

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI
(EMA) E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Roma, Aprile 2015

Avviso agli operatori sanitari di cessata commercializzazione in Europa della formulazione Sustiva Soluzione Orale (efavirenz) 30 mg/ml entro la fine del mese di Ottobre 2015.

Egregio Dottore, gentile Dottoressa,

Bristol-Myers Squibb desidera informarLa di quanto segue:

Riassunto

- La commercializzazione in Europa di Sustiva Soluzione Orale 30 mg/ml cesserà entro la fine del mese di Ottobre 2015. La commercializzazione di Sustiva capsule e compresse non verrà modificata. Per evitare interruzioni del trattamento, Lei dovrà pianificare le necessarie modifiche della terapia antiretrovirale dei suoi pazienti affetti da infezione da HIV.
- Sustiva può essere somministrato come capsule dispersibili ai pazienti pediatrici ed ai pazienti adulti non in grado di deglutire le capsule intere.
- Il passaggio dei pazienti dalla soluzione orale alle capsule dispersibili può comportare una maggiore esposizione al farmaco; pertanto, i pazienti dovranno essere attentamente monitorati per la comparsa di tossicità da Sustiva durante il periodo di transizione.

Ulteriori informazioni riguardanti la sicurezza e le relative raccomandazioni

La decisione di discontinuare la soluzione orale è stata presa non per problemi di efficacia o sicurezza riguardanti questa formulazione ma a causa dello scarso utilizzo nonché per la disponibilità delle capsule dispersibili, che sono indicate per una più ampia popolazione pediatrica (dai 3 mesi di età in su e con peso corporeo di almeno 3,5 kg) così come per gli adulti che non sono in grado di deglutire le capsule intere.

Ci sono importanti considerazioni che devono essere fatte nel passaggio di un paziente da Sustiva soluzione orale alle capsule dispersibili.

Le capsule dispersibili offrono una migliore biodisponibilità in tutti i gruppi di età, inclusi i bambini dai 3 mesi ai 3 anni di età. Tuttavia, a causa dell'aumentata biodisponibilità, potrebbe verificarsi una più alta esposizione plasmatica in alcuni individui che passano dalla soluzione orale alle capsule dispersibili. Quando si somministrano capsule dispersibili, il dosaggio deve essere aggiustato in accordo alle informazioni di prescrizione per le capsule.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per eventuali manifestazioni di tossicità da Sustiva durante il passaggio dalla soluzione orale alle capsule dispersibili. Sebbene non siano state identificate nuove tossicità in pazienti che assumono le capsule dispersibili, esiste il potenziale per un aumento della frequenza di eventi avversi noti, in particolare nelle prime settimane di terapia dopo il passaggio. Considerato che i bambini più piccoli potrebbero non essere in grado di segnalare eventuali sintomi correlati a tossicità, come per esempio un aumento di irritabilità, sonnolenza e insonnia, è richiesto uno stretto controllo clinico.

Se un paziente sviluppa tossicità clinicamente significative, deve essere considerata la sostituzione con un trattamento alternativo.

Ulteriori informazioni

Informazioni dettagliate su questo farmaco sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali www.ema.europa.eu.

SUSTIVA è indicato in associazione nel trattamento antivirale di adulti, adolescenti e bambini, dai 3 mesi di età o più e con peso corporeo di almeno 3,5 kg, infetti dal virus-1 dell'immunodeficienza umana (HIV-1).

Contatti per la segnalazione

La segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci dopo l'Autorizzazione del prodotto medicinale è importante. Essa permette una continua valutazione del rapporto beneficio rischio del prodotto.

Gli operatori sanitari sono invitati a segnalare ogni sospetta reazione avversa tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

Allegati

I paragrafi del Riassunto Caratteristiche del Prodotto e del Foglio Illustrativo impattati dalle modifiche (evidenziate) sono allegati.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici e farmacisti l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

SUSTIVA è indicato in associazione nel trattamento antivirale di adulti, adolescenti e bambini, dai 3 mesi di età o più e con peso corporeo di almeno 3,5 kg, infetti dal virus-1 dell'immunodeficienza umana (HIV-1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

(Nota: i cambiamenti di questa sezione sono applicabili solo all'RCP della formulazione in capsule)

Bambini e adolescenti (dai 3 mesi ai 17 anni)

Nella tabella 1 sono riportate le dosi raccomandate di efavirenz in associazione con un PI e/o con gli NRTI, per i pazienti di età compresa tra i 3 mesi e i 17 anni. Le capsule rigide intatte di efavirenz devono essere somministrate ai bambini solo quando si abbia la certezza che siano in grado di deglutire capsule rigide.

Tabella 1: Dosi pediatriche da somministrare una volta al giorno*

Peso corporeo kg	efavirenz Dose (mg)	Numero di Capsule o Compresse e Dose da somministrare
da 3,5 a < 5	100	una capsula da 100 mg
da 5 a < 7,5	150	una capsula da 100 mg + una capsula da 50 mg
da 7,5 a < 15	200	una capsula da 200 mg
da 15 a < 20	250	una capsula da 200 mg + una capsula da 50 mg
da 20 a < 25	300	tre capsule da 100 mg
da 25 a < 32,5	350	▪ tre capsule da 100 mg + una capsula da 50 mg
da 32,5 a < 40	400	due capsule da 200 mg
da ≥ 40	600	▪ una compressa da 600 mg o tre capsule da 200 mg

* Per informazioni sulla biodisponibilità del contenuto della capsula mescolato con il cibo come veicolo, vedere paragrafo 5.2.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di efavirenz nei bambini di età inferiore ai 3 mesi o che pesano meno di 3,5 kg non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Pazienti che non sono in grado di inghiottire

Capsule dispersibili: per pazienti di almeno 3 mesi di età e che pesano almeno 3,5 kg che non sono in grado di inghiottire le capsule, il contenuto della capsula può essere somministrato con una piccola quantità di cibo usando il metodo di somministrazione delle capsule dispersibili (vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni). Nelle 2 ore successive alla somministrazione di efavirenz non deve essere consumato altro cibo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Popolazione pediatrica

Efavirenz non è stato valutato nei bambini al di sotto dei 3 mesi di età o con peso corporeo inferiore a 3,5 kg. Perciò, efavirenz non deve essere somministrato ai bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

I casi di rash cutanei nei bambini trattati con efavirenz sono stati 59 su 182 (32%), sei dei quali gravi. Prima di iniziare la terapia pediatrica con efavirenz si dovrà prendere in considerazione la profilassi con opportuni antistaminici.

4.8 Effetti indesiderati

Popolazione pediatrica

Gli effetti indesiderati nei bambini sono stati generalmente simili a quelli osservati nei pazienti adulti. Nei bambini è stata riportata una maggiore incidenza di rash (59 su 182 (32%) in terapia con efavirenz) e spesso è stato di grado più elevato che non negli adulti (rash grave è stato riportato in 6 bambini su 182 (3.3%)). Prima di iniziare la terapia pediatrica con efavirenz si dovrà prendere in considerazione la profilassi con opportuni antistaminici.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Popolazione pediatrica

Lo studio AI266922 era uno studio in aperto per valutare la farmacocinetica, la sicurezza, la tollerabilità e l'attività antivirale di SUSTIVA in combinazione con didanosina e emtricitabina in pazienti pediatriche naive e in quelli già sottoposti al trattamento antivirale. 37 pazienti dai 3 mesi a 6 anni di età (mediana 0,7 anni) sono stati trattati con SUSTIVA. Al basale, la mediana di HIV-1 RNA plasmatico era 5,88 \log_{10} copie/ml, la conta cellulare mediana CD4+ era 1144 cellule/mm³, e la mediana CD4+ percentuale era 25%. Il tempo mediano della terapia dello studio era 132 settimane; 27% dei pazienti hanno discontinuato la terapia prima di 48 settimane. Utilizzando l'analisi ITT, nel complesso le proporzioni di pazienti con HIV < 400 copie/ml e < 50 copie/ml a 48 settimane erano 57% (21/37) e 46% (17/37), rispettivamente. L'aumento della mediana dal basale nella conta CD4+ a 48 settimane era 215 cellule/mm³ e l'aumento della mediana CD4+ percentuale era 6%.

Lo studio PACTG 1021 era uno studio in aperto per valutare la farmacocinetica, la sicurezza, la tollerabilità e l'attività antivirale di SUSTIVA in combinazione con didanosina e emtricitabina in pazienti pediatriche che erano naive al trattamento antivirale. 43 pazienti dai 3 mesi a 21 anni di età (mediana 9,6 anni) erano trattati con SUSTIVA. Al basale, la mediana di HIV-1 RNA plasmatico era 4,8 \log_{10} copie/ml, la conta cellulare mediana CD4+ era 367 cellule/mm³, e la mediana CD4+ percentuale era 18%. Il tempo mediano della terapia dello studio era 181 settimane; 16% dei pazienti hanno discontinuato la terapia prima di 48 settimane. Utilizzando l'analisi ITT, nel complesso le proporzioni di pazienti con HIV < 400 copie/ml e < 50 copie/ml a 48 settimane erano 77% (33/43) e 70% (30/43), rispettivamente. L'aumento della mediana dal basale nella conta CD4+ a 48 settimane di terapia era 238 cellule/mm³ e l'aumento della mediana CD4+ percentuale era 13%.

Lo studio PACTG 382 era uno studio in aperto per valutare la farmacocinetica, la sicurezza, la tollerabilità e l'attività antivirale di SUSTIVA in combinazione con nelfinavir e un NRTI in pazienti pediatrici naive al trattamento antivirale e in quelli già sottoposti a trattamento NRTI. 102 pazienti dai 3 mesi a 16 anni di età (mediana 5.7 anni) erano trattati con SUSTIVA. L'87% dei pazienti aveva ricevuto una precedente terapia antivirale. Al basale, la mediana di HIV-1 RNA plasmatico era 4,57 log₁₀ copie/ml, la conta cellulare mediana CD4+ era 755 cellule/mm³, e la mediana CD4+ percentuale era 30%. Il tempo mediano della terapia dello studio era 118 settimane; 25% dei pazienti hanno discontinuato la terapia prima di 48 settimane. Utilizzando l'analisi ITT, nel complesso le proporzioni di pazienti con HIV RNA <400 copie/ml e <50 copie/ml a 48 settimane erano 57% (58/102) e 43% (44/102), rispettivamente. L'aumento della mediana dal basale nella conta CD4+ a 48 settimane di terapia era 128 cellule/mm³ e l'aumento della mediana CD4+ percentuale era 5%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Popolazione pediatrica

I parametri farmacocinetici per efavirenz allo stato stazionario in pazienti pediatrici erano previsti da un modello di farmacocinetica di popolazione e sono riassunti in Tabella 5 per intervalli di peso che corrispondono alle dosi raccomandate.

Tabella 5: Farmacocinetica allo stadio stazionario di efavirenz (capsule/capsule dispersibili) prevista nei pazienti pediatrici infetti da HIV

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Uso nella popolazione pediatrica

Per pazienti di almeno 3 mesi di età e che pesano almeno 3,5 kg che non sono in grado di inghiottire capsule rigide, il contenuto della capsula può essere somministrato con una piccola quantità (1-2 cucchiaini da thé) di cibo utilizzando il metodo di somministrazione delle capsule dispersibili. Pazienti e "caregiver" devono essere istruiti ad aprire la capsula con attenzione per evitare la fuoriuscita o la dispersione nell'aria del contenuto della stessa. Si raccomanda di tenere la capsula con la testa verso l'alto, togliere la testa dal corpo della capsula e mescolarne il contenuto con il cibo in un piccolo contenitore. La miscela deve essere somministrata appena possibile, ma non oltre 30 minuti dal mescolamento. Dopo la somministrazione della miscela efavirenz-cibo, una ulteriore piccola quantità di cibo (circa 2 cucchiaini da thé) deve essere aggiunta nel contenitore di miscelazione vuoto, mescolata per disperdere eventuali residui del medicinale e deve essere somministrata al paziente. Nelle 2 ore successive alla somministrazione di efavirenz non deve essere consumato altro cibo.

FOGLIO ILLUSTRATIVO

2. Cosa deve sapere prima di prendere SUSTIVA

Bambini e adolescenti

SUSTIVA non è raccomandato in bambini al di sotto dei 3 mesi di età o con un peso inferiore a 3,5 kg perché non è stato adeguatamente studiato in questi pazienti.

3. Come prendere SUSTIVA

(Nota: i cambiamenti di questa sezione sono applicabili solo all'RCP della formulazione in capsule)

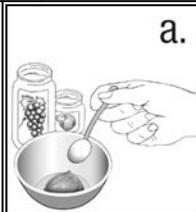
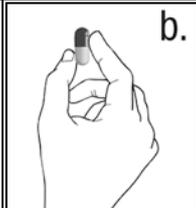
Uso nei bambini e negli adolescenti

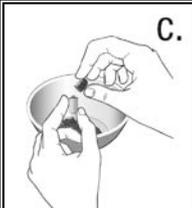
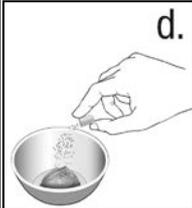
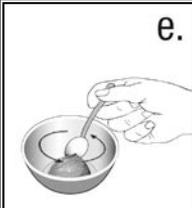
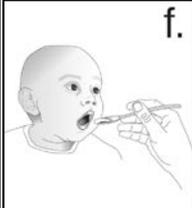
- SUSTIVA 50 mg capsule rigide può essere assunto da bambini e adolescenti di 3 mesi o più, che pesino almeno 3,5 kg, in grado di deglutire le capsule. L'apertura della capsula e l'assunzione del contenuto con una piccola quantità di cibo può essere considerata per i bambini che non possono ingoiare le capsule rigide.
- La dose per i bambini e adolescenti è calcolata in base al peso corporeo, come mostra la tabella seguente:

Peso corporeo kg	SUSTIVA Dose (mg)	Numero di Capsule o Compresse e Dosaggio da Somministrare
da 3,5 a meno di 5	100	una capsula da 100 mg
da 5 a meno di 7,5	150	▪ una capsula da 100 mg + una capsula da 50 mg
da 7,5 a meno di 15	200	una capsula da 200 mg
da 15 a meno di 20	250	una capsula da 200 mg + una capsula da 50 mg
da 20 a meno di 25	300	tre capsule da 100 mg
da 25 a meno di 32,5	350	tre capsule da 100 mg + una capsula da 50 mg
da 32,5 a meno di 40	▪ 400	due capsule da 200 mg
da 40 o più	600	una compressa da 600 mg o tre capsule da 200 mg

Per i bambini che non sono in grado di inghiottire le capsule, il medico può suggerire di aprire la capsula rigida e di mescolarne il contenuto con una piccola quantità (1-2 cucchiaini da tè) di cibo (per es.: yogurt). Le capsule devono essere aperte con attenzione per evitare che il contenuto fuoriesca e si disperda nell'aria. Tenere la capsula con la testa verso l'alto e togliere la testa dal corpo della capsula. Usare un piccolo recipiente per mescolare. Dare la miscela al bambino appena possibile, ma non oltre 30 minuti dal mescolamento. Assicurarsi che il bambino mangi tutta la miscela di cibo e contenuto della capsula. Aggiungere ancora una piccola quantità (circa 2 cucchiaini da tè) di cibo nel contenitore di miscelazione vuoto, mescolando per essere sicuri che non rimangano residui del medicinale nel contenitore, e far mangiare tutto di nuovo al bambino. Per 2 ore, al bambino non deve essere dato altro cibo. Il medico può suggerire questo metodo per prendere Sustiva anche agli adulti che non possono inghiottire le capsule.

Istruzioni per il metodo delle capsule dispersibili:

1	Evitare di somministrare la dose giornaliera di SUSTIVA entro 1 ora dopo un alimento o un pasto.	
2	Lavarsi e asciugarsi le mani prima e dopo la preparazione delle capsule dispersibili.	
3	Scegliere un cibo morbido che piace al bambino. Esempi di cibi morbidi sono succo di mela, marmellata d'uva, yogurt, o latte per bambini. In uno studio che ha testato la palatabilità negli adulti, SUSTIVA mescolato con marmellata d'uva ha ottenuto l'indice di gradimento maggiore.	
4	Mettere 1-2 cucchiaini del cibo in un piccolo contenitore (figura a).	
5	Le capsule di SUSTIVA devono essere aperte attentamente sopra il contenitore del cibo, come descritto nei punti 6-7, per evitare che il contenuto fuoriesca.	
6	Con le mani sopra il contenitore, tenere la capsula con la testa verso l'alto (vedere figura b).	

7	Con attenzione togliere la testa dal corpo della capsula (figura c).	
8	Spargere il contenuto della capsula sul cibo (figura d).	
9	Se la dose giornaliera è più di una capsula, seguire i punti da 5 a 8 per ciascuna capsula. Non aggiungere altro cibo.	
10	▪ Mescolare insieme il contenuto della capsula e il cibo (figura e).	
I punti 11-14 devono essere completati entro 30 minuti dal mescolamento:		
11	Dare la miscela di cibo e contenuto della capsula al bambino, assicurandosi che lui o lei mangino tutta la miscela di cibo (figura f).	
12	Aggiungere ancora una piccola quantità (circa 2 cucchiaini da tè) di cibo nel contenitore di miscelazione vuoto (figura a).	
13	Mescolare per essere sicuri che non rimangano residui del farmaco nel contenitore (figura e).	
14	Far mangiare tutto di nuovo al bambino (figura f).	
15	Per 2 ore, non dare altro cibo al bambino.	