz a été évalué lors d'un essai clinique contrôlé (Etude 006) dans lequel les patients recevaient éfavirenz + zidovudine + lamivudine (n = 412, durée médiane : 180 semaines), éfavirenz + indinavir (n = 415, durée médiane : 102 semaines), ou indinavir + zidovudine + lamivudine (n = 401, durée médiane : 76 semaines). Dans cette étude, l'analyse des données portant sur l'utilisation à long terme de l'éfavirenz n'a pas révélé de nouveaux problèmes de tolérance.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables d'intensité modérée à sévère étant possiblement liés au traitement (d'après le jugement de l'investigateur) et rapportés au cours des essais cliniques évaluant une association antirétrovirale comprenant de l'éfavirenz à la posologie recommandée (n = 1 008) sont listés ci-dessous. Les effets indésirables observés avec un traitement antirétroviral comportant de l'éfavirenz après la mise sur le marché du médicament sont également listés en italique. La fréquence est définie en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10 000$ à $< 1/1 000$); ou très rare ($< 1/10 000$).

Affections du système immunitaire	
peu fréquent	hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
fréquent	hypertriglycéridémie*
peu fréquent	hypercholestérolémie*
Affections psychiatriques	
fréquent	rêves anormaux, anxiété, dépression, insomnie*
peu fréquent	labilité émotionnelle, comportement agressif, confusion, euphorie, hallucination, réactions maniaques, réactions paranoïdes, <i>psychose</i> [†] , tentative de suicide, idée suicidaire, catatonie*
rare	<i>délire</i> [‡] , <i>névrose</i> [‡] , <i>suicide</i> ^{‡,*}
Affections du système nerveux	
fréquent	<i>troubles de la coordination et de l'équilibre d'origine cérébelleuse</i> [†] , troubles de la concentration (3,6 %), sensation vertigineuse (8,5 %), céphalée (5,7 %), somnolence (2,0 %)*
peu fréquent	agitation, amnésie, ataxie, coordination anormale, convulsions, troubles de la pensée*, <i>tremblement</i> [†]
Affections oculaires	
peu fréquent	vision floue
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
peu fréquent	<i>acouphènes</i> [†] , vertige
Affections vasculaires	

fréquent	<i>bouffées congestives</i> [†]
Affections gastro-intestinales	
fréquent	douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements
peu fréquent	pancréatite
Affections hépatobiliaires	
fréquent	Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)*, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)*, augmentation de la gamma-glutamyltransférase (GGT)*
peu fréquent	hépatite aiguë
rare	<i>insuffisance hépatique</i> ^{‡,*}
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
très fréquent	éruptions cutanées (11,6 %)*
fréquent	prurit
peu fréquent	érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson*
rare	<i>dermatites photo allergiques</i> [‡]
Affections des organes de reproduction et du sein	
peu fréquent	gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
fréquent	fatigue

*, †, ‡ voir rubrique *Description de certains effets indésirables* pour plus de détails.

Description de certains effets indésirables

Informations relatives à la surveillance après commercialisation

[†] Ces effets indésirables ont été identifiés au cours de la surveillance après mise sur le marché du médicament ; toutefois, les fréquences de survenue de ces effets indésirables ont été déterminées à partir des données de 16 essais cliniques (n=3 969).

[‡] Ces effets indésirables ont été identifiés au cours de la surveillance après mise sur le marché du médicament mais n'ont pas été notifiés en tant qu'effets liés au médicament chez les patients traités par éfavirenz et inclus dans l'un des 16 essais cliniques. La catégorie de fréquence "rare" a été définie selon les recommandations européennes sur le Résumé des Caractéristiques du Produit "*Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) (version 2, Sept 2009)*" sur la base d'une estimation de la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% pour 0 événement en prenant en compte le nombre de patients traités par l'éfavirenz dans ces essais cliniques (n=3 969).

Eruptions cutanées

Au cours des études cliniques, 26% des patients traités par 600 mg d'éfavirenz ont présenté des éruptions cutanées contre 17% des patients des groupes témoins. Chez 18% des patients traités par éfavirenz, les éruptions cutanées ont été considérées comme liées au traitement. Moins de 1% des patients traités par éfavirenz ont présenté des éruptions cutanées sévères et 1,7% des patients ont interrompu le traitement en raison de ces éruptions. L'incidence des érythèmes multiformes et du syndrome de Stevens-Johnson a été de 0,1% environ.

Les éruptions cutanées sont généralement de type maculo-papuleux bénin à modéré et apparaissent lors des deux premières semaines du traitement par l'éfavirenz. Chez la plupart des patients, ces éruptions disparaissent au bout d'un mois malgré la poursuite de l'éfavirenz. Il est possible de réadministrer l'éfavirenz après une interruption du traitement pour cause d'éruption cutanée. Dans ce cas, il est recommandé d'utiliser des antihistaminiques et/ou des corticostéroïdes appropriés.

Le nombre de patients ayant reçu de l'éfavirenz après avoir cessé d'utiliser d'autres antirétroviraux de la classe des INNTI est limité. Principalement basés sur les données de cohortes rétrospectives extraites de la littérature publiée, les taux rapportés d'éruption cutanée récurrente suite à un changement de traitement de la nevirapine par l'éfavirenz

variaient de 13% à 18%, et sont comparables aux taux observés chez les patients traités par l'éfavirenz dans les essais cliniques (voir rubrique 4.4).

Troubles psychiatriques

Des effets indésirables graves de type psychiatrique ont été rapportés chez des patients traités par l'éfavirenz. Dans des études contrôlées, la fréquence des effets psychiatriques spécifiques graves sont détaillés ci-après :

	Traitement par éfavirenz (n=1 008)	Traitement contrôle (n=635)
- dépression sévère	1,6%	0,6%
- idée suicidaire	0,6%	0,3%
- tentative de suicide non fatale	0,4%	0%
- comportement agressif	0,4%	0,3%
- réactions paranoïdes	0,4%	0,3%
- réactions maniaques	0,1%	0%

Les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques sont susceptibles de présenter un risque accru de survenue de ces effets indésirables de type psychiatrique avec une gamme de fréquence variant de 0,3% pour les réactions maniaques à 2,0% pour à la fois la dépression sévère et les idées suicidaires. Il a également été rapporté lors de la surveillance après la mise sur le marché du médicament des cas de décès par suicides, de délires, de comportements de type psychotique et de catatonie.

Symptômes affectant le système nerveux

Dans les essais cliniques contrôlés, les effets indésirables fréquemment rapportés comprennent, entre autres : vertiges, insomnie, somnolence, troubles de la concentration et perturbation des rêves. Des symptômes affectant le système nerveux d'intensité modérée à sévère ont été observés chez 19% (dont 2% sévères) des patients recevant de l'éfavirenz contre 9% (dont 1% sévère) des patients recevant des traitements témoins. Au cours des études cliniques, 2% des patients traités par éfavirenz ont interrompu leur traitement du fait de tels symptômes.

Ces derniers apparaissent généralement durant les deux premiers jours du traitement et disparaissent souvent après 2 à 4 semaines. Au cours d'une étude chez des sujets non infectés par le VIH, le délai médian de survenue d'un symptôme affectant le système nerveux est d'une heure et sa durée médiane de 3 heures. Les symptômes neurologiques peuvent survenir plus fréquemment lorsque l'éfavirenz est pris en association avec de la nourriture, du fait d'une possible augmentation des concentrations plasmatiques d'éfavirenz (voir rubrique 5.2). La prise au coucher semble améliorer la tolérance de ces symptômes et peut être recommandée durant les premières semaines du traitement et chez les patients continuant à présenter ces symptômes (voir rubrique 4.2). Il n'a pas été démontré que la réduction ou le fractionnement des doses apportaient un bénéfice quelconque.

L'analyse des données à long terme a montré qu'au-delà de 24 semaines de traitement, les incidences d'apparition de symptômes affectant le système nerveux chez les patients traités par de l'éfavirenz étaient généralement semblables à ceux du bras contrôle.

Insuffisance hépatique

Quelques-unes des notifications d'insuffisance hépatique rapportées suite à la mise sur le marché du médicament, dont des cas chez des patients sans pathologie hépatique préexistante ou sans autre facteur de risque identifiable, ont été des hépatites fulminantes qui dans certains cas ont évolué vers une greffe ou un décès.

Syndrome de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Ostéonécrose

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Anomalies dans les tests biologiques

Enzymes hépatiques : des augmentations des ASAT et des ALAT au-delà de cinq fois la limite supérieure des valeurs normales ont été observées chez 3% des 1 008 patients traités par 600 mg d'éfavirenz (5 à 8% après traitement à long terme dans l'étude 006). Des augmentations similaires ont été observées chez les patients dans le bras contrôle (5% après traitement à long terme). Des augmentations de la GGT au-delà de cinq fois la limite supérieure des valeurs normales ont été observées chez 4% de l'ensemble des patients traités par 600 mg d'éfavirenz et chez 1,5 à 2% des patients dans le bras contrôle (7% des patients traités par éfavirenz et 3% des patients traités dans le bras contrôle après traitement à long terme). Chez les patients recevant de l'éfavirenz, les augmentations isolées de la gamma-glutamyl-transférase sont susceptibles de refléter une induction enzymatique. Selon les données à long terme de l'étude 006, 1% des patients dans chaque bras de l'étude ont interrompu leur traitement en raison de troubles hépatiques ou biliaires.

Amylase : lors d'études cliniques, dans un sous-groupe de 1 008 patients, des augmentations asymptomatiques des taux d'amylase sérique supérieures à une fois et demie la limite supérieure des valeurs normales ont été observées chez 10% des patients traités par l'éfavirenz et chez 6% des patients du groupe témoin. La signification clinique des augmentations asymptomatiques des taux d'amylase sérique est inconnue.

Paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Chez les enfants, les effets indésirables ont été généralement similaires à ceux des patients adultes. Des éruptions cutanées ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants (59 des 182 (32 %) traités par de l'éfavirenz) et étaient souvent plus sévères que chez les adultes (une éruption cutanée sévère a été rapportée chez 6 des 182 (3,3 %) des enfants). Un traitement prophylactique avec des antihistaminiques appropriés peut être préconisé avant le début du traitement par éfavirenz.

Autres populations particulières

Enzymes hépatiques chez des patients co-infectés par l'hépatite B ou C : d'après les données à long terme de l'étude 006, 137 patients dans les bras comprenant de l'éfavirenz (durée médiane de traitement : 68 semaines) et 84 patients dans le bras contrôle (durée médiane : 56 semaines) étaient positifs lors du dépistage de l'hépatite B (Antigène de surface positif) et/ou de l'hépatite C (Anticorps anti-hépatite C positif). Parmi les patients co-infectés dans l'étude 006, des augmentations des ASAT au-delà de cinq fois la limite supérieure des valeurs normales ont été observées chez 13% des patients traités par éfavirenz et chez 7% des patients dans le bras contrôle, et des augmentations des ALAT au-delà de cinq fois la limite supérieure des valeurs normales ont été observées respectivement chez 20% et 7%. Parmi les patients co-infectés, 3% de ceux traités par éfavirenz et 2% de ceux du bras contrôle ont interrompu leur traitement en raison de pathologies hépatiques (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Certains patients ayant pris par mégarde 600 mg, deux fois par jour, ont signalé une intensification des symptômes affectant le système nerveux. Un patient a éprouvé des contractions musculaires involontaires.

Le traitement d'un surdosage par l'éfavirenz consiste à prendre des mesures d'assistance générale avec surveillance des signes vitaux et observation de l'état clinique du patient. L'administration de charbon activé est susceptible de faciliter l'élimination de la quantité d'éfavirenz non absorbée. L'éfavirenz n'a pas d'antidote spécifique. L'éfavirenz étant fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'une dialyse entraîne une élimination significative du produit dans le sang.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse. Code ATC : J05AG03

Mécanisme d'action

L'éfavirenz est un INNTI du VIH-1. L'éfavirenz se lie directement à la transcriptase inverse du VIH-1 et n'inhibe pas de manière significative la transcriptase inverse du VIH-2, ni les ADN polymérases α , β , γ ou δ cellulaires.

Electrophysiologie cardiaque

L'effet d'éfavirenz sur l'intervalle QTc a été évalué dans un essai croisé, en ouvert, contrôlé versus placebo avec une séquence unique fixe de 3 périodes avec 3 traitements portant sur 58 sujets sains présentant un polymorphisme pour le gène CYP2B6. Chez les patients dont le génotype était CYP2B6 *6/*6, la valeur moyenne du Cmax d'éfavirenz, après administration d'une dose journalière de 600 mg pendant 14 jours, était 2,25 fois plus élevée que chez les patients dont le génotype était CYP2B6 *1/*1. Une association entre la concentration d'éfavirenz et l'allongement QTc a été observée. Sur la base de la relation entre concentration et prolongement de l'intervalle QTc, la valeur moyenne de l'intervalle QTc et la valeur à la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90% étaient de 8.7 ms et 11.3 ms chez les sujets dont le génotype était CYP2B6*6/*6 (voir rubrique 4.5).

Activité antivirale

La concentration d'éfavirenz libre requise pour obtenir une inhibition de 90 à 95% des souches de type sauvage ou des isolats de laboratoire et cliniques résistant à la zidovudine varie, *in vitro*, entre 0,46 et 6,8 nM sur les lignées cellulaires lymphoblastiques, les cellules mononucléées circulantes et les cellules de la lignée macrophages/monocytes.

Résistance

Dans les cultures cellulaires, l'efficacité de l'éfavirenz sur les mutants comportant des substitutions d'acides aminés aux points 48, 108, 179, 181 ou 236 de la transcriptase inverse ou sur les mutants comportant des substitutions d'acides aminés dans le gène de la protéase est similaire à celle observée sur des souches de type sauvage. Les substitutions simples ayant engendré la plus grande résistance à l'éfavirenz dans les cultures cellulaires correspondent au changement de la leucine en isoleucine au niveau du codon 100 (L100I, résistance de 17 à 22 fois supérieure) et au changement de la lysine en asparagine au niveau du codon 103 (K103N, résistance de 18 à 33 fois supérieure). Une perte de sensibilité supérieure à 100 fois a été observée vis-à-vis des mutants du VIH exprimant la mutation K103N et comportant d'autres substitutions d'acides aminées dans la transcriptase inverse.

Au cours d'essais cliniques associant l'éfavirenz à l'indinavir ou à la zidovudine-lamivudine, la mutation la plus fréquente de la transcriptase inverse sur les isolats viraux de patients présentant une remontée significative de leur charge virale plasmatique est la mutation K103N. Cette mutation a été observée chez 90% des patients recevant de l'éfavirenz avec un échec virologique. Des substitutions de la transcriptase inverse au niveau des codons 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ou 225 ont également été observées, mais à des fréquences moindres, et elles ne se manifestaient souvent qu'en association avec la mutation K103N. Le schéma de résistance à l'éfavirenz dû à des substitutions d'acides aminées dans la transcriptase inverse est indépendant des autres traitements antiviraux associés à l'éfavirenz.

Résistance croisée

Dans les cultures cellulaires, les profils de résistance croisée de l'éfavirenz, de la névirapine et de la délavirdine ont montré que la substitution K103N confère une perte de sensibilité aux trois INNTI. Deux des trois isolats cliniques résistants à la délavirdine examinés présentaient une résistance croisée vis-à-vis de l'éfavirenz et contenaient la mutation K103N. Un troisième isolat, qui comportait une substitution au niveau du codon 236 de la transcriptase inverse, n'a pas présenté de résistance croisée avec l'éfavirenz.

Des isolats viraux de cellules mononucléées circulantes ont été prélevés chez des patients participant à des études cliniques avec l'éfavirenz et présentant des signes d'échec thérapeutique au traitement (rebond de leur charge virale). La sensibilité de ces isolats aux INNTI a été évaluée. Treize isolats qui s'étaient antérieurement révélés

résistants à l'éfavirenz se sont également montrés résistants à la névirapine et la délavirdine. Cinq de ces isolats résistants aux INNTI ont présenté la mutation K103N ou la substitution valine à isoleucine au codon 108 (V108I) de la transcriptase inverse. En échec du traitement par éfavirenz, trois des isolats testés sont restés sensibles à l'éfavirenz dans les cultures cellulaires et sont également restés sensibles à la névirapine et à la délavirdine.

La possibilité de résistance croisée entre l'éfavirenz et les IPest faible car ces molécules font appel à des cibles enzymatiques différentes. De même, la possibilité de résistance croisée entre l'éfavirenz et les INTI est faible en raison des différents sites de liaison utilisés sur la cible et des différents mécanismes d'action.

Efficacité clinique

L'éfavirenz n'a pas été étudié dans le cadre d'études cliniques contrôlées chez les patients à un stade avancé de la maladie, notamment chez les patients dont les taux en CD4 sont < 50 cellules/mm³, ni chez les patients ayant été antérieurement exposés aux IP ou aux INNTI. On possède une expérience clinique limitée des associations incluant la didanosine ou la zalcitabine dans le cadre d'essais contrôlés.

Lors de deux études contrôlées (006 et ACTG 364) menées pendant une période d'un an environ où l'éfavirenz était associé à des INTI et/ou à des IP, on a observé, chez les patients infectés par le VIH, une réduction de la charge virale au-dessous de la limite de détection et une augmentation des taux de lymphocytes CD4, tant chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral que chez les patients ayant déjà reçu des INTI. L'étude 020, qui a duré 24 semaines, a donné des résultats similaires chez les patients antérieurement traités par des INTI. Dans ces études, la posologie de l'éfavirenz a été de 600 mg en une prise quotidienne. La dose d'indinavir a été de 1 000 mg toutes les 8 heures en association à l'éfavirenz et de 800 mg toutes les 8 heures en l'absence d'un traitement associé par l'éfavirenz. La posologie du nelfinavir a été de 750 mg, trois fois par jour. Dans chacune des études suivantes, les INTI ont été administrés toutes les 12 heures à des doses standard.

L'étude 006 est une étude randomisée, ouverte, comparant les associations éfavirenz + zidovudine + lamivudine ou éfavirenz + indinavir à l'association indinavir + zidovudine + lamivudine chez 1 266 patients n'ayant jamais été traités par éfavirenz, lamivudine, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et antiprotéases. A la baseline, le taux moyen de CD4 était de 341 cellules/mm³ et le taux moyen d'ARN-VIH plasmatique était de 60 250 copies/mL. Les résultats d'efficacité de l'étude 006, sur un sous-groupe de 614 patients qui avaient été inclus dans l'étude depuis au moins 48 semaines, sont présentés dans le Tableau 2. Dans l'analyse des taux de réponse (Non Completer = Failure [NC = F]) : les patients pour lesquels on ne dispose pas de données au moment de l'analyse sont considérés comme des échecs, les patients étant sortis prématurément de l'étude pour une raison quelconque ou ayant manqué une mesure de leur ARN-VIH plasmatique, laquelle a été précédée ou suivie d'une mesure supérieure à la limite de détection, ont été considérés comme ayant un taux d'ARN-VIH supérieure à 50 ou à 400 copies/mL pour ce qui concerne les données manquantes.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité de l'étude 006

	n	Taux de réponse (NC = F ^a) ARN-VIH plasmatique		Médiane des variations par rapport à la valeur de base des CD4 cellules/mm ³ (E.S.M. ^c)
		< 400 copies/mL (95% I.C. ^b)	< 50 copies/mL (95% I.C. ^b)	
Traitements ^d		48 semaines	48 semaines	48 semaines
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12,3)

^a NC = F, patients n'ayant pas terminé l'étude = Echec.

^b I.C., intervalle de confiance.

^c E.S.M., erreur standard de la médiane.

^d EFV, éfavirenz; ZDV, zidovudine; 3TC, lamivudine; IDV, indinavir.

Les résultats à long terme de l'étude 006 à 168 semaines (160 patients recevant EFV+IDV, 196 patients recevant EFV+ZDV+3TC et 127 patients recevant IDV+ZDV+3TC ont respectivement terminé l'étude) suggèrent la durabilité de la réponse en terme de proportion de patients ayant un taux d'ARN-VIH plasmatique < 400 copies/mL, de proportion de patients ayant un taux d'ARN-VIH plasmatique < 50 copies/mL et en terme d'augmentation moyenne par rapport au taux initial de CD4.

Les résultats d'efficacité des études ACTG 364 et 020 sont présentés dans le tableau 3. L'étude ACTG 364 a inclus 196 patients qui ont été traités par des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et pas par des antiprotéases ou des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. L'étude 020 a inclus 327 patients qui ont été traités par des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et pas par des antiprotéases ou des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Les médecins étaient autorisés à changer les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse de leurs patients au moment de l'inclusion dans l'étude. Les taux de réponses ont été plus élevés chez les patients chez lesquels les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ont été modifiés.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité des études ACTG 364 et 020

Numéro de l'étude/ Traitements ^b	n	Taux de réponse (NC = F ^a) ARN-VIH plasmatique				Médiane des variations par rapport à la valeur de base des CD4	
		%	(95% I.C. ^c)	%	(95% I.C. ^c)	cellules/m ³	(E.S.M. ^d)
Etude ACTG 364		< 500 copies/mL		< 50 copies/mL			
48 semaines							
EFV + NFV + INTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + INTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + INTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Etude 020		< 400 copies/mL		< 50 copies/mL			
24 semaines							
EFV + IDV + INTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + INTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^a NC = F, patients n'ayant pas terminé l'étude = Echec.

^b EFV, éfavirenz; ZDV, zidovudine; 3TC, lamivudine; IDV, indinavir; INTI, inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse; NFV, nelfinavir.

^c I.C., Intervalle de Confiance.

^d E.S.M., Erreur standard de la médiane.

---, non effectué

Population pédiatrique

L'étude AI266922 est une étude en ouvert évaluant la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'activité antivirale de SUSTIVA en association avec la didanosine et l'emtricitabine chez des patients pédiatriques naïfs ou prétraités par un médicament antirétroviral. Trente-sept patients pédiatriques âgés de 3 mois à 6 ans (médiane 0,7 ans) ont été traités avec SUSTIVA. A l'initiation du traitement, le taux médian d'ARN VIH-1 plasmatique était de 5,88 log₁₀ copies/mL, le taux médian de lymphocytes CD4 était de 1144 cellules/mm³ et le pourcentage médian de CD4 était de 25 %. La durée médiane de traitement de l'étude était de 132 semaines ; 27 % des patients ont arrêté le traitement avant 48 semaines. En analyse en ITT, les pourcentages de patients avec un taux d'ARN VIH < 400 copies/mL et < 50 copies/mL à 48 semaines étaient respectivement de 57 % (21/37) et de 46 % (17/37). L'augmentation médiane des lymphocytes CD4 entre l'initiation du traitement et la semaine 48 a été de 215 cellules/mm³ et l'augmentation médiane du pourcentage de lymphocytes CD4 a été de 6 %.

L'étude PACTG 1021 est une étude en ouvert évaluant la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'activité antivirale de SUSTIVA en association avec la didanosine et l'emtricitabine chez des patients pédiatriques qui étaient naïfs de traitement antirétroviral. Quarante-trois patients âgés de 3 mois à 21 ans (médiane : 9,6 ans) étaient traités avec SUSTIVA. A l'initiation du traitement, le taux médian d'ARN VIH-1 plasmatique était de 4,8 log₁₀ copies/mL, le taux médian de lymphocytes CD4 était de 367 cellules/mm³ et le pourcentage médian de CD4 était de 18 %. La durée médiane de traitement de l'étude était de 181 semaines ; 16 % des patients ont arrêté le traitement avant 48 semaines. En analyse en ITT, les pourcentages de patients avec un taux d'ARN VIH < 400 copies/mL et < 50 copies/mL à 48 semaines étaient respectivement de 77 % (33/43) et de 70 % (30/43). L'augmentation médiane des lymphocytes CD4 entre l'initiation du traitement et la semaine 48 a été de 238 cellules/mm³ et l'augmentation médiane du pourcentage de CD4 a été de 13 %.

L'étude PACTG 382 est une étude en ouvert évaluant la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'activité antivirale de SUSTIVA en association avec le nelfinavir et un INTI chez des patients pédiatriques naïfs de traitement antirétroviraux et chez des patients pédiatriques prétraités par un INTI. Cent-deux patients pédiatriques âgés de 3 mois à 16 ans (médiane : 5,7 ans) ont été traités avec SUSTIVA. Quarante-sept pourcent des patients avaient reçu un traitement antirétroviral antérieur. A l'initiation du traitement, le taux médian d'ARN VIH-1 plasmatique était de 4,57 log₁₀ copies/mL, le taux médian de lymphocytes CD4 était de 755 cellules/mm³ et le pourcentage médian de CD4 était de 30%. La durée médiane de traitement de l'étude était de 118 semaines ; 25 % des patients ont arrêté le traitement avant 48 semaines. En analyse en ITT, les pourcentages de patients avec un taux d'ARN VIH < 400 copies/mL et <50 copies/mL à 48 semaines étaient respectivement de 57% (58/102) et de 43% (44/102). L'augmentation médiane des lymphocytes CD4 entre l'initiation du traitement et la semaine 48 a été de 128 cellules/mm³ et l'augmentation médiane du pourcentage de CD4 a été de 5%.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Cinq heures après l'ingestion d'une dose orale unique comprise entre 100 et 1 600 mg d'éfavirenz, les concentrations plasmatiques maximales obtenues par les sujets non infectés sont comprises entre 1,6 et 9,1 µM. L'augmentation des doses donne lieu à une élévation de la C_{max} et de l'aire sous la courbe pour les doses allant jusqu'à 1 600 mg. Cependant, l'élévation de ces paramètres n'est pas tout à fait proportionnelle, ce qui suggère que l'absorption est moindre avec des doses élevées. Le délai nécessaire pour obtenir des concentrations plasmatiques maximales (de 3 à 5 heures) reste inchangé après des doses multiples et les concentrations plasmatiques atteignent l'état d'équilibre au bout de 6 à 7 jours.

Chez les patients infectés par le VIH, les valeurs moyennes à l'état d'équilibre de la C_{max}, de la C_{min} et de l'aire sous la courbe sont linéaires aux doses quotidiennes de 200, 400 et 600 mg. Chez 35 patients recevant 600 mg d'éfavirenz en prise quotidienne unique, la valeur de la C_{max} à l'état d'équilibre était de 12,9 ± 3,7 µM (29%) [moyenne ± écart-type (% coefficient de variation)] tandis que la valeur de la C_{min} à l'état d'équilibre était de 5,6 ± 3,2 µM (57%). Quant à l'aire sous la courbe, elle atteint 184 ± 73 µM·h (40%).

Effet de la nourriture

L'aire sous la courbe et la C_{max} après une dose unique de 600 mg d'éfavirenz comprimé pelliculé chez les volontaires non infectés ont été augmentées respectivement de 28% (I.C. 90% : 22 à 33%) et 79% (I.C. 90% : 58 à 102%) après un repas riche en graisses, par rapport aux valeurs obtenues après la prise du médicament à jeun (voir rubrique 4.4).

Distribution

L'éfavirenz est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines (de 99,5 à 99,75% environ), et surtout à l'albumine. Chez les patients infectés par le VIH-1 (n = 9) ayant reçu de 200 à 600 mg d'éfavirenz par jour pendant au moins un mois, les concentrations dans le liquide céphalorachidien sont comprises entre 0,26 et 1,19% (moyenne de 0,69%) de la concentration plasmatique correspondante. Cette proportion est environ trois fois supérieure à la fraction plasmatique (libre) non liée aux protéines de l'éfavirenz.

Biotransformation

Des études chez l'homme et des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont montré que l'éfavirenz était principalement métabolisé par le cytochrome P450 en métabolites hydroxylés avec glucuronoconjugaison ultérieure de ces métabolites. Ces métabolites sont inactifs contre le VIH-1. Les études *in vitro* suggèrent que le CYP3A4 et le CYP2B6 sont les principales isoenzymes responsables du métabolisme de l'éfavirenz et que ce dernier inhibe les isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 du cytochrome P450. Dans des études *in vitro*, l'éfavirenz n'a pas inhibé l'isoenzyme CYP2E1 et a inhibé les isoenzymes CYP2D6 et CYP1A2 à des concentrations bien supérieures à celles obtenues cliniquement.

La concentration plasmatique d'éfavirenz peut être augmentée chez les patients homozygotes G516T, variante génétique de l'isoenzyme CYP2B6. Les conséquences cliniques d'une telle association ne sont pas connues; cependant, la probabilité d'une fréquence et sévérité accrue des effets indésirables liés à l'éfavirenz ne peut être exclue

Il a été montré que l'éfavirenz induit le CYP3A4 et CYP2B6, ce qui signifie qu'il induit son propre métabolisme, ce qui peut être cliniquement significatif chez certains patients. Chez les volontaires non infectés, l'administration réitérée de 200 à 400 mg par jour, pendant 10 jours, s'est traduite par une accumulation inférieure à celle prévue (de 22 à 42% inférieure) et des demi-vies d'élimination plus courtes comparées à l'administration d'une dose unique (voir ci-dessous). Il a été montré que l'éfavirenz induit également l'UGT1A1. Les concentrations du raltegravir (un substrat de l'UGT1A1) sont diminuées en présence d'éfavirenz (voir rubrique 4.5, table 1). Bien que les données *in vitro* suggèrent que l'éfavirenz inhibe le CYP2C9 et CYP2C19, il existe des rapports contradictoires à la fois d'augmentation et de diminution des concentrations des substrats de ces enzymes en cas de co-administration avec l'éfavirenz *in vivo*. L'effet final de la co-administration n'est pas clair.

Élimination

Après administration unique, l'éfavirenz possède une demi-vie d'élimination relativement longue, d'au moins 52 heures, tandis que la demi-vie d'élimination est comprise entre 40 et 55 heures après administration réitérée. Environ 14 à 34% d'une dose d'éfavirenz radiomarquée sont retrouvés dans les urines et moins de 1% de la dose d'éfavirenz est excrété sous forme inchangée dans les urines.

Insuffisance hépatique

Dans une étude de dose unique, la demi-vie était deux fois plus importante chez le seul patient présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh, Classe C), ce qui suggère la possibilité d'une accumulation bien supérieure. Une étude à dose multiple n'a démontré aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh, Classe A) comparée aux contrôles. Les données étaient insuffisantes pour déterminer si une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh, Stade B ou C) avaient un effet sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz.

Sexe, population et âge

Bien que des données limitées suggèrent que les femmes de même que les patients d'origine asiatique et des îles pacifiques soient susceptibles d'avoir des taux d'éfavirenz supérieurs, ces derniers ne semblent pas présenter une tolérance moindre à l'éfavirenz. Les personnes âgées n'ont pas fait l'objet d'études pharmacocinétiques.

Population pédiatrique

Les paramètres pharmacocinétiques de l'éfavirenz à l'état d'équilibre chez les patients pédiatriques ont été estimés par un modèle pharmacocinétique de population et sont résumés dans le tableau 4 en fonction du poids corporel correspondant aux doses recommandées.

Tableau 4 : Estimation des paramètres pharmacocinétiques d'éfavirenz à l'état d'équilibre (gélule entière ou contenu de la gélule) chez les patients pédiatriques infectés par le VIH

Poids corporel	Dose	ASC ₍₀₋₂₄₎ µM·h moyenne	C _{max} µg/mL moyenne	C _{min} µg/mL moyenne
3,5-5 kg	100 mg	220,52	5,81	2,43
5-7,5 kg	150 mg	262,62	7,07	2,71
7,5-10 kg	200 mg	284,28	7,75	2,87
10-15 kg	200 mg	238,14	6,54	2,32
15-20 kg	250 mg	233,98	6,47	2,3
20-25 kg	300 mg	257,56	7,04	2,55
25-32,5 kg	350 mg	262,37	7,12	2,68
32,5-40 kg	400 mg	259,79	6,96	2,69
>40 kg	600 mg	254,78	6,57	2,82

5.3 Données de sécurité précliniques

L'éfavirenz ne s'est pas avéré mutagène, ni clastogène dans les études conventionnelles de génotoxicité.

Chez les rats, l'éfavirenz a induit des résorptions fœtales. Des malformations ont été observées chez 3 des 20 fœtus/nouveaux-nés de femelles cynomolgus traitées par éfavirenz ayant reçu des doses entraînant des concentrations plasmatiques en éfavirenz similaires à celles observées chez l'homme. Une anencéphalie et une

anophtalmie unilatérale avec hypertrophie secondaire de la langue ont été observées chez un fœtus et une microphthalmie a été décelée chez un deuxième foetus tandis qu'un troisième a présenté une division palatine. Aucune malformation n'a été observée chez les fœtus de rates et de lapines traitées par l'éfavirenz.

Une hyperplasie biliaire a été observée chez des singes cynomolgus ayant reçu, sur des périodes supérieures ou égales à un an, une dose d'éfavirenz correspondant à des valeurs moyennes d'aire sous la courbe environ 2 fois supérieures à celles observées chez l'homme ayant reçu la dose recommandée. L'hyperplasie biliaire a régressé à l'arrêt du traitement. Une fibrose biliaire a été observée chez les rats. Des convulsions de courte durée ont été observées chez des singes recevant de l'éfavirenz sur des périodes supérieures ou égales à un an, à des doses correspondant à des valeurs plasmatiques d'aire sous la courbe 4 à 13 fois supérieures à celles observées chez l'homme ayant reçu la dose recommandée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Les études de carcinogénicité ont montré une augmentation de la fréquence de tumeurs hépatiques et pulmonaires chez les souris femelles, mais pas chez les souris mâles. Le mécanisme de développement des tumeurs et la pertinence clinique chez l'homme ne sont pas connus.

Les études de carcinogénicité chez les souris mâles, les rats mâles et femelles se sont révélées négatives. Bien que le potentiel carcinogène chez l'homme ne soit pas connu, ces données suggèrent que le bénéfice clinique attendu soit supérieur au risque carcinogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu

Croscarmellose de sodium
Cellulose microcristalline
Laurylsulfate de sodium
Hydroxypropylcellulose
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium.

Pelliculage

Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 400
Oxyde de fer jaune (E172)
Cire de carnauba.

Encres d'impression

Hypromellose (E464)
Propylène glycol
Acide carminique de cochenille (E120)
Carmin d'indigo (E132)
Dioxyde de titane (E171).

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en polyéthylène haute densité munis d'un bouchon en polypropylène avec fermeture de sécurité enfant. Chaque emballage contient 1 flacon de 30 comprimés pelliculés.

Boîtes de 30 x 1 ou multi boîtes de 90 (3 x 30 x 1) comprimés pelliculés en plaquettes thermoformées d'aluminium/PVC pour délivrance à l'unité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières pour l'utilisation et la manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/110/008 - flacon
EU/1/99/110/009 - plaquette thermoformée
EU/1/99/110/010 - plaquette thermoformée

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 28 mai 1999
Date du dernier renouvellement: 23 avril 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament: <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Royaume-Uni

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché réalisera les activités et interventions décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2. de l'Autorisation de Mise sur le Marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET DE L'ETIQUETAGE DES FLACONS

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SUSTIVA 50 mg, gélules
éfavirenz

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque gélule contient 50 mg d'éfavirenz

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: contient du lactose monohydraté (voir notice pour plus d'informations).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE
HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES
OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

D15 T867
Irlande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/110/001

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

SUSTIVA 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Emballage extérieur : code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Emballage extérieur :

PC: {numéro} [code CIP]

SN: {numéro} [numéro de série]

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET DE L'ETIQUETAGE DES FLACONS

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SUSTIVA 100 mg, gélules
éfavirenz

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque gélule contient 100 mg d'éfavirenz

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: contient du lactose monohydraté (voir notice pour plus d'informations).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE
HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES
OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

D15 T867
Irlande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/110/002

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

SUSTIVA 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Emballage extérieur : code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Emballage extérieur :

PC: {numéro} [code CIP]

SN: {numéro} [numéro de série]

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET DE L'ETIQUETAGE DES FLACONS
TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR DES PLAQUETTES THERMOFORMEES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SUSTIVA 200 mg, gélules
éfavirenz

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque gélule contient 200 mg d'éfavirenz

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: contient du lactose monohydraté (voir notice pour plus d'informations).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

90 gélules: flacon
42 x 1 gélules: plaquette thermoformée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE
HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES
OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Dublin 15
D15 T867
Irlande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/110/003: flacon
EU/1/99/110/004: plaquette thermoformée

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

SUSTIVA 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Emballage extérieur : code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Emballage extérieur :

PC: {numéro} [code CIP]

SN: {numéro} [numéro de série]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU
LES FILMS THERMOSOUEDES**

ETIQUETAGE DES PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SUSTIVA 200 mg, gélules
éfavirenz

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET DE ETIQUETAGE DES FLACONS
TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR DES PLAQUETTES THERMOFORMEES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SUSTIVA 600 mg, comprimés pelliculés
éfavirenz

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 600 mg d'éfavirenz.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient : lactose monohydraté. Voir notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Flacon

30 comprimés pelliculés

Plaquette thermoformée

30 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE
HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES
OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Flacon
EU/1/99/110/008

Plaquette thermoformée
EU/1/99/110/009

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

SUSTIVA 600 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Emballage extérieur : code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Emballage extérieur :
PC: {numéro} [code CIP]
SN: {numéro} [numéro de série]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR DES PLAQUETTES THERMOFORMEES EN MULTIBOITE (AVEC CADRE BLEU)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SUSTIVA 600 mg, comprimés pelliculés
éfavirenz

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 600 mg d'éfavirenz.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient : lactose monohydraté. Voir notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Multiboîte : 90 (3 boîtes de 30 x 1) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

D15 T867
Irlande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/110/010

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

SUSTIVA 600 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Emballage extérieur : code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Emballage extérieur :

PC: {numéro} [code CIP]

SN: {numéro} [numéro de série]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT EXTERIEUR

**TEXTE DU CARTON INTERMEDIAIRE POUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES EN MULTIBOITE (SANS CADRE BLEU)
30 X 1 COMPRIMES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SUSTIVA 600 mg, comprimés pelliculés
éfavirenz

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 600 mg d'éfavirenz.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient : lactose monohydraté. Voir notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 x 1 comprimés pelliculés
La composition d'une multiboîte ne peut être vendue séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Irlande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/110/010

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

SUSTIVA 600 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Emballage extérieur : code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Emballage extérieur :

PC: {numéro} [code CIP]

SN: {numéro} [numéro de série]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU
LES FILMS THERMOSOUEDES**

ETIQUETAGE DES PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SUSTIVA 600 mg, comprimé pelliculé
éfavirenz

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

SUSTIVA 50 mg, gélules éfavirenz

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que SUSTIVA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre SUSTIVA
3. Comment prendre SUSTIVA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver SUSTIVA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que SUSTIVA et dans quel cas est-il utilisé

SUSTIVA, qui contient la substance active éfavirenz est un médicament antirétroviral de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). C'est un **médicament antirétroviral qui agit contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1)** en réduisant la quantité de virus présente dans le sang. Il est utilisé par les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 3 mois et plus et pesant au moins 3,5kg. Votre médecin vous a prescrit SUSTIVA parce que vous êtes infecté(e) par le VIH. Pris en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, SUSTIVA réduit la quantité de virus présente dans le sang. Cela renforcera votre système immunitaire et réduira le risque de maladies liées à l'infection par le VIH.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre SUSTIVA

Ne prenez jamais SUSTIVA

- **si vous êtes allergique** à l'éfavirenz ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6). Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.
- **si vous souffrez d'insuffisance hépatique sévère.**
- **si vous souffrez d'une maladie cardiaque, telle que des changements de votre rythme ou de fréquence cardiaque, un rythme cardiaque lent ou une maladie cardiaque sévère.**
- si au moins un membre de votre famille (parents, grands-parents, frères ou soeurs) est mort soudainement des suites d'un problème cardiaque ou est né avec des problèmes cardiaques.
- si votre médecin vous a informé que vous aviez un taux élevé ou bas d'électrolytes dans le sang tels que potassium ou magnésium.
- **si vous prenez actuellement** l'un des médicaments suivants (voir également la rubrique Autres médicaments et SUSTIVA):
 - **astémizole ou terfénaire** (utilisés pour traiter les symptômes allergiques)
 - **bépridil** (utilisé pour traiter les maladies cardiaques)
 - **cisapride** (utilisé pour traiter les brûlures digestives)
 - **alcaloïdes de l'ergot de seigle** (par exemple ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine et méthylergonovine) (utilisés pour traiter des migraines et des algies vasculaires de la face)
 - **midazolam ou triazolam** (utilisés pour vous aider à dormir)

- **pimozide, imipramine, amitriptyline ou clomipramine** (utilisé pour traiter certains troubles mentaux)
- **elbasvir ou grazoprévir** (utilisés pour traiter l'hépatite C)
- **millepertuis** (*Hypericum perforatum*) (un remède à base de plantes utilisé dans le traitement de la dépression ou l'anxiété)
- **flécaïnide, métoprolol** (utilisés pour traiter un battement irrégulier du coeur)
- **certains antibiotiques** (macrolides, fluoroquinolones, imidazole)
- **antifongiques triazolés**
- certains **traitements antipaludéens**
- **méthadone** (utilisée dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés)

Prévenez immédiatement votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments. La prise de ces médicaments en association avec SUSTIVA risque d'engendrer des effets indésirables graves et/ou pouvant mettre votre vie en danger, ou peut empêcher SUSTIVA d'agir correctement.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre SUSTIVA.

- **SUSTIVA doit être pris avec d'autres médicaments agissant contre le virus VIH.** Si vous avez commencé un traitement à base de SUSTIVA parce que votre traitement actuel n'était pas en mesure de prévenir la multiplication du virus, il vous faudra prendre un autre médicament que vous n'avez jamais pris auparavant.
- Ce médicament ne permet pas de guérir l'infection par le VIH, et vous pouvez continuer à présenter des infections ou d'autres maladies liées au VIH.
- Pendant votre traitement par SUSTIVA, vous devrez continuer à vous faire suivre par votre médecin.
- **Veuillez informer votre médecin :**
 - **si vous avez des antécédents de maladie mentale**, y compris de dépression ou de toxicomanie ou d'abus d'alcool. Avertissez immédiatement votre médecin si vous vous sentez déprimé(e), si vous avez des idées suicidaires ou si vous avez des pensées étranges (voir rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels*).
 - **si vous avez des antécédents de convulsions (ou de crises d'épilepsie)**, ou si vous êtes traité(e) par des anticonvulsivants tels que carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne. Si vous prenez l'un de ces médicaments, votre médecin devra peut-être mesurer la concentration du médicament anticonvulsivant dans votre sang pour s'assurer que celle-ci n'est pas affectée par la prise de SUSTIVA. Votre médecin pourra aussi vous prescrire un anticonvulsivant différent.
 - **si vous avez des antécédents de maladie du foie, y compris une hépatite chronique active.** Les patients ayant une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque plus élevé de problèmes hépatiques graves et potentiellement fatals. Votre médecin pourra vous prescrire des analyses de sang afin de surveiller le fonctionnement de votre foie ou il peut vous prescrire un autre médicament. **Si vous souffrez d'une maladie sévère du foie, ne prenez jamais SUSTIVA** (voir rubrique 2, Ne prenez jamais SUSTIVA).
 - si vous êtes atteint d'un trouble cardiaque, tel qu'une anomalie de l'activité électrique du coeur appelée allongement de l'intervalle QT.
- **Pendant votre traitement par SUSTIVA, soyez attentif à la survenue de certains signes :**
 - **des sensations de vertiges, une difficulté à dormir, une somnolence, une difficulté à se concentrer ou des rêves anormaux.** Ces effets indésirables peuvent commencer au cours des deux premiers jours du traitement et disparaissent habituellement après les deux à quatre premières semaines de traitement.
 - **des signes d'éruptions cutanées.** Si vous constatez des signes d'éruptions cutanées sévères avec des vésicules, de la fièvre, arrêtez de prendre SUSTIVA et contactez immédiatement votre médecin. Si vous avez déjà eu une éruption cutanée en prenant un autre INNTI, vous pouvez présenter un risque plus important d'avoir une éruption cutanée avec SUSTIVA.

- **tout signe d'inflammation ou d'infection.** Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer immédiatement votre médecin.
En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.
- **problèmes osseux.** Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Enfants et adolescents

SUSTIVA n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 3 mois ou pesant moins de 3,5 kg car il n'a pas été suffisamment étudié chez ces patients.

Autres médicaments et SUSTIVA

Vous ne devez jamais prendre SUSTIVA avec certains médicaments. La liste de ceux-ci se trouve au paragraphe « Ne prenez jamais SUSTIVA », au début de la rubrique 2. Cela inclut certains médicaments communs et certains remèdes à base de plantes (millepertuis) qui peuvent entraîner des interactions graves.

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

SUSTIVA peut interagir avec d'autres médicaments, incluant des préparations à base de plantes tels que des extraits de *Ginkgo biloba*. Ainsi les quantités de SUSTIVA ou d'autres médicaments dans votre sang peuvent être modifiés. Ceci peut empêcher vos médicaments d'agir correctement ou en aggraver les effets indésirables. Dans certains cas, votre médecin devra ajuster la dose ou vérifier vos concentrations sanguines. **Il est important d'indiquer à votre médecin** ou à votre pharmacien **si vous prenez actuellement l'un des médicaments suivants :**

- **Autres médicaments utilisés pour l'infection par le VIH :**
 - les inhibiteurs de protéase : darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir associé au ritonavir, saquinavir ou fosamprénavir/saquinavir. Votre médecin pourra envisager de vous donner un autre médicament ou de changer la dose des inhibiteurs de protéase.
 - maraviroc
 - le comprimé d'association contenant de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir ne doit pas être pris avec SUSTIVA à moins d'être recommandé par votre médecin, puisqu'il contient de l'éfavirenz, le même principe actif que SUSTIVA.
- **Médicaments utilisés pour traiter une infection par l'hépatite C :** bocéprévir, télaprévir, elbasvir/grazoprévir, siméprévir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, glecaprévir/pibrentasvir.
- **Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes,** y compris la tuberculose et les infections liées au SIDA du type *Mycobacterium avium* : clarithromycine, rifabutine, rifampicine. Votre médecin pourra envisager de changer la dose ou de vous donner un autre antibiotique. De plus, votre médecin pourra envisager de vous prescrire une dose supplémentaire de SUSTIVA.

- **Médicaments utilisés pour traiter les infections dues à des champignons (antifongiques) :**
 - voriconazole. SUSTIVA peut faire baisser la concentration de voriconazole dans votre sang et le voriconazole peut augmenter la concentration de SUSTIVA dans votre sang. Si vous prenez ces deux médicaments ensemble, la dose de voriconazole doit être augmentée et la dose d'éfavirenz doit être réduite. Il est nécessaire de consulter préalablement votre médecin.
 - itraconazole. SUSTIVA peut faire baisser la concentration d'itraconazole dans votre sang.
 - posaconazole. SUSTIVA peut faire baisser la concentration de posaconazole dans votre sang.
- **Médicaments utilisés pour traiter les infections parasitaires :**
 - praziquantel : SUSTIVA peut faire baisser la concentration de praziquantel dans votre sang. Si vous prenez ces deux médicaments ensemble, votre médecin peut recommander d'augmenter la dose de praziquantel, si besoin.
- **Médicaments utilisés pour traiter le paludisme :**
 - artémether/luméfantrine : SUSTIVA peut faire baisser la concentration d'artémether/luméfantrine dans votre sang.
 - atovaquone/proguanil : SUSTIVA peut faire baisser la concentration d'atovaquone/proguanil dans votre sang.
- **Médicaments utilisés pour traiter des convulsions/crises d'épilepsie (anticonvulsivants) :** carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital. SUSTIVA peut réduire la quantité de l'anticonvulsivant dans votre sang. La carbamazépine peut compromettre l'efficacité de SUSTIVA. Votre médecin pourra envisager de vous prescrire un anticonvulsivant différent.
- **Médicaments utilisés pour abaisser les graisses du sang (dénommés aussi statines) :** atorvastatine, pravastatine, simvastatine. SUSTIVA peut réduire la quantité de statines dans votre sang. Votre médecin vérifiera votre taux de cholestérol et pourra envisager de changer la dose de votre statine, si besoin.
- **La méthadone**, un médicament utilisé pour traiter la toxicomanie aux opiacés : votre médecin pourrait vous recommander un traitement alternatif.
- **Le métamizole**, un médicament utilisé pour traiter la douleur et la fièvre.
- **La sertraline**, un médicament utilisé pour traiter la dépression : votre médecin devra peut-être changer votre dose de sertraline.
- **Le bupropion** (un médicament utilisé pour traiter la dépression ou pour aider à arrêter de fumer) : votre médecin devra peut-être changer votre dosage de bupropion.
- **Le diltiazem ou médicaments similaires (appelés les inhibiteurs calciques qui sont des médicaments généralement utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou des problèmes cardiaques) :** lorsque vous commencez votre traitement par SUSTIVA, votre médecin devra peut-être changer votre dose d'inhibiteur calcique.
- **Immunosuppresseurs tels que cyclosporine, sirolimus ou tacrolimus** (médicaments utilisés pour la prévention du rejet des greffes d'organe). Lorsque vous commencez ou vous arrêtez de prendre SUSTIVA, votre médecin surveillera étroitement vos concentrations plasmatiques d'immunosuppresseur et devra peut-être changer sa dose.
- **Les contraceptifs hormonaux tels que la pilule contraceptive, une méthode contraceptive par injection (par exemple, Depo-Provera) ou un implant contraceptif (Implanon) :** vous devez également utiliser une méthode de contraception mécanique fiable (voir Grossesse et Allaitement). SUSTIVA peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux moins efficaces. Des grossesses ont été rapportées chez des femmes prenant SUSTIVA et utilisant un implant contraceptif; cependant il n'a pas été démontré que le traitement par SUSTIVA a été la cause de l'échec de la contraception.
- **La warfarine ou acénocoumarol** (médicaments utilisés pour réduire la coagulation du sang), votre médecin devra peut-être ajuster votre dose de warfarine.
- Des extraits de *Ginkgo biloba* (une préparation à base de plantes).
- **Médicaments présentant un effet sur le rythme cardiaque :**

- ❑ Médicaments utilisés pour traiter un trouble du rythme cardiaque, tels que flécaïnide ou métropolol.
- ❑ Médicaments utilisés pour traiter une dépression, tels que imipramine, amitriptyline ou clomipramine.
- ❑ Antibiotiques tels que macrolides, fluoroquinolones ou imidazole.

SUSTIVA avec les aliments et les boissons

La prise de SUSTIVA à jeun peut diminuer les effets indésirables. Le jus de pamplemousse doit être évité quand vous prenez SUSTIVA.

Grossesse et allaitement

Les femmes ne doivent pas débuter une grossesse pendant le traitement par SUSTIVA, ni dans les 12 semaines qui suivent la fin du traitement. Votre médecin peut exiger que vous fassiez un test de grossesse pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte avant de commencer le traitement par SUSTIVA.

Si vous êtes en âge de procréer pendant le traitement par SUSTIVA, vous devez utiliser une méthode de contraception mécanique fiable (par exemple, un préservatif) associée à d'autres méthodes contraceptives, dont les contraceptifs oraux (pilule) et les autres contraceptifs hormonaux (par exemple : implants, injections). L'éfavirenz peut rester dans votre sang pendant un certain temps après l'arrêt du traitement. C'est pourquoi vous devez continuer à utiliser des mesures contraceptives, telles que celles citées ci-dessus, pendant 12 semaines après avoir arrêté de prendre SUSTIVA.

Informez votre médecin immédiatement si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez de l'être. Si vous êtes enceinte, vous ne devez prendre SUSTIVA que si votre médecin, en accord avec vous, décide que ce traitement est absolument nécessaire. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Des malformations congénitales graves ont été observées chez des animaux à naître et chez des bébés de femmes traitées par l'éfavirenz ou par une association médicamenteuse contenant de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir pendant la grossesse. Si vous avez pris SUSTIVA ou le comprimé d'association contenant de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir pendant votre grossesse, votre médecin peut vous prescrire des analyses sanguines régulières et d'autres examens diagnostiques pour surveiller le développement de votre enfant.

Vous ne devez pas allaiter votre bébé si vous prenez SUSTIVA.

L'allaitement **n'est pas recommandé** chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous **devez en discuter avec** votre médecin **dès que possible.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

SUSTIVA contient de l'éfavirenz et peut provoquer des vertiges, des difficultés de concentration et une somnolence. Si vous vous sentez mal, il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certains outils ou machines.

SUSTIVA contient du lactose dans chaque dose journalière de 600 mg.

Si votre médecin vous a mis en garde au sujet d'une intolérance à certains sucres, veuillez le consulter avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre SUSTIVA

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Votre médecin vous informera de la posologie recommandée.

- La dose pour les adultes est de 600 mg en une prise par jour.
- La dose de SUSTIVA peut être augmentée ou diminuée si vous prenez aussi d'autres médicaments (Voir Autres médicaments et SUSTIVA).
- SUSTIVA doit être utilisé par voie orale. Il est recommandé de prendre SUSTIVA à jeun, de préférence au coucher. Cela pourrait rendre quelques effets indésirables (par exemple, vertiges, somnolence) moins gênants. En général, on définit le terme "à jeun" comme 1 heure avant ou 2 heures après un repas.

- Il est recommandé d'avaler la gélule en entier avec de l'eau.
- SUSTIVA doit être pris tous les jours.
- SUSTIVA ne doit jamais être utilisé seul pour traiter l'infection au VIH. SUSTIVA doit toujours être associé à d'autres médicaments anti-VIH.


Utilisation chez l'enfant et chez l'adolescent

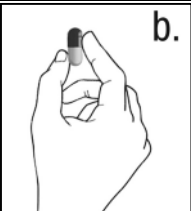
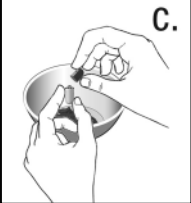
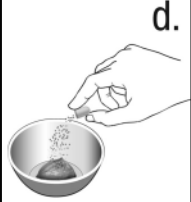

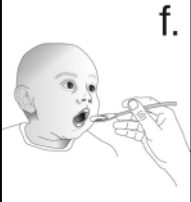
- SUSTIVA 50 mg, gélules, peut être pris par les adolescents et les enfants âgés de 3 mois et plus et pesant au moins 3,5 kg qui sont capables d'avaler les gélules. Ouvrir la gélule et prendre le contenu avec une petite quantité de nourriture peut être envisagé chez les enfants qui ne peuvent pas avaler une gélule.
- Pour les enfants et les adolescents la dose est calculée sur le poids corporel et doit être administrée en une seule prise quotidienne, comme suit :

Poids corporel kg	SUSTIVA Dose (mg)	Nombre de Gélules ou de Comprimés et Dose à Administrer
3,5 à < 5	100	une gélule de 100 mg
5 à < 7,5	150	une gélule de 100 mg + une gélule de 50 mg
7,5 à < 15	200	une gélule de 200 mg
15 à < 20	250	une gélule de 200 mg + une gélule de 50 mg
20 à < 25	300	trois gélules de 100 mg
25 à < 32,5	350	trois gélules de 100 mg + une gélule de 50 mg
32,5 à < 40	400	deux gélules de 200 mg
≥ 40	600	un comprimé de 600 mg OU trois gélules de 200 mg

Chez les enfants qui ne sont pas capables d'avaler les gélules, le médecin peut recommander l'ouverture de la gélule et le mélange de son contenu avec une faible quantité de nourriture (1-2 cuillères à café) (par exemple, yaourt). Les gélules doivent être soigneusement ouvertes afin que leur contenu ne se renverse pas ou ne se disperse pas dans l'air. Tenir la gélule avec la tête vers le haut et enlever la tête du corps de la gélule. Utiliser un petit récipient pour le mélange. Donner le mélange à l'enfant dès que possible mais pas plus de 30 minutes après avoir effectué le mélange. S'assurer que l'enfant mange tout le mélange de nourriture et du contenu de la gélule. Ajouter une autre petite quantité de nourriture (environ 2 cuillères à café) dans le récipient vide utilisé pour le mélange, et mélanger afin de s'assurer qu'il ne reste plus de médicament résiduel dans le récipient puis donner à nouveau la quantité totale à manger à l'enfant. Pendant 2 heures, ne pas donner de nourriture supplémentaire à l'enfant. Le médecin peut aussi recommander cette méthode pour la prise de SUSTIVA chez les adultes ne pouvant pas avaler les gélules.

Indication pour la méthode d'ouverture et de mélange du contenu de la gélule :

1	Évitez de donner la dose quotidienne de SUSTIVA dans l'heure qui suit l'allaitement ou un repas.	
2	Lavez et séchez vos mains avant et après la préparation du mélange du contenu de la gélule.	
3	Choisissez un aliment mou que l'enfant aime. Des exemples d'aliments mous sont la compote de pommes, la gelée de raisin, le yaourt ou les préparations pour nourrissons. Dans une étude de palatabilité chez les adultes, SUSTIVA mélangé avec de la gelée de raisin a obtenu le meilleur score d'appréciation.	
4	Placez 1-2 cuillères à café de nourriture dans un petit récipient (illustration a).	
5	Les gélules de SUSTIVA doivent être ouvertes avec précaution au-dessus du récipient alimentaire, tel que décrit dans les étapes 6-7, de sorte que le contenu ne se renverse pas.	
6	Avec vos mains sur le corps de la gélule, maintenir la gélule avec la tête de la gélule vers le haut (voir illustration b).	

		
7	Tirez doucement la tête de la gélule loin du corps de la gélule (illustration c).	
8	Saupoudrer le contenu de la gélule sur la nourriture (illustration d).	
9	Si la dose quotidienne comporte plus d'une gélule, suivre les étapes 5-8 pour chaque gélule. Ne pas ajouter plus de nourriture.	
10	Mélanger le contenu de la gélule et la nourriture ensemble (illustration e).	
Les étapes 11-14 doivent être réalisées dans les 30 minutes après le mélange :		
11	Donnez le mélange alimentaire et le contenu de la gélule à l'enfant, en s'assurant qu'il ou elle mange la totalité (illustration f).	
12	Ajouter une autre petite quantité (environ 2 cuillères à café) de nourriture dans le récipient vide (illustration a).	
13	Remuer pour s'assurer qu'il n'y a pas de médicament résiduel restant dans le récipient (illustration e).	
14	Veillez à ce que l'enfant ait mangé la totalité du mélange (illustration f).	
15	Ne pas donner à l'enfant de nourriture complémentaire dans les 2 heures qui suivent.	

Si vous avez pris plus de SUSTIVA que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de SUSTIVA, contactez votre médecin ou le service d'urgences le plus proche pour demander conseil. Conservez le médicament avec vous pour pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre SUSTIVA

Essayez de ne pas oublier de prendre vos gélules. **En cas d'oubli**, prenez la prochaine dose le plus rapidement possible, mais ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Si vous avez besoin de conseils pour prévoir les meilleures heures de prises, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre SUSTIVA

Quand vous êtes sur le point de ne plus avoir de SUSTIVA, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Ceci est très important car toute interruption de ce traitement, aussi brève soit-elle, risque de faire augmenter la quantité de virus présente dans l'organisme. En outre, les interruptions sont susceptibles de rendre le virus plus difficile à traiter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament est susceptible d'entraîner des effets indésirables, bien que tous les patients n'y soient pas sujets. Lors du traitement de l'infection par le VIH, il n'est pas toujours possible de dire quels sont les effets indésirables qui sont provoqués par SUSTIVA ou par les autres médicaments que vous prenez en même temps ou par la maladie elle-même.

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procédera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec SUSTIVA associé à d'autres médicaments anti-VIH sont les éruptions cutanées et les symptômes neurologiques.

En cas d'éruption cutanée, consultez votre médecin car certaines de ces manifestations peuvent être graves. Toutefois, sachez que dans la plupart des cas, ce symptôme disparaît sans modification du traitement par SUSTIVA. Les éruptions cutanées sont plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes traités par SUSTIVA.

Les symptômes affectant le système nerveux ont tendance à se déclarer au début du traitement mais diminuent généralement au bout de quelques semaines. Dans une étude, les symptômes affectant le système nerveux sont apparus souvent entre 1 à 3 heures après la prise du médicament.

Si vous présentez ces symptômes, il se peut que votre médecin vous conseille de prendre SUSTIVA au coucher et à jeun. Certains patients présentent des symptômes plus graves susceptibles d'affecter leur humeur ou leur capacité de concentration. Certains patients ont fait des tentatives de suicide. Ces problèmes semblent arriver plus souvent chez les patients qui ont déjà présenté des troubles mentaux. Informez immédiatement votre médecin de ces symptômes et de tout autre effet indésirable ressenti pendant votre traitement par SUSTIVA.

Prévenez votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents (affecte plus de 1 utilisateur sur 10)

- éruptions cutanées.

Fréquents (affecte 1 à 10 utilisateurs sur 100)

- rêves anormaux, difficultés de concentration, vertiges, céphalées, difficulté à dormir, somnolence, problèmes de coordination et d'équilibre
- maux d'estomac, diarrhées, douleurs abdominales (nausées), vomissements
- démangeaisons
- fatigue
- se sentir anxieux ou déprimé

Des analyses peuvent montrer :

- une augmentation des enzymes hépatiques dans le sang
- une augmentation des triglycérides (acides gras) dans le sang

Peu fréquents (affecte 1 à 10 utilisateurs sur 1000)

- nervosité, troubles de la mémoire, confusion, convulsions (crises d'épilepsie), pensées anormales
- vision floue
- sensation de tournis ou de bascule (vertiges)
- douleur de l'abdomen (ventre) provoquée par l'inflammation du pancréas
- réaction allergique (hypersensibilité) pouvant causer des réactions cutanées sévères (érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson),
- coloration jaune de la peau ou des yeux, démangeaisons, ou douleur de l'abdomen (ventre) provoquée par une inflammation du foie
- augmentation de la taille des seins chez l'homme
- comportement coléreux, sauts d'humeur, voir ou entendre des choses qui ne sont pas réellement présentes (hallucinations), manies (un état mental caractérisé par des périodes de suractivité, d'exaltation ou d'irritabilité), paranoïa, idées suicidaires, catatonie (état dans lequel le patient reste momentanément sans parole et sans mouvement)
- sifflement, bourdonnement ou autre bruit persistant dans les oreilles
- tremblement (frisson)
- bouffées de chaleur

Des analyses peuvent montrer :

- une augmentation du taux de cholestérol dans le sang

Rare (affecte 1 à 10 utilisateurs sur 10 000)

- éruption cutanée étendue avec démangeaison provoquée par une réaction à la lumière du soleil
- une insuffisance hépatique, évoluant dans certains cas vers un décès ou une greffe, est survenue sous traitement par l'éfavirenz.

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

- angoisses inexplicables non associées à des hallucinations, mais pouvant rendre difficiles la clarté et la sensibilité de la pensée
- suicide

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le [système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver SUSTIVA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur le flacon et sur l'emballage extérieur après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient SUSTIVA

- Chaque gélule de SUSTIVA contient 50 mg de principe actif éfavirenz.
- Les autres composants de la poudre contenue dans la gélule sont : laurylsulfate de sodium, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et carboxyméthylamidon sodique.
- L'enveloppe de la gélule contient : gélatine, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171) et dioxyde de silicium.
- Les gélules sont imprimées avec des encres contenant de l'acide carminique de cochenille (E120), du carmin d'indigo (E132), et du dioxyde de titane (E171).

Qu'est-ce que SUSTIVA et contenu de l'emballage extérieur

SUSTIVA 50 mg gélules est présenté en flacons de 30 gélules.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

Royaume-Uni

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament: <http://www.ema.europa.eu>

Notice: Information de l'utilisateur

SUSTIVA 100 mg, gélules

éfavirenz

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que SUSTIVA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre SUSTIVA
3. Comment prendre SUSTIVA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver SUSTIVA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que SUSTIVA et dans quel cas est-il utilisé

SUSTIVA, qui contient la substance active éfavirenz est un médicament antirétroviral de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). C'est un **médicament antirétroviral qui agit contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1)** en réduisant la quantité de virus présente dans le sang. Il est utilisé par les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 3 mois et plus et pesant au moins 3,5kg. Votre médecin vous a prescrit SUSTIVA parce que vous êtes infecté(e) par le VIH.

Pris en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, SUSTIVA réduit la quantité de virus présente dans le sang. Cela renforcera votre système immunitaire et réduira le risque de maladies liées à l'infection par le VIH.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre SUSTIVA

Ne prenez jamais SUSTIVA

- **si vous êtes allergique** à l'éfavirenz ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6). Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.
- **si vous souffrez d'insuffisance hépatique sévère.**
- **si vous souffrez d'une maladie cardiaque, telle que des changements de votre rythme ou de fréquence cardiaque, un rythme cardiaque lent ou une maladie cardiaque sévère.**
- si au moins un membre de votre famille (parents, grands-parents, frères ou soeurs) est mort soudainement des suites d'un problème cardiaque ou est né avec des problèmes cardiaques.
- si votre médecin vous a informé que vous aviez un taux élevé ou bas d'électrolytes dans le sang tels que potassium ou magnésium.
- **si vous prenez actuellement** l'un des médicaments suivants (voir également la rubrique Autres médicaments et SUSTIVA):
 - **astémizole ou terfénaire** (utilisés pour traiter les symptômes allergiques)
 - **bépridil** (utilisé pour traiter les maladies cardiaques)
 - **cisapride** (utilisé pour traiter les brûlures digestives)
 - **alcaloïdes de l'ergot de seigle** (par exemple ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine et méthylergonovine) (utilisés pour traiter des migraines et des algies vasculaires de la face)
 - **midazolam ou triazolam** (utilisés pour vous aider à dormir)

- **pimozide, imipramine, amitriptyline ou clomipramine** (utilisé pour traiter certains troubles mentaux)
- **elbasvir ou grazoprévir** (utilisés pour traiter l'hépatite C)
- **millepertuis** (*Hypericum perforatum*) (remède à base de plantes utilisé dans le traitement de la dépression ou l'anxiété)
- **flécaïnide, métoprolol** (utilisés pour traiter un battement irrégulier du coeur)
- **certains antibiotiques** (macrolides, fluoroquinolones, imidazole)
- **antifongiques triazolés**
- certains **traitements antipaludéens**
- **méthadone** (utilisée dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés)

Prévenez immédiatement votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments. La prise de ces médicaments en association avec SUSTIVA risque d'engendrer des effets indésirables graves et/ou pouvant mettre votre vie en danger, ou peut empêcher SUSTIVA d'agir correctement.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre SUSTIVA.

- **SUSTIVA doit être pris avec d'autres médicaments agissant contre le virus VIH.** Si vous avez commencé un traitement à base de SUSTIVA parce que votre traitement actuel n'était pas en mesure de prévenir la multiplication du virus, il vous faudra prendre un autre médicament que vous n'avez jamais pris auparavant.
- Ce médicament ne permet pas de guérir l'infection par le VIH, et vous pouvez continuer à présenter des infections ou d'autres maladies liées au VIH.
- Pendant votre traitement par SUSTIVA, vous devrez continuer à vous faire suivre par votre médecin.
- **Veillez informer votre médecin :**
 - **si vous avez des antécédents de maladie mentale**, y compris de dépression ou de toxicomanie ou d'abus d'alcool. Avertissez immédiatement votre médecin si vous vous sentez déprimé(e), si vous avez des idées suicidaires ou si vous avez des pensées étranges (voir rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels*).
 - **si vous avez des antécédents de convulsions (ou de crises d'épilepsie)**, ou si vous êtes traité(e) par des anticonvulsivants tels que carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne. Si vous prenez l'un de ces médicaments, votre médecin devra peut-être mesurer la concentration du médicament anticonvulsivant dans votre sang pour s'assurer que celle-ci n'est pas affectée par la prise de SUSTIVA. Votre médecin pourra aussi vous prescrire un anticonvulsivant différent.
 - **si vous avez des antécédents de maladie du foie, y compris une hépatite chronique active.** Les patients ayant une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque plus élevé de problèmes hépatiques graves et potentiellement fatals. Votre médecin pourra vous prescrire des analyses de sang afin de surveiller le fonctionnement de votre foie ou il peut vous prescrire un autre médicament. **Si vous souffrez d'une maladie sévère du foie, ne prenez jamais SUSTIVA** (voir rubrique 2, Ne prenez jamais SUSTIVA).
 - si vous êtes atteint d'un trouble cardiaque, tel qu'une anomalie de l'activité électrique du coeur appelée allongement de l'intervalle QT.
- **Pendant votre traitement par SUSTIVA, soyez attentif à la survenue de certains signes :**
 - **des sensations de vertiges, une difficulté à dormir, une somnolence, une difficulté à se concentrer ou des rêves anormaux.** Ces effets indésirables peuvent commencer au cours des deux premiers jours du traitement et disparaissent habituellement après les deux à quatre premières semaines de traitement.
 - **des signes d'éruptions cutanées.** Si vous constatez des signes d'éruptions cutanées sévères avec des vésicules, de la fièvre, arrêtez de prendre SUSTIVA et contactez immédiatement votre médecin. Si vous avez déjà eu une éruption cutanée en prenant un autre INNTI, vous pouvez présenter un risque plus important d'avoir une éruption cutanée avec SUSTIVA.

- **tout signe d'inflammation ou d'infection.** Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer immédiatement votre médecin.
En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.
- **problèmes osseux.** Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Enfants et adolescents

SUSTIVA n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 3 mois ou pesant moins de 3,5 kg car il n'a pas été suffisamment étudié chez ces patients.

Autres médicaments et SUSTIVA

Vous ne devez jamais prendre SUSTIVA avec certains médicaments. La liste de ceux-ci se trouve au paragraphe « Ne prenez jamais SUSTIVA », au début de la rubrique 2. Cela inclut certains médicaments communs et certains remèdes à base de plantes (millepertuis) qui peuvent entraîner des interactions graves.

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

SUSTIVA peut interagir avec d'autres médicaments, incluant des préparations à base de plantes tels que des extraits de *Ginkgo biloba*. Ainsi les quantités de SUSTIVA ou d'autres médicaments dans votre sang peuvent être modifiés. Ceci peut empêcher vos médicaments d'agir correctement ou en aggraver les effets indésirables. Dans certains cas, votre médecin devra ajuster la dose ou vérifier vos concentrations sanguines. **Il est important d'indiquer à votre médecin** ou à votre pharmacien **si vous prenez actuellement l'un des médicaments suivants :**

- **Autres médicaments utilisés pour l'infection par le VIH :**
 - les inhibiteurs de protéase : darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir associé au ritonavir, saquinavir ou fosamprénavir/saquinavir. Votre médecin pourra envisager de vous donner un autre médicament ou de changer la dose des inhibiteurs de protéase.
 - maraviroc
 - le comprimé d'association contenant de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir ne doit pas être pris avec SUSTIVA à moins d'être recommandé par votre médecin, puisqu'il contient de l'éfavirenz, le même principe actif que SUSTIVA.
- **Médicaments utilisés pour traiter une infection par l'hépatite C :** bocéprévir, télaprévir, elbasvir/grazoprévir, siméprévir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, glecaprévir/pibrentasvir.
- **Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes,** y compris la tuberculose et les infections liées au SIDA du type *Mycobacterium avium* : clarithromycine, rifabutine, rifampicine. Votre médecin pourra envisager de changer la dose ou de vous donner un autre antibiotique. De plus, votre médecin pourra envisager de vous prescrire une dose supplémentaire de SUSTIVA.

- **Médicaments utilisés pour traiter les infections dues à des champignons (antifongiques) :**
 - voriconazole. SUSTIVA peut faire baisser la concentration de voriconazole dans votre sang et le voriconazole peut augmenter la concentration de SUSTIVA dans votre sang. Si vous prenez ces deux médicaments ensemble, la dose de voriconazole doit être augmentée et la dose d'éfavirenz doit être réduite. Il est nécessaire de consulter préalablement votre médecin.
 - itraconazole. SUSTIVA peut faire baisser la concentration d'itraconazole dans votre sang.
 - posaconazole. SUSTIVA peut faire baisser la concentration de posaconazole dans votre sang.
- **Médicaments utilisés pour traiter les infections parasitaires :**
 - praziquantel : SUSTIVA peut faire baisser la concentration de praziquantel dans votre sang. Si vous prenez ces deux médicaments ensemble, votre médecin peut recommander d'augmenter la dose de praziquantel, si besoin.
- **Médicaments utilisés pour traiter le paludisme :**
 - artémether/luméfantrine : SUSTIVA peut faire baisser la concentration d'artémether/luméfantrine dans votre sang.
 - atovaquone/proguanil : SUSTIVA peut faire baisser la concentration d'atovaquone/proguanil dans votre sang.
- **Médicaments utilisés pour traiter des convulsions/crises d'épilepsie (anticonvulsivants) :** carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital. SUSTIVA peut réduire la quantité de l'anticonvulsivant dans votre sang. La carbamazépine peut compromettre l'efficacité de SUSTIVA. Votre médecin pourra envisager de vous prescrire un anticonvulsivant différent.
- **Médicaments utilisés pour abaisser les graisses du sang (dénommés aussi statines) :** atorvastatine, pravastatine, simvastatine. SUSTIVA peut réduire la quantité de statines dans votre sang. Votre médecin vérifiera votre taux de cholestérol et pourra envisager de changer la dose de votre statine, si besoin.
- **La méthadone**, un médicament utilisé pour traiter la toxicomanie aux opiacés : votre médecin pourrait vous recommander un traitement alternatif.
- **Le métamizole**, un médicament utilisé pour traiter la douleur et la fièvre.
- **La sertraline**, un médicament utilisé pour traiter la dépression : votre médecin devra peut-être changer votre dose de sertraline.
- **Le bupropion** (un médicament utilisé pour traiter la dépression ou pour aider à arrêter de fumer) : votre médecin devra peut-être changer votre dosage de bupropion.
- **Le diltiazem ou médicaments similaires (appelés les inhibiteurs calciques qui sont des médicaments généralement utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou des problèmes cardiaques) :** lorsque vous commencez votre traitement par SUSTIVA, votre médecin devra peut-être changer votre dose d'inhibiteur calcique.
- **Immunosuppresseurs tels que cyclosporine, sirolimus ou tacrolimus** (médicaments utilisés pour la prévention du rejet des greffes d'organe). Lorsque vous commencez ou vous arrêtez de prendre SUSTIVA, votre médecin surveillera étroitement vos concentrations plasmatiques d'immunosuppresseur et devra peut-être changer sa dose.
- **Les contraceptifs hormonaux tels que la pilule contraceptive, une méthode contraceptive par injection (par exemple, Depo-Provera) ou un implant contraceptif (Implanon) :** vous devez également utiliser une méthode de contraception mécanique fiable (voir Grossesse et Allaitement). SUSTIVA peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux moins efficaces. Des grossesses ont été rapportées chez des femmes prenant SUSTIVA et utilisant un implant contraceptif; cependant il n'a pas été démontré que le traitement par SUSTIVA a été la cause de l'échec de la contraception.
- **La warfarine ou acénocoumarol** (médicaments utilisés pour réduire la coagulation du sang), votre médecin devra peut-être ajuster votre dose de warfarine.
- Des extraits de *Ginkgo biloba* (une préparation à base de plantes).
- **Médicaments présentant un effet sur le rythme cardiaque :**
 - Médicaments utilisés pour traiter un trouble du rythme cardiaque, tels que flécaïnide ou métoprolol.

- Médicaments utilisés pour traiter une dépression, tels que imipramine, amitriptyline ou clomipramine.
- Antibiotiques tels que macrolides, fluoroquinolones ou imidazole.

SUSTIVA avec les aliments et les boissons

La prise de SUSTIVA à jeun peut diminuer les effets indésirables. Le jus de pamplemousse doit être évité quand vous prenez SUSTIVA.

Grossesse et allaitement

Les femmes ne doivent pas débuter une grossesse pendant le traitement par SUSTIVA, ni dans les 12 semaines qui suivent la fin du traitement. Votre médecin peut exiger que vous fassiez un test de grossesse pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte avant de commencer le traitement par SUSTIVA.

Si vous êtes en âge de procréer pendant le traitement par SUSTIVA, vous devez utiliser une méthode de contraception mécanique fiable (par exemple, un préservatif) associée à d'autres méthodes contraceptives, dont les contraceptifs oraux (pilule) et les autres contraceptifs hormonaux (par exemple : implants, injections). L'éfavirenz peut rester dans votre sang pendant un certain temps après l'arrêt du traitement. C'est pourquoi vous devez continuer à utiliser des mesures contraceptives, telles que celles citées ci-dessus, pendant 12 semaines après avoir arrêté de prendre SUSTIVA.

Informez votre médecin immédiatement si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez de l'être. Si vous êtes enceinte, vous ne devez prendre SUSTIVA que si votre médecin, en accord avec vous, décide que ce traitement est absolument nécessaire. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Des malformations congénitales graves ont été observées chez des animaux à naître et chez des bébés de femmes traitées par l'éfavirenz ou par une association médicamenteuse contenant de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir pendant la grossesse. Si vous avez pris SUSTIVA ou le comprimé d'association contenant de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir pendant votre grossesse, votre médecin peut vous prescrire des analyses sanguines régulières et d'autres examens diagnostiques pour surveiller le développement de votre enfant.

Vous ne devez pas allaiter votre bébé si vous prenez SUSTIVA.

L'allaitement **n'est pas recommandé** chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous **devez en discuter avec** votre médecin **dès que possible.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

SUSTIVA contient de l'éfavirenz et peut provoquer des vertiges, des difficultés de concentration et une somnolence. Si vous vous sentez mal, il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certains outils ou machines.

SUSTIVA contient du lactose dans chaque dose journalière de 600 mg.

Si votre médecin vous a mis en garde au sujet d'une intolérance à certains sucres, veuillez le consulter avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre SUSTIVA

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Votre médecin vous informera de la posologie recommandée.

- La dose pour les adultes est de 600 mg en une prise par jour.
- La dose de SUSTIVA peut être augmentée ou diminuée si vous prenez aussi d'autres médicaments (Voir Autres médicaments et SUSTIVA).
- SUSTIVA doit être utilisé par voie orale. Il est recommandé de prendre SUSTIVA à jeun, de préférence au coucher. Cela pourrait rendre quelques effets indésirables (par exemple, vertiges, somnolence) moins gênants. En général, on définit le terme "à jeun" comme 1 heure avant ou 2 heures après un repas.
- Il est recommandé d'avaler la gélule en entier avec de l'eau.
- SUSTIVA doit être pris tous les jours.

- SUSTIVA ne doit jamais être utilisé seul pour traiter l'infection au VIH. SUSTIVA doit toujours être associé à d'autres médicaments anti-VIH.


Utilisation chez l'enfant et chez l'adolescent

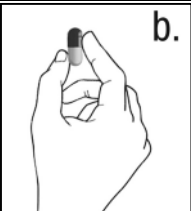
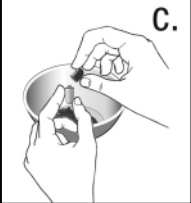
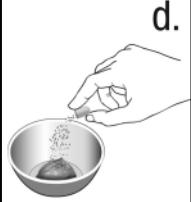

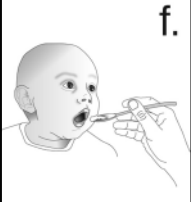
- SUSTIVA 100 mg, gélules, peut être pris par les adolescents et les enfants âgés de 3 mois et plus et pesant au moins 3,5 kg qui sont capables d'avaler les gélules. Ouvrir la gélule et prendre le contenu avec une petite quantité de nourriture peut être envisagé chez les enfants qui ne peuvent pas avaler une gélule.
- Pour les enfants et les adolescents la dose est calculée sur le poids corporel et doit être administrée en une seule prise quotidienne, comme suit :

Poids corporel kg	SUSTIVA Dose (mg)	Nombre de Gélules ou de Comprimés et Dose à Administrer
3,5 à < 5	100	une gélule de 100 mg
5 à < 7,5	150	une gélule de 100 mg + une gélule de 50 mg
7,5 à < 15	200	une gélule de 200 mg
15 à < 20	250	une gélule de 200 mg + une gélule de 50 mg
20 à < 25	300	trois gélules de 100 mg
25 à < 32,5	350	trois gélules de 100 mg + une gélule de 50 mg
32,5 à < 40	400	deux gélules de 200 mg
≥ 40	600	un comprimé de 600 mg OU trois gélules de 200 mg

Chez les enfants qui ne sont pas capables d'avaler les gélules, le médecin peut recommander l'ouverture de la gélule et le mélange de son contenu avec une faible quantité de nourriture (1-2 cuillères à café) (par exemple, yaourt). Les gélules doivent être soigneusement ouvertes afin que leur contenu ne se renverse pas ou ne se disperse pas dans l'air. Tenir la gélule avec la tête vers le haut et enlever la tête du corps de la gélule. Utiliser un petit récipient pour le mélange. Donner le mélange à l'enfant dès que possible mais pas plus de 30 minutes après avoir effectué le mélange. S'assurer que l'enfant mange tout le mélange de nourriture et du contenu de la gélule. Ajouter une autre petite quantité de nourriture (environ 2 cuillères à café) dans le récipient vide utilisé pour le mélange, et mélanger afin de s'assurer qu'il ne reste plus de médicament résiduel dans le récipient puis donner à nouveau la quantité totale à manger à l'enfant. Pendant 2 heures, ne pas donner de nourriture supplémentaire à l'enfant. Le médecin peut aussi recommander cette méthode pour la prise de SUSTIVA chez les adultes ne pouvant pas avaler les gélules.

Indication pour la méthode d'ouverture et de mélange du contenu de la gélule :

1	Évitez de donner la dose quotidienne de SUSTIVA dans l'heure qui suit l'allaitement ou un repas.	
2	Lavez et séchez vos mains avant et après la préparation du mélange du contenu de la gélule.	
3	Choisissez un aliment mou que l'enfant aime. Des exemples d'aliments mous sont la compote de pommes, la gelée de raisin, le yaourt ou les préparations pour nourrissons. Dans une étude de palatabilité chez les adultes, SUSTIVA mélangé avec de la gelée de raisin a obtenu le meilleur score d'appréciation.	
4	Placez 1-2 cuillères à café de nourriture dans un petit récipient (illustration a).	
5	Les gélules de SUSTIVA doivent être ouvertes avec précaution au-dessus du récipient alimentaire, tel que décrit dans les étapes 6-7, de sorte que le contenu ne se renverse pas.	
6	Avec vos mains sur le corps de la gélule, maintenir la gélule avec la tête de la gélule vers le haut (voir illustration b).	

		
7	Tirez doucement la tête de la gélule loin du corps de la gélule (illustration c).	
8	Saupoudrer le contenu de la gélule sur la nourriture (illustration d).	
9	Si la dose quotidienne comporte plus d'une gélule, suivre les étapes 5-8 pour chaque gélule. Ne pas ajouter plus de nourriture.	
10	Mélanger le contenu de la gélule et la nourriture ensemble (illustration e).	
Les étapes 11-14 doivent être réalisées dans les 30 minutes après le mélange :		
11	Donnez le mélange alimentaire et le contenu de la gélule à l'enfant, en s'assurant qu'il ou elle mange la totalité (illustration f).	
12	Ajouter une autre petite quantité (environ 2 cuillères à café) de nourriture dans le récipient vide (illustration a).	
13	Remuer pour s'assurer qu'il n'y a pas de médicament résiduel restant dans le récipient (illustration e).	
14	Veillez à ce que l'enfant ait mangé la totalité du mélange (illustration f).	
15	Ne pas donner à l'enfant de nourriture complémentaire dans les 2 heures qui suivent.	

Si vous avez pris plus de SUSTIVA que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de SUSTIVA, contactez votre médecin ou le service d'urgences le plus proche pour demander conseil. Conservez le médicament avec vous pour pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre SUSTIVA

Essayez de ne pas oublier de prendre vos gélules. **En cas d'oubli**, prenez la prochaine dose le plus rapidement possible, mais ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Si vous avez besoin de conseils pour prévoir les meilleures heures de prises, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre SUSTIVA

Quand vous êtes sur le point de ne plus avoir de SUSTIVA, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Ceci est très important car toute interruption de ce traitement, aussi brève soit-elle, risque de faire augmenter la quantité de virus présente dans l'organisme. En outre, les interruptions sont susceptibles de rendre le virus plus difficile à traiter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament est susceptible d'entraîner des effets indésirables, bien que tous les patients n'y soient pas sujets. Lors du traitement de l'infection par le VIH, il n'est pas toujours possible de dire quels sont les effets indésirables qui sont provoqués par SUSTIVA ou par les autres médicaments que vous prenez en même temps ou par la maladie elle-même.

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procédera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec SUSTIVA associé à d'autres médicaments anti-VIH sont les éruptions cutanées et les symptômes neurologiques.

En cas d'éruption cutanée, consultez votre médecin car certaines de ces manifestations peuvent être graves. Toutefois, sachez que dans la plupart des cas, ce symptôme disparaît sans modification du traitement par SUSTIVA. Les éruptions cutanées sont plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes traités par SUSTIVA.

Les symptômes affectant le système nerveux ont tendance à se déclarer au début du traitement mais diminuent généralement au bout de quelques semaines. Dans une étude, les symptômes affectant le système nerveux sont apparus souvent entre 1 à 3 heures après la prise du médicament.

Si vous présentez ces symptômes, il se peut que votre médecin vous conseille de prendre SUSTIVA au coucher et à jeun. Certains patients présentent des symptômes plus graves susceptibles d'affecter leur humeur ou leur capacité de concentration. Certains patients ont fait des tentatives de suicide. Ces problèmes semblent arriver plus souvent chez les patients qui ont déjà présenté des troubles mentaux. Informez immédiatement votre médecin de ces symptômes et de tout autre effet indésirable ressenti pendant votre traitement par SUSTIVA.

Prévenez votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents (affecte plus de 1 utilisateur sur 10)

- éruptions cutanées.

Fréquents (affecte 1 à 10 utilisateurs sur 100)

- rêves anormaux, difficultés de concentration, vertiges, céphalées, difficulté à dormir, somnolence, problèmes de coordination et d'équilibre
- maux d'estomac, diarrhées, douleurs abdominales (nausées), vomissements
- démangeaisons
- fatigue
- se sentir anxieux ou déprimé

Des analyses peuvent montrer :

- une augmentation des enzymes hépatiques dans le sang
- une augmentation des triglycérides (acides gras) dans le sang

Peu fréquents (affecte 1 à 10 utilisateurs sur 1000)

- nervosité, troubles de la mémoire, confusion, convulsions (crises d'épilepsie), pensées anormales
- vision floue
- sensation de tournis ou de bascule (vertiges)
- douleur de l'abdomen (ventre) provoquée par l'inflammation du pancréas
- réaction allergique (hypersensibilité) pouvant causer des réactions cutanées sévères (érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson),
- coloration jaune de la peau ou des yeux, démangeaisons, ou douleur de l'abdomen (ventre) provoquée par une inflammation du foie
- augmentation de la taille des seins chez l'homme
- comportement coléreux, sauts d'humeur, voir ou entendre des choses qui ne sont pas réellement présentes (hallucinations), manies (un état mental caractérisé par des périodes de suractivité, d'exaltation ou d'irritabilité), paranoïa, idées suicidaires, catatonie (état dans lequel le patient reste momentanément sans parole et sans mouvement)
- sifflement, bourdonnement ou autre bruit persistant dans les oreilles
- tremblement (frisson)
- bouffées de chaleur

Des analyses peuvent montrer :

- une augmentation du taux de cholestérol dans le sang

Rare (affecte 1 à 10 utilisateurs sur 10 000)

- éruption cutanée étendue avec démangeaison provoquée par une réaction à la lumière du soleil
- une insuffisance hépatique, évoluant dans certains cas vers un décès ou une greffe, est survenue sous traitement par l'éfavirenz.

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

- angoisses inexplicables non associées à des hallucinations, mais pouvant rendre difficiles la clarté et la sensibilité de la pensée
- suicide

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le [système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver SUSTIVA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur le flacon et sur l'emballage extérieur après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient SUSTIVA

- Chaque gélule de SUSTIVA contient 100 mg de principe actif éfavirenz.
- Les autres composants de la poudre contenue dans la gélule sont : laurylsulfate de sodium, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et carboxyméthylamidon sodique.
- L'enveloppe de la gélule contient : gélatine, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane (E171) et dioxyde de silicium.
- Les gélules sont imprimées avec des encres contenant de l'acide carminique de cochenille (E120), du carmin d'indigo (E132), et du dioxyde de titane (E171).

Qu'est-ce que SUSTIVA et contenu de l'emballage extérieur

SUSTIVA 100 mg gélules est présenté en flacons de 30 gélules.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

Royaume-Uni

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament: <http://www.ema.europa.eu>

Notice: Information de l'utilisateur

SUSTIVA 200 mg, gélules éfavirenz

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que SUSTIVA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre SUSTIVA
3. Comment prendre SUSTIVA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver SUSTIVA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que SUSTIVA et dans quel cas est-il utilisé

SUSTIVA, qui contient la substance active éfavirenz est un médicament antirétroviral de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). C'est un **médicament antirétroviral qui agit contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1)** en réduisant la quantité de virus présente dans le sang. Il est utilisé par les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 3 mois et plus et pesant au moins 3,5kg. Votre médecin vous a prescrit SUSTIVA parce que vous êtes infecté(e) par le VIH. Pris en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, SUSTIVA réduit la quantité de virus présente dans le sang. Cela renforcera votre système immunitaire et réduira le risque de maladies liées à l'infection par le VIH.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre SUSTIVA

Ne prenez jamais SUSTIVA

- **si vous êtes allergique** à l'éfavirenz ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6). Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.
- **si vous souffrez d'insuffisance hépatique sévère.**
- **si vous souffrez d'une maladie cardiaque, telle que des changements de votre rythme ou de fréquence cardiaque, un rythme cardiaque lent ou une maladie cardiaque sévère.**
- si au moins un membre de votre famille (parents, grands-parents, frères ou soeurs) est mort soudainement des suites d'un problème cardiaque ou est né avec des problèmes cardiaques.
- si votre médecin vous a informé que vous aviez un taux élevé ou bas d'électrolytes dans le sang tels que potassium ou magnésium.
- **si vous prenez actuellement** l'un des médicaments suivants (voir également la rubrique Autres médicaments et SUSTIVA):
 - **astémizole ou terfénaire** (utilisés pour traiter les symptômes allergiques)
 - **bépridil** (utilisé pour traiter les maladies cardiaques)
 - **cisapride** (utilisé pour traiter les brûlures digestives)
 - **alcaloïdes de l'ergot de seigle** (par exemple ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine et méthylergonovine) (utilisés pour traiter des migraines et des algies vasculaires de la face)
 - **midazolam ou triazolam** (utilisés pour vous aider à dormir)

- **pimozide, imipramine, amitriptyline ou clomipramine** (utilisé pour traiter certains troubles mentaux)
- **elbasvir ou grazoprévir** (utilisés pour traiter l'hépatite C)
- **millepertuis** (*Hypericum perforatum*) (remède à base de plantes utilisé dans le traitement de la dépression ou l'anxiété)
- **flécaïnide, métoprolol** (utilisés pour traiter un battement irrégulier du coeur)
- **certains antibiotiques** (macrolides, fluoroquinolones, imidazole)
- **antifongiques triazolés**
- certains **traitements antipaludéens**
- **méthadone** (utilisée dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés)

Prévenez immédiatement votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments. La prise de ces médicaments en association avec SUSTIVA risque d'engendrer des effets indésirables graves et/ou pouvant mettre votre vie en danger, ou peut empêcher SUSTIVA d'agir correctement.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre SUSTIVA.

- **SUSTIVA doit être pris avec d'autres médicaments agissant contre le virus VIH.** Si vous avez commencé un traitement à base de SUSTIVA parce que votre traitement actuel n'était pas en mesure de prévenir la multiplication du virus, il vous faudra prendre un autre médicament que vous n'avez jamais pris auparavant.
- Ce médicament ne permet pas de guérir l'infection par le VIH, et vous pouvez continuer à présenter des infections ou d'autres maladies liées au VIH.
- Pendant votre traitement par SUSTIVA, vous devrez continuer à vous faire suivre par votre médecin.
- **Veillez informer votre médecin :**
 - **si vous avez des antécédents de maladie mentale**, y compris de dépression ou de toxicomanie ou d'abus d'alcool. Avertissez immédiatement votre médecin si vous vous sentez déprimé(e), si vous avez des idées suicidaires ou si vous avez des pensées étranges (voir rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels*).
 - **si vous avez des antécédents de convulsions (ou de crises d'épilepsie)**, ou si vous êtes traité(e) par des anticonvulsivants tels que carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne. Si vous prenez l'un de ces médicaments, votre médecin devra peut-être mesurer la concentration du médicament anticonvulsivant dans votre sang pour s'assurer que celle-ci n'est pas affectée par la prise de SUSTIVA. Votre médecin pourra aussi vous prescrire un anticonvulsivant différent.
 - **si vous avez des antécédents de maladie du foie, y compris une hépatite chronique active.** Les patients ayant une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque plus élevé de problèmes hépatiques graves et potentiellement fatals. Votre médecin pourra vous prescrire des analyses de sang afin de surveiller le fonctionnement de votre foie ou il peut vous prescrire un autre médicament. **Si vous souffrez d'une maladie sévère du foie, ne prenez jamais SUSTIVA** (voir rubrique 2, Ne prenez jamais SUSTIVA).
 - **si vous êtes atteint d'un trouble cardiaque, tel qu'une anomalie de l'activité électrique du coeur appelée allongement de l'intervalle QT.**
- **Pendant votre traitement par SUSTIVA, soyez attentif à la survenue de certains signes :**
 - **des sensations de vertiges, une difficulté à dormir, une somnolence, une difficulté à se concentrer ou des rêves anormaux.** Ces effets indésirables peuvent commencer au cours des deux premiers jours du traitement et disparaissent habituellement après les deux à quatre premières semaines de traitement.
 - **des signes d'éruptions cutanées.** Si vous constatez des signes d'éruptions cutanées sévères avec des vésicules, de la fièvre, arrêtez de prendre SUSTIVA et contactez immédiatement votre médecin. Si vous avez déjà eu une éruption cutanée en prenant un autre INNTI, vous pouvez présenter un risque plus important d'avoir une éruption cutanée avec SUSTIVA.

- **tout signe d'inflammation ou d'infection.** Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer immédiatement votre médecin.
En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.
- **problèmes osseux.** Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Enfants et adolescents

SUSTIVA n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 3 mois ou pesant moins de 3,5 kg car il n'a pas été suffisamment étudié chez ces patients.

Autres médicaments et SUSTIVA

Vous ne devez jamais prendre SUSTIVA avec certains médicaments. La liste de ceux-ci se trouve au paragraphe « Ne prenez jamais SUSTIVA », au début de la rubrique 2. Cela inclut certains médicaments communs et certains remèdes à base de plantes (millepertuis) qui peuvent entraîner des interactions graves.

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

SUSTIVA peut interagir avec d'autres médicaments, incluant des préparations à base de plantes tels que des extraits de *Ginkgo biloba*. Ainsi les quantités de SUSTIVA ou d'autres médicaments dans votre sang peuvent être modifiés. Ceci peut empêcher vos médicaments d'agir correctement ou en aggraver les effets indésirables. Dans certains cas, votre médecin devra ajuster la dose ou vérifier vos concentrations sanguines. **Il est important d'indiquer à votre médecin** ou à votre pharmacien **si vous prenez actuellement l'un des médicaments suivants :**

- **Autres médicaments utilisés pour l'infection par le VIH :**
 - les inhibiteurs de protéase : darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir associé au ritonavir, saquinavir ou fosamprénavir/saquinavir. Votre médecin pourra envisager de vous donner un autre médicament ou de changer la dose des inhibiteurs de protéase.
 - maraviroc
 - le comprimé d'association contenant de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir ne doit pas être pris avec SUSTIVA à moins d'être recommandé par votre médecin, puisqu'il contient de l'éfavirenz, le même principe actif que SUSTIVA.
- **Médicaments utilisés pour traiter une infection par l'hépatite C :** bocéprévir, télaprévir, elbasvir/grazoprévir, siméprévir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, glecaprévir/pibrentasvir.
- **Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes,** y compris la tuberculose et les infections liées au SIDA du type *Mycobacterium avium* : clarithromycine, rifabutine, rifampicine. Votre médecin pourra envisager de changer la dose ou de vous donner un autre antibiotique. De plus, votre médecin pourra envisager de vous prescrire une dose supplémentaire de SUSTIVA.

- **Médicaments utilisés pour traiter les infections dues à des champignons (antifongiques) :**
 - voriconazole. SUSTIVA peut faire baisser la concentration de voriconazole dans votre sang et le voriconazole peut augmenter la concentration de SUSTIVA dans votre sang. Si vous prenez ces deux médicaments ensemble, la dose de voriconazole doit être augmentée et la dose d'éfavirenz doit être réduite. Il est nécessaire de consulter préalablement votre médecin.
 - itraconazole. SUSTIVA peut faire baisser la concentration d'itraconazole dans votre sang.
 - posaconazole. SUSTIVA peut faire baisser la concentration de posaconazole dans votre sang.
- **Médicaments utilisés pour traiter les infections parasitaires :**
 - praziquantel : SUSTIVA peut faire baisser la concentration de praziquantel dans votre sang. Si vous prenez ces deux médicaments ensemble, votre médecin peut recommander d'augmenter la dose de praziquantel, si besoin.
- **Médicaments utilisés pour traiter le paludisme :**
 - artémether/luméfantrine : SUSTIVA peut faire baisser la concentration d'artémether/luméfantrine dans votre sang.
 - atovaquone/proguanil : SUSTIVA peut faire baisser la concentration d'atovaquone/proguanil dans votre sang.
- **Médicaments utilisés pour traiter des convulsions/crises d'épilepsie (anticonvulsivants) :** carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital. SUSTIVA peut réduire la quantité de l'anticonvulsivant dans votre sang. La carbamazépine peut compromettre l'efficacité de SUSTIVA. Votre médecin pourra envisager de vous prescrire un anticonvulsivant différent.
- **Médicaments utilisés pour abaisser les graisses du sang (dénommés aussi statines) :** atorvastatine, pravastatine, simvastatine. SUSTIVA peut réduire la quantité de statines dans votre sang. Votre médecin vérifiera votre taux de cholestérol et pourra envisager de changer la dose de votre statine, si besoin.
- **La méthadone**, un médicament utilisé pour traiter la toxicomanie aux opiacés : votre médecin pourrait vous recommander un traitement alternatif.
- **Le métamizole**, un médicament utilisé pour traiter la douleur et la fièvre.
- **La sertraline**, un médicament utilisé pour traiter la dépression : votre médecin devra peut-être changer votre dose de sertraline.
- **Le bupropion** (un médicament utilisé pour traiter la dépression ou pour aider à arrêter de fumer) : votre médecin devra peut-être changer votre dosage de bupropion.
- **Le diltiazem ou médicaments similaires (appelés les inhibiteurs calciques qui sont des médicaments généralement utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou des problèmes cardiaques) :** lorsque vous commencez votre traitement par SUSTIVA, votre médecin devra peut-être changer votre dose d'inhibiteur calcique.
- **Immunosuppresseurs tels que cyclosporine, sirolimus ou tacrolimus** (médicaments utilisés pour la prévention du rejet des greffes d'organe). Lorsque vous commencez ou vous arrêtez de prendre SUSTIVA, votre médecin surveillera étroitement vos concentrations plasmatiques d'immunosuppresseur et devra peut-être changer sa dose.
- **Les contraceptifs hormonaux tels que la pilule contraceptive, une méthode contraceptive par injection (par exemple, Depo-Provera) ou un implant contraceptif (Implanon) :** vous devez également utiliser une méthode de contraception mécanique fiable (voir Grossesse et Allaitement). SUSTIVA peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux moins efficaces. Des grossesses ont été rapportées chez des femmes prenant SUSTIVA et utilisant un implant contraceptif; cependant il n'a pas été démontré que le traitement par SUSTIVA a été la cause de l'échec de la contraception.
- **La warfarine ou acénocoumarol** (médicaments utilisés pour réduire la coagulation du sang), votre médecin devra peut-être ajuster votre dose de warfarine.
- Des extraits de *Ginkgo biloba* (une préparation à base de plantes).
- **Médicaments présentant un effet sur le rythme cardiaque :**

- Médicaments utilisés pour traiter un trouble du rythme cardiaque, tels que flécaïnide ou métropolol.
- Médicaments utilisés pour traiter une dépression, tels que imipramine, amitriptyline ou clomipramine.
- Antibiotiques tels que macrolides, fluoroquinolones ou imidazole.

SUSTIVA avec les aliments et les boissons

La prise de SUSTIVA à jeun peut diminuer les effets indésirables. Le jus de pamplemousse doit être évité quand vous prenez SUSTIVA.

Grossesse et allaitement

Les femmes ne doivent pas débuter une grossesse pendant le traitement par SUSTIVA, ni dans les **12 semaines qui suivent la fin du traitement**. Votre médecin peut exiger que vous fassiez un test de grossesse pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte avant de commencer le traitement par SUSTIVA.

Si vous êtes en âge de procréer pendant le traitement par SUSTIVA, vous devez utiliser une méthode de contraception mécanique fiable (par exemple, un préservatif) associée à d'autres méthodes contraceptives, dont les contraceptifs oraux (pilule) et les autres contraceptifs hormonaux (par exemple : implants, injections). L'éfavirenz peut rester dans votre sang pendant un certain temps après l'arrêt du traitement. C'est pourquoi vous devez continuer à utiliser des mesures contraceptives, telles que celles citées ci-dessus, pendant 12 semaines après avoir arrêté de prendre SUSTIVA.

Informez votre médecin immédiatement si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez de l'être. Si vous êtes enceinte, vous ne devez prendre SUSTIVA que si votre médecin, en accord avec vous, décide que ce traitement est absolument nécessaire. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Des malformations congénitales graves ont été observées chez des animaux à naître et chez des bébés de femmes traitées par l'éfavirenz ou par une association médicamenteuse contenant de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir pendant la grossesse. Si vous avez pris SUSTIVA ou le comprimé d'association contenant de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir pendant votre grossesse, votre médecin peut vous prescrire des analyses sanguines régulières et d'autres examens diagnostiques pour surveiller le développement de votre enfant.

Vous ne devez pas allaiter votre bébé si vous prenez SUSTIVA.

L'allaitement **n'est pas recommandé** chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous **devez en discuter avec** votre médecin **dès que possible**.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

SUSTIVA contient de l'éfavirenz et peut provoquer des vertiges, des difficultés de concentration et une somnolence. Si vous vous sentez mal, il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certains outils ou machines.

SUSTIVA contient du lactose dans chaque dose journalière de 600 mg.

Si votre médecin vous a mis en garde au sujet d'une intolérance à certains sucres, veuillez le consulter avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre SUSTIVA

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Votre médecin vous informera de la posologie recommandée.

- La dose pour les adultes est de 600 mg en une prise par jour.
- La dose de SUSTIVA peut être augmentée ou diminuée si vous prenez aussi d'autres médicaments (Voir Autres médicaments et SUSTIVA).
- SUSTIVA doit être utilisé par voie orale. Il est recommandé de prendre SUSTIVA à jeun, de préférence au coucher. Cela pourrait rendre quelques effets indésirables (par exemple, vertiges, somnolence) moins gênants. En général, on définit le terme "à jeun" comme 1 heure avant ou 2 heures après un repas.

- Il est recommandé d'avaler la gélule en entier avec de l'eau.
- SUSTIVA doit être pris tous les jours.
- SUSTIVA ne doit jamais être utilisé seul pour traiter l'infection au VIH. SUSTIVA doit toujours être associé à d'autres médicaments anti-VIH.


Utilisation chez l'enfant et chez l'adolescent

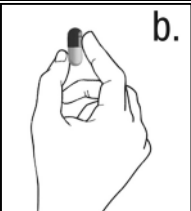
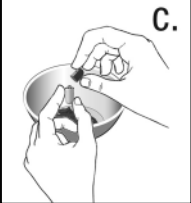
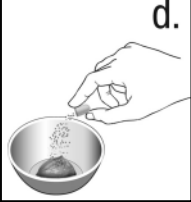

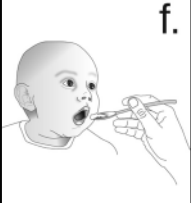
- SUSTIVA 200 mg, gélules, peut être pris par les adolescents et les enfants âgés de 3 mois et plus et pesant au moins 3,5 kg qui sont capables d'avaler les gélules. Ouvrir la gélule et prendre le contenu avec une petite quantité de nourriture peut être envisagé chez les enfants qui ne peuvent pas avaler une gélule.
- Pour les enfants et les adolescents la dose est calculée sur le poids corporel et doit être administrée en une seule prise quotidienne, comme suit :

Poids corporel kg	SUSTIVA Dose (mg)	Nombre de Gélules ou de Comprimés et Dose à Administrer
3,5 à < 5	100	une gélule de 100 mg
5 à < 7,5	150	une gélule de 100 mg + une gélule de 50 mg
7,5 à < 15	200	une gélule de 200 mg
15 à < 20	250	une gélule de 200 mg + une gélule de 50 mg
20 à < 25	300	trois gélules de 100 mg
25 à < 32,5	350	trois gélules de 100 mg + une gélule de 50 mg
32,5 à < 40	400	deux gélules de 200 mg
≥ 40	600	un comprimé de 600 mg OU trois gélules de 200 mg

Chez les enfants qui ne sont pas capables d'avaler les gélules, le médecin peut recommander l'ouverture de la gélule et le mélange de son contenu avec une faible quantité de nourriture (1-2 cuillères à café) (par exemple, yaourt). Les gélules doivent être soigneusement ouvertes afin que leur contenu ne se renverse pas ou ne se disperse pas dans l'air. Tenir la gélule avec la tête vers le haut et enlever la tête du corps de la gélule. Utiliser un petit récipient pour le mélange. Donner le mélange à l'enfant dès que possible mais pas plus de 30 minutes après avoir effectué le mélange. S'assurer que l'enfant mange tout le mélange de nourriture et du contenu de la gélule. Ajouter une autre petite quantité de nourriture (environ 2 cuillères à café) dans le récipient vide utilisé pour le mélange, et mélanger afin de s'assurer qu'il ne reste plus de médicament résiduel dans le récipient puis donner à nouveau la quantité totale à manger à l'enfant. Pendant 2 heures, ne pas donner de nourriture supplémentaire à l'enfant. Le médecin peut aussi recommander cette méthode pour la prise de SUSTIVA chez les adultes ne pouvant pas avaler les gélules.

Indication pour la méthode d'ouverture et de mélange du contenu de la gélule :

1	Évitez de donner la dose quotidienne de SUSTIVA dans l'heure qui suit l'allaitement ou un repas.	
2	Lavez et séchez vos mains avant et après la préparation du mélange du contenu de la gélule.	
3	Choisissez un aliment mou que l'enfant aime. Des exemples d'aliments mous sont la compote de pommes, la gelée de raisin, le yaourt ou les préparations pour nourrissons. Dans une étude de palatabilité chez les adultes, SUSTIVA mélangé avec de la gelée de raisin a obtenu le meilleur score d'appréciation.	
4	Placez 1-2 cuillères à café de nourriture dans un petit récipient (illustration a).	
5	Les gélules de SUSTIVA doivent être ouvertes avec précaution au-dessus du récipient alimentaire, tel que décrit dans les étapes 6-7, de sorte que le contenu ne se renverse pas.	
6	Avec vos mains sur le corps de la gélule, maintenir la gélule avec la tête de la gélule vers le haut (voir illustration b).	

		
7	Tirez doucement la tête de la gélule loin du corps de la gélule (illustration c).	
8	Saupoudrer le contenu de la gélule sur la nourriture (illustration d).	
9	Si la dose quotidienne comporte plus d'une gélule, suivre les étapes 5-8 pour chaque gélule. Ne pas ajouter plus de nourriture.	
10	Mélanger le contenu de la gélule et la nourriture ensemble (illustration e).	
Les étapes 11-14 doivent être réalisées dans les 30 minutes après le mélange :		
11	Donnez le mélange alimentaire et le contenu de la gélule à l'enfant, en s'assurant qu'il ou elle mange la totalité (illustration f).	
12	Ajouter une autre petite quantité (environ 2 cuillères à café) de nourriture dans le récipient vide (illustration a).	
13	Remuer pour s'assurer qu'il n'y a pas de médicament résiduel restant dans le récipient (illustration e).	
14	Veillez à ce que l'enfant ait mangé la totalité du mélange (illustration f).	
15	Ne pas donner à l'enfant de nourriture complémentaire dans les 2 heures qui suivent.	

Si vous avez pris plus de SUSTIVA que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de SUSTIVA, contactez votre médecin ou le service d'urgences le plus proche pour demander conseil. Conservez le médicament avec vous pour pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre SUSTIVA

Essayez de ne pas oublier de prendre vos gélules. **En cas d'oubli**, prenez la prochaine dose le plus rapidement possible, mais ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Si vous avez besoin de conseils pour prévoir les meilleures heures de prises, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre SUSTIVA

Quand vous êtes sur le point de ne plus avoir de SUSTIVA, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Ceci est très important car toute interruption de ce traitement, aussi brève soit-elle, risque de faire augmenter la quantité de virus présente dans l'organisme. En outre, les interruptions sont susceptibles de rendre le virus plus difficile à traiter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament est susceptible d'entraîner des effets indésirables, bien que tous les patients n'y soient pas sujets. Lors du traitement de l'infection par le VIH, il n'est pas toujours possible de dire quels sont les effets indésirables qui sont provoqués par SUSTIVA ou par les autres médicaments que vous prenez en même temps ou par la maladie elle-même.

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procédera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec SUSTIVA associé à d'autres médicaments anti-VIH sont les éruptions cutanées et les symptômes neurologiques.

En cas d'éruption cutanée, consultez votre médecin car certaines de ces manifestations peuvent être graves. Toutefois, sachez que dans la plupart des cas, ce symptôme disparaît sans modification du traitement par SUSTIVA. Les éruptions cutanées sont plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes traités par SUSTIVA.

Les symptômes affectant le système nerveux ont tendance à se déclarer au début du traitement mais diminuent généralement au bout de quelques semaines. Dans une étude, les symptômes affectant le système nerveux sont apparus souvent entre 1 à 3 heures après la prise du médicament.

Si vous présentez ces symptômes, il se peut que votre médecin vous conseille de prendre SUSTIVA au coucher et à jeun. Certains patients présentent des symptômes plus graves susceptibles d'affecter leur humeur ou leur capacité de concentration. Certains patients ont fait des tentatives de suicide. Ces problèmes semblent arriver plus souvent chez les patients qui ont déjà présenté des troubles mentaux. Informez immédiatement votre médecin de ces symptômes et de tout autre effet indésirable ressenti pendant votre traitement par SUSTIVA.

Prévenez votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents (affecte plus de 1 utilisateur sur 10)

- éruptions cutanées.

Fréquents (affecte 1 à 10 utilisateurs sur 100)

- rêves anormaux, difficultés de concentration, vertiges, céphalées, difficulté à dormir, somnolence, problèmes de coordination et d'équilibre
- maux d'estomac, diarrhées, douleurs abdominales (nausées), vomissements
- démangeaisons
- fatigue
- se sentir anxieux ou déprimé

Des analyses peuvent montrer :

- une augmentation des enzymes hépatiques dans le sang
- une augmentation des triglycérides (acides gras) dans le sang

Peu fréquents (affecte 1 à 10 utilisateurs sur 1000)

- nervosité, troubles de la mémoire, confusion, convulsions (crises d'épilepsie), pensées anormales
- vision floue
- sensation de tournis ou de bascule (vertiges)
- douleur de l'abdomen (ventre) provoquée par l'inflammation du pancréas
- réaction allergique (hypersensibilité) pouvant causer des réactions cutanées sévères (érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson),
- coloration jaune de la peau ou des yeux, démangeaisons, ou douleur de l'abdomen (ventre) provoquée par une inflammation du foie
- augmentation de la taille des seins chez l'homme
- comportement coléreux, sauts d'humeur, voir ou entendre des choses qui ne sont pas réellement présentes (hallucinations), manies (un état mental caractérisé par des périodes de suractivité, d'exaltation ou d'irritabilité), paranoïa, idées suicidaires, catatonie (état dans lequel le patient reste momentanément sans parole et sans mouvement)
- sifflement, bourdonnement ou autre bruit persistant dans les oreilles
- tremblement (frisson)
- bouffées de chaleur

Des analyses peuvent montrer :

- une augmentation du taux de cholestérol dans le sang

Rare (affecte 1 à 10 utilisateurs sur 10 000)

- éruption cutanée étendue avec démangeaison provoquée par une réaction à la lumière du soleil
- une insuffisance hépatique, évoluant dans certains cas vers un décès ou une greffe, est survenue sous traitement par l'éfavirenz.

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

- angoisses inexplicables non associées à des hallucinations, mais pouvant rendre difficiles la clarté et la sensibilité de la pensée
- suicide

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le [système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver SUSTIVA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur le flacon ou la plaquette thermoformée et sur l'emballage extérieur après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient SUSTIVA

- Chaque gélule de SUSTIVA contient 200 mg de principe actif éfavirenz.
- Les autres composants de la poudre contenue dans la gélule sont : laurylsulfate de sodium, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et carboxyméthylamidon sodique.
- L'enveloppe de la gélule contient : gélatine, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune (E172) et dioxyde de silicium.
- Les gélules sont imprimées avec des encres contenant de l'acide carminique de cochenille (E120), du carmin d'indigo (E132), et du dioxyde de titane (E171).

Qu'est-ce que SUSTIVA et contenu de l'emballage extérieur

SUSTIVA 200 mg gélules est présenté en flacons de 90 gélules et dans des présentations de 42 x 1 gélules en plaquettes thermoformées d'aluminium/PVC pour délivrance à l'unité. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Aesica Queenborough Limited

North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Royaume-Uni

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament: <http://www.ema.europa.eu>

Notice: Information de l'utilisateur

SUSTIVA 600 mg, comprimés pelliculés éfavirenz

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que SUSTIVA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre SUSTIVA
3. Comment prendre SUSTIVA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver SUSTIVA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que SUSTIVA et dans quel cas est-il utilisé

SUSTIVA, qui contient la substance active éfavirenz, est un médicament antirétroviral de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). C'est un **médicament antirétroviral qui agit contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1)** en réduisant la quantité de virus présente dans le sang. Il est utilisé par les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 3 mois et plus et pesant au moins 3,5 kg.

Votre médecin vous a prescrit SUSTIVA parce que vous êtes infecté par le VIH.

SUSTIVA pris en association avec d'autres médicaments antirétroviraux réduit la quantité de virus présente dans le sang. Cela renforcera votre système immunitaire et réduira le risque de maladies liées à l'infection par le VIH.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre SUSTIVA

Ne prenez jamais SUSTIVA

- **si vous êtes allergique** à l'éfavirenz ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6). Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.
- **si vous souffrez d'insuffisance hépatique sévère.**
- **si vous souffrez d'une maladie cardiaque, telle que des changements de votre rythme ou de fréquence cardiaque, un rythme cardiaque lent ou une maladie cardiaque sévère.**
- si au moins un membre de votre famille (parents, grands-parents, frères ou soeurs) est mort soudainement des suites d'un problème cardiaque ou est né avec des problèmes cardiaques.
- si votre médecin vous a informé que vous aviez un taux élevé ou bas d'électrolytes dans le sang tels que potassium ou magnésium.
- **si vous prenez actuellement** l'un des médicaments suivants (voir également la rubrique Autres médicaments et SUSTIVA):
 - **l'astémizole, ou terféndine**, (utilisés pour traiter les symptômes allergiques)
 - **bépridil** (utilisé pour traiter les maladies cardiaques)
 - **cisapride** (utilisé pour traiter les brûlures digestives)
 - **alcaloïdes de l'ergot de seigle** (par exemple ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine et méthylergonovine) (utilisés pour traiter des migraines et des algies vasculaires de la face
 - **midazolam ou triazolam** (utilisés pour vous aider à dormir)

- **pimozide, imipramine, amitriptyline ou clomipramine** (utilisé pour traiter certains troubles mentaux)
- **elbasvir ou grazoprévir** (utilisés pour traiter l'hépatite C)
- **millepertuis** (*Hypericum perforatum*) (remède à base de plantes utilisé dans le traitement de la dépression ou l'anxiété)
- **flécaïnide, métoprolol** (utilisés pour traiter un battement irrégulier du cœur)
- **certains antibiotiques** (macrolides, fluoroquinolones, imidazole)
- **antifongiques triazolés**
- certains **traitements antipaludéens**
- **méthadone** (utilisée dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés)

Prévenez immédiatement votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments. La prise de ces médicaments en association avec SUSTIVA risque d'engendrer des effets indésirables graves et/ou pouvant mettre votre vie en danger, ou peut empêcher SUSTIVA d'agir correctement.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre SUSTIVA.

- **SUSTIVA doit être pris avec d'autres médicaments agissant contre le virus VIH.** Si vous avez commencé un traitement à base de SUSTIVA parce que votre traitement actuel n'était pas en mesure de prévenir la multiplication du virus, il vous faudra prendre un autre médicament que vous n'avez jamais pris auparavant.
- Ce médicament ne permet pas de guérir l'infection par le VIH, et vous pouvez continuer à présenter des infections ou d'autres maladies liées au VIH.
- Pendant votre traitement par SUSTIVA, vous devrez continuer à vous faire suivre par votre médecin.
- **Veillez informer votre médecin :**
 - **si vous avez des antécédents de maladie mentale**, y compris de dépression ou de toxicomanie ou d'abus d'alcool. Avertissez immédiatement votre médecin si vous vous sentez déprimé(e), si vous avez des idées suicidaires ou si vous avez des pensées étranges (voir rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels*).
 - **si vous avez des antécédents de convulsions (ou de crises d'épilepsie)**, ou si vous êtes traité(e) par des anticonvulsivants tels que carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne. Si vous prenez l'un de ces médicaments, votre médecin devra peut-être mesurer la concentration du médicament anticonvulsivant dans votre sang pour s'assurer que celle-ci n'est pas affectée par prise de SUSTIVA. Votre médecin pourra aussi vous prescrire un anticonvulsivant différent.
 - **si vous avez des antécédents de maladie du foie, y compris une hépatite chronique active.** Les patients ayant une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque plus élevé de problèmes hépatiques graves et potentiellement fatals. Votre médecin pourra vous prescrire des analyses de sang afin de surveiller le fonctionnement de votre foie ou il peut vous prescrire un autre médicament. **Si vous souffrez d'une maladie sévère du foie, ne prenez jamais SUSTIVA** (voir rubrique 2, Ne prenez jamais SUSTIVA).
 - **si vous êtes atteint d'un trouble cardiaque, tel qu'une anomalie de l'activité électrique du cœur appelée allongement de l'intervalle QT.**
- **Pendant votre traitement par SUSTIVA soyez attentif à la survenue de certains signes :**
 - **des sensations de vertiges, une difficulté à dormir, une somnolence, une difficulté à se concentrer ou des rêves anormaux.** Ces effets indésirables peuvent commencer au cours des deux premiers jours du traitement et disparaissent habituellement après les deux à quatre premières semaines de traitement.
 - **des signes d'éruptions cutanées.** Si vous constatez des signes d'éruptions cutanées sévères avec des vésicules, de la fièvre, arrêtez de prendre SUSTIVA et contactez immédiatement votre médecin. Si vous avez déjà eu une éruption cutanée en prenant un autre INNTI, vous pouvez présenter un risque plus important d'avoir une éruption cutanée avec SUSTIVA

- **tout signe d'inflammation ou d'infection.** Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer immédiatement votre médecin.
En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.
- **problèmes osseux.** Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Enfants et adolescents

SUSTIVA n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 3 mois ou pesant moins de 3,5 kg car il n'a pas été suffisamment étudié chez ces patients.

Autres médicaments et SUSTIVA

Vous ne devez jamais prendre SUSTIVA avec certains médicaments. La liste de ceux-ci se trouve au paragraphe « Ne prenez jamais SUSTIVA », au début de la rubrique 2. Cela inclut certains médicaments communs et certains remèdes à base de plantes (millepertuis) qui peuvent entraîner des interactions graves.

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

SUSTIVA peut interagir avec d'autres médicaments, incluant des préparations à base de plantes tels que des extraits de *Ginkgo biloba*. Ainsi les quantités de SUSTIVA ou d'autres médicaments dans votre sang peuvent être modifiés. Ceci peut empêcher vos médicaments d'agir correctement ou en aggraver les effets indésirables. Dans certains cas, votre médecin devra ajuster la dose ou vérifier vos concentrations sanguines. **Il est important d'indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez actuellement l'un des médicaments suivants :**

- **Autres médicaments utilisés pour l'infection par le VIH :**
 - les inhibiteurs de protéase : darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir associé au ritonavir, saquinavir ou fosamprénavir/saquinavir. Votre médecin pourra envisager de vous donner un autre médicament ou de changer la dose des inhibiteurs de protéase.
 - maraviroc
 - le comprimé d'association contenant de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir ne doit pas être pris avec SUSTIVA à moins d'être recommandé par votre médecin, puisqu'il contient de l'éfavirenz, le même principe actif que SUSTIVA.
- **Médicaments utilisés pour traiter une infection par l'hépatite C :** bocéprévir, télaprévir, elbasvir/grazoprévir, siméprévir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, glecaprévir/pibrentasvir.
- **Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes,** y compris la tuberculose et les infections liées au SIDA du type *Mycobacterium avium* : clarithromycine, rifabutine, rifampicine. Votre médecin pourra envisager de changer la dose ou de vous donner un autre antibiotique. De plus, votre médecin pourra envisager de vous prescrire une dose supplémentaire de SUSTIVA.

- **Médicaments utilisés pour traiter les infections dues à des champignons (antifongiques) :**
 - voriconazole. SUSTIVA peut faire baisser la concentration de voriconazole dans votre sang et le voriconazole peut augmenter la concentration de SUSTIVA dans votre sang. Si vous prenez ces deux médicaments ensemble, la dose de voriconazole doit être augmentée et la dose d'éfavirenz doit être réduite. Il est nécessaire de consulter préalablement votre médecin.
 - itraconazole. SUSTIVA peut faire baisser la concentration d'itraconazole dans votre sang.
 - posaconazole. SUSTIVA peut faire baisser la concentration de posaconazole dans votre sang.
- **Médicaments utilisés pour traiter les infections parasitaires :**
 - praziquantel : SUSTIVA peut faire baisser la concentration de praziquantel dans votre sang. Si vous prenez ces deux médicaments ensemble, votre médecin peut recommander d'augmenter la dose de praziquantel, si besoin.
- **Médicaments utilisés pour traiter le paludisme :**
 - artémether/luméfantrine : SUSTIVA peut faire baisser la concentration d'artémether/luméfantrine dans votre sang.
 - atovaquone/proguanil : SUSTIVA peut faire baisser la concentration d'atovaquone/proguanil dans votre sang.
- **Médicaments utilisés pour traiter des convulsions/crises d'épilepsie (anticonvulsivants) :** carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital. SUSTIVA peut réduire la quantité de l'anticonvulsivant dans votre sang. La carbamazépine peut compromettre l'efficacité de SUSTIVA. Votre médecin pourra envisager de vous prescrire un anticonvulsivant différent.
- **Médicaments utilisés pour abaisser les graisses du sang (dénommés aussi statines) :** atorvastatine, pravastatine, simvastatine. SUSTIVA peut réduire la quantité de statines dans votre sang. Votre médecin vérifiera votre taux de cholestérol et pourra envisager de changer la dose de votre statine, si besoin.
- **La méthadone** (un médicament utilisé pour traiter la toxicomanie aux opiacés) : votre médecin pourrait vous recommander un traitement alternatif.
- **Le métamizole**, un médicament utilisé pour traiter la douleur et la fièvre.
- **La sertraline** (un médicament utilisé pour traiter la dépression) : votre médecin devra peut-être changer votre dose de sertraline.
- **Le bupropion** (un médicament utilisé pour traiter la dépression ou pour aider à arrêter de fumer) : votre médecin devra peut-être changer votre dosage de bupropion.
- **Le diltiazem ou médicaments similaires (appelés les inhibiteurs calciques qui sont des médicaments généralement utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou des problèmes cardiaques) :** lorsque vous commencez votre traitement par SUSTIVA, votre médecin devra peut-être changer votre dose d'inhibiteur calcique.
- **Immunosuppresseurs tels que cyclosporine, sirolimus ou tacrolimus** (médicaments utilisés pour la prévention du rejet des greffes d'organe). Lorsque vous commencez ou vous arrêtez de prendre SUSTIVA, votre médecin surveillera étroitement vos concentrations plasmatiques d'immunosuppresseur et devra peut-être changer sa dose.
- **Les contraceptifs hormonaux tels que la pilule contraceptive, une méthode contraceptive par injection (par exemple, Depo-Provera) ou un implant contraceptif (Implanon) :** vous devez également utiliser une méthode de contraception mécanique fiable (voir Grossesse et Allaitement). SUSTIVA peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux moins efficaces. Des grossesses ont été rapportées chez des femmes prenant SUSTIVA et utilisant un implant contraceptif; cependant il n'a pas été démontré que le traitement par SUSTIVA a été la cause de l'échec de la contraception.
- **La warfarine** ou acénocoumarol (médicaments utilisés pour réduire la coagulation du sang), votre médecin devra peut-être ajuster votre dose de warfarine.
- Des extraits de *Ginkgo biloba* (une préparation à base de plantes).
- **Médicaments présentant un effet sur le rythme cardiaque :**

- Médicaments utilisés pour traiter un trouble du rythme cardiaque, tels que flécaïnide ou métropolol.
- Médicaments utilisés pour traiter une dépression, tels que imipramine, amitriptyline ou clomipramine.
- Antibiotiques tels que macrolides, fluoroquinolones ou imidazole.

SUSTIVA avec les aliments et les boissons

La prise de SUSTIVA à jeun peut diminuer les effets indésirables. Le jus de pamplemousse doit être évité quand vous prenez SUSTIVA.

Grossesse et allaitement

Les femmes ne doivent pas débuter une grossesse pendant le traitement par SUSTIVA, ni dans les 12 semaines qui suivent la fin du traitement. Votre médecin peut exiger que vous fassiez un test de grossesse pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte avant de commencer le traitement par SUSTIVA.

Si vous êtes en âge de procréer pendant le traitement par SUSTIVA, vous devez utiliser une méthode de contraception mécanique fiable (par exemple, un préservatif) associée à d'autres méthodes contraceptives, dont les contraceptifs oraux (pilule) et les autres contraceptifs hormonaux (par exemple : implants, injections). L'éfavirenz peut rester dans votre sang pendant un certain temps après l'arrêt du traitement. C'est pourquoi vous devez continuer à utiliser des mesures contraceptives, telles que celles citées ci-dessus, pendant 12 semaines après avoir arrêté de prendre SUSTIVA.

Informez votre médecin immédiatement si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez de l'être. Si vous êtes enceinte, vous ne devez prendre SUSTIVA que si votre médecin, en accord avec vous, décide que ce traitement est absolument nécessaire. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Des malformations congénitales graves ont été observées chez des animaux à naître et chez des bébés de femmes traitées par l'éfavirenz ou par une association médicamenteuse contenant de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir, pendant la grossesse. Si vous avez pris SUSTIVA ou le comprimé d'association contenant de l'éfavirenz, de l'emtricitabine et du ténofovir pendant votre grossesse, votre médecin peut vous prescrire des analyses sanguines régulières et d'autres examens diagnostiques pour surveiller le développement de votre enfant.

Vous ne devez pas allaiter votre bébé si vous prenez SUSTIVA.

L'allaitement **n'est pas recommandé** chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous **devez en discuter avec** votre médecin **dès que possible.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

SUSTIVA contient de l'éfavirenz et peut provoquer des vertiges, des difficultés de concentration et une somnolence. Si vous vous sentez mal, il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certains outils ou machines.

SUSTIVA contient du lactose dans chaque dose journalière de 600 mg.

Si votre médecin vous a mis en garde au sujet d'une intolérance à certains sucres, veuillez le consulter avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre SUSTIVA

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Votre médecin vous informera de la posologie recommandée.

- La dose pour les adultes est de 600 mg en une prise par jour.
- La dose de SUSTIVA peut être augmentée ou diminuée si vous prenez aussi d'autres médicaments (voir Autres médicaments et SUSTIVA).
- SUSTIVA doit être utilisé par voie orale. Il est recommandé de prendre SUSTIVA à jeun, de préférence au coucher. Cela pourrait rendre quelques effets indésirables (par exemple, vertiges, somnolence) moins gênants. En général, on définit le terme "à jeun" comme 1 heure avant ou 2 heures après un repas.

- Il est recommandé d'avaler le comprimé en entier avec de l'eau.
- SUSTIVA doit être pris tous les jours.
- SUSTIVA ne doit jamais être utilisé seul pour traiter l'infection au VIH. SUSTIVA doit toujours être pris en association avec d'autres médicaments anti-VIH.

Utilisation chez l'enfant et chez l'adolescent

- SUSTIVA comprimés péliculés n'est pas adapté pour les enfants pesant moins de 40 kg.
- Pour les enfants pesant 40 kg et plus, la dose est de 600 mg par jour.

Si vous avez pris plus SUSTIVA que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de SUSTIVA, contactez votre médecin ou le service d'urgences le plus proche pour demander conseil. Conservez le médicament avec vous pour pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre SUSTIVA

Essayez de ne pas oublier de prendre vos comprimés. **En cas d'oubli**, prenez la prochaine dose le plus rapidement possible, mais ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Si vous avez besoin de conseils pour prévoir les meilleures heures de prises, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre SUSTIVA

Quand vous êtes sur le point de ne plus avoir de SUSTIVA, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Ceci est très important car toute interruption de ce traitement, aussi brève soit-elle, risque de faire augmenter la quantité de virus présente dans l'organisme. En outre, les interruptions sont susceptibles de rendre le virus plus difficile à traiter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament est susceptible d'entraîner des effets indésirables, bien que tous les patients n'y soient pas sujets.

Lors du traitement de l'infection par le VIH, il n'est pas toujours possible de dire quels sont les effets indésirables qui sont provoqués par SUSTIVA ou par les autres médicaments que vous prenez en même temps ou par la maladie elle-même.

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procèdera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec SUSTIVA associé à d'autres médicaments anti-VIH sont les éruptions cutanées et les symptômes neurologiques.

En cas d'éruption cutanée, consultez votre médecin car certaines de ces manifestations peuvent être graves. Toutefois, sachez que dans la plupart des cas, ce symptôme disparaît sans modification du traitement par SUSTIVA. Les éruptions cutanées sont plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes traités par SUSTIVA.

Les symptômes affectant le système nerveux ont tendance à se déclarer au début du traitement mais diminuent généralement au bout de quelques semaines. **Dans une étude, les symptômes affectant le système nerveux sont apparus souvent entre 1 à 3 heures après la prise du médicament.**

Si vous présentez ces symptômes, il se peut que votre médecin vous conseille de prendre SUSTIVA au coucher et à jeun. Certains patients présentent des symptômes plus graves susceptibles d'affecter leur humeur ou leur capacité de concentration. Certains patients ont fait des tentatives de suicide. Ces problèmes semblent arriver plus souvent chez les patients qui ont déjà présenté des troubles mentaux. Informez immédiatement votre médecin de ces symptômes et de tout autre effet indésirable ressenti pendant votre traitement par SUSTIVA.

Prévenez votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents (affecte plus de 1 utilisateur sur 10)

- éruptions cutanées.

Fréquents (affecte 1 à 10 utilisateurs sur 100)

- rêves anormaux, difficultés de concentration, vertiges, céphalées, difficulté à dormir, somnolence, problèmes de coordination et d'équilibre
- maux d'estomac, diarrhées, douleurs abdominales (nausées), vomissements
- démangeaisons
- fatigue
- se sentir anxieux ou déprimé

Des analyses peuvent montrer :

- une augmentation des enzymes hépatiques dans le sang
- une augmentation des triglycérides (acides gras) dans le sang

Peu fréquents (affecte 1 à 10 utilisateurs sur 1000)

- nervosité, troubles de la mémoire, confusion, convulsions (crises d'épilepsie), pensées anormales
- vision floue
- sensation de tournis ou de bascule (vertiges)
- douleur de l'abdomen (ventre) provoquée par l'inflammation du pancréas
- réaction allergique (hypersensibilité) pouvant causer des réactions cutanées sévères (érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson)
- coloration jaune de la peau ou des yeux, démangeaisons, ou douleur de l'abdomen (ventre) provoquée par une inflammation du foie
- augmentation de la taille des seins chez l'homme
- comportement coléreux, sauts d'humeur, voir ou entendre des choses qui ne sont pas réellement présentes (hallucinations), manies (un état mental caractérisé par des périodes de suractivité, d'exaltation ou d'irritabilité), paranoïa, idées suicidaires, catatonie (état dans lequel le patient reste momentanément sans parole et sans mouvement)
- sifflement, bourdonnement ou autre bruit persistant dans les oreilles
- tremblement (frisson)
- bouffées de chaleur

Des analyses peuvent montrer :

- une augmentation du taux de cholestérol dans le sang

Rare (affecte 1 à 10 utilisateurs sur 10 000)

- éruption cutanée avec démangeaisons provoquée par une réaction à la lumière du soleil
- une insuffisance hépatique, évoluant dans certains cas vers un décès ou une greffe, est survenue sous traitement par l'éfavirenz.

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

- angoisses inexplicables non associées à des hallucinations, mais pouvant rendre difficiles la clarté et la sensibilité de la pensée
- suicide

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver SUSTIVA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur le flacon ou la plaquette thermoformée et sur l'emballage extérieur après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient SUSTIVA

- Chaque comprimé pelliculé de SUSTIVA contient 600 mg de principe actif éfavirenz.
- Les autres composants du comprimé nu sont : croscarmellose de sodium, cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté et stéarate de magnésium.
- Le pelliculage contient comme excipients : hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol 400, oxyde de fer jaune (E172) et cire de carnauba.
- Les comprimés sont imprimés avec des encres contenant de l'hypromellose (E464), du propylène glycol, de l'acide carminique de cochenille (E120), du carmin d'indigo (E132) et du dioxyde de titane (E171).

Qu'est-ce que SUSTIVA et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés SUSTIVA 600 mg sont présentés en flacons de 30 comprimés.

Les comprimés pelliculés SUSTIVA 600 mg sont également présentés en boîtes contenant 30 x 1 ou multi boîtes de 90 (3 x 30 x 1) comprimés sous plaquettes thermoformées d'aluminium/PVC pour délivrance à l'unité. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Royaume-Uni

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu>