

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SUSTIVA 50 mg твърди капсули
SUSTIVA 100 mg твърди капсули
SUSTIVA 200 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

SUSTIVA 50 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 50 mg ефавиренц (*ефавиренц*).

Помощно вещество с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 28,5 mg лактоза (като монохидрат).

SUSTIVA 100 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg ефавиренц (*ефавиренц*).

Помощно вещество с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 57,0 mg лактоза (като монохидрат).

SUSTIVA 200 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 200 mg ефавиренц (*ефавиренц*).

Помощно вещество с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 114,0 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

SUSTIVA 50 mg твърди капсули

Тъмно жълти и бели капсули, с отпечатан надпис "SUSTIVA" върху тъмно жълтата капачка и "50 mg" върху бялото тяло.

SUSTIVA 100 mg твърди капсули

Бели капсули, с отпечатан надпис "SUSTIVA" върху тялото и "100 mg" върху капачката.

SUSTIVA 200 mg твърди капсули

Тъмно жълти капсули, с отпечатан надпис "SUSTIVA" върху тялото и "200 mg" върху капачката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

SUSTIVA е показан за комбинирано антиретровирусно лечение на възрастни, юноши и деца на 3 месеца и по-големи, с телесно тегло най-малко 3,5 kg, заразени с човешки имунодефицитен вирус-1 (HIV-1).

SUSTIVA не е адекватно проучван при пациенти с напреднало HIV заболяване, по-конкретно при пациенти с CD4 брой < 50 клетки/mm³ или след неуспешно лечение със схема включваща протеазен инхибитор (ПИ). Въпреки, че не е доказано наличие на кръстосана резистентност на

ефавиренц с ПИ, наличните до момента данни за ефикасността на комбинирана терапия, включваща ПИ след неефективна терапевтична схема, включваща SUSTIVA, не са достатъчни.

За обобщени клинични и фармакодинамични данни вижте. точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да бъде започната от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

Ефавиренц трябва да бъде даван в комбинация с други антиретровирусни лекарства (вж. точка 4.5).

За да се подобри поносимостта на нежеланите реакции от страна на нервната система, се препоръчва се взимане на лекарството преди сън (вж. точка 4.8).

Възрастни

Препоръчителната доза ефавиренц в комбинация с нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (НИОТ) със или без ПИ (вж. точка 4.5) е 600 mg перорално веднъж дневно.

Корекция на дозата

Ако ефавиренц се прилага едновременно с вориконазол, поддържащата доза вориконазол трябва да се увеличи до 400 mg на всеки 12 часа, а дозата ефавиренц трябва да се намали с 50 %, т.е. до 300 mg веднъж дневно. Когато лечението с вориконазол се спре е необходимо да се премине към първоначалната доза на ефавиренц (вж. точка 4.5).

Ако ефавиренц се прилага едновременно с рифампицин при пациенти с телесно тегло 50 kg или повече, може да се обмисли увеличаване на дозата ефавиренц до 800 mg/дневно (вж. точка 4.5).

Деца и юноши (от 3 месеца до 17 години)

Препоръчителната доза ефавиренц в комбинация с ПИ и/или НИОТ при пациенти на възраст между 3 месеца и 17 години е представена в Таблица 1. Ефавиренц интактни твърди капсули трябва да се дават само на деца, които със сигурност могат да поглъщат твърди капсули.

Таблица 1: Педиатрична доза, прилагана еднократно дневно

Телесно тегло (kg)	Доза ефавиренц (mg)	Брой капсули или таблетки, които трябва да се прилагат и количество на активното вещество в дозова единица
3,5 до < 5	100	една капсула от 100 mg
5 до < 7,5	150	една капсула от 100 mg + една капсула от 50 mg
7,5 до < 15	200	една капсула от 200 mg
15 до < 20	250	една капсула от 200 mg + една капсула от 50 mg
20 до < 25	300	три капсули от 100 mg
25 до < 32,5	350	три капсули от 100 mg + една капсула от 50 mg
32,5 до < 40	400	две капсули от 200 mg
≥ 40	600	една таблетка от 600 mg ИЛИ три капсули от 200 mg

*За информация относно бионаличността на съдържанието на капсулата смесено с храна, вижте точка 5.2.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на ефавиренц не е проучвана при пациенти с бъбречна недостатъчност; обаче, по-малко от 1 % от ефавиренц се екскретира непроменен в урината, поради което влиянието на бъбречното увреждане от елиминирането на ефавиренц би трябвало да е минимално (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Пациенти с леко чернодробно заболяване биха могли да се лекуват с нормално препоръчваната за тях доза ефавиренц. Пациентите трябва да бъдат мониторирани внимателно за свързани с дозата нежелани лекарствени реакции, особено симптоми от страна на нервната система (вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ефавиренц при деца на възраст под 3 месеца или с телесно тегло под 3,5 kg не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Препоръчително е ефавиренц да се приема на гладно. Повишените концентрации на ефавиренц, наблюдавани след приложение на ефавиренц с храна може да доведат до повишаване на честотата на нежеланите реакции (вж. точки 4.4 и 5.2).

Пациенти, които не могат да преглъщат

Отваряне и изсипване на съдържанието на капсулата: при деца, навършили поне 3 месеца и тежащи най-малко 3,5 kg, които не могат да погълнат твърдите капсули, е възможно съдържанието на капсулата да се дава с малко количество храна, като се използва начина на приложение с отваряне и изсипване на съдържанието на капсулата (вж. точка 6.6 за указания). Не трябва да се консумира допълнително храна в продължение на 2 часа след приемането на ефавиренц.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (Клас C по Child Pugh) (вж. точка 5.2).

Едновременно прилагане с терфенадин, астемизол, цизаприд, мидазолам, триаололам, пимозид, бепридил или ергоалкалоиди (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин), тъй като ефавиренц се конкурира с тях за CYP3A4 и може да потисне метаболизма им и да създаде опасност от сериозни и/или живото-застрашаващи нежелани реакции (например сърдечни аритмии, трайно седирание или потискане на дишането) (вж. точка 4.5).

Едновременно прилагане с елбасвир и гразопревир поради възможността за значително понижаване на плазмените концентрации на елбасвир и гразопревир (вж. точка 4.5).

Растителни препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), поради риск от намаляване на плазмената концентрация и понижаване на клиничната ефикасност на ефавиренц. (вж. точка 4.5).

Пациенти с:

- фамилна анамнеза за внезапна смърт или вродено удължаване на QTc интервала на електрокардиограмите, или с всяко друго заболяване, за което е известно, че удължава QTc интервала.
- анамнеза за симптоматични сърдечни аритмии или с клинично значима брадикардия или със застойна сърдечна недостатъчност, придружена от намалена фракция на изтласкване на лявата камера.
- тежки нарушения на електролитния баланс, напр. хипокалиемия или хипомагнезиемия.

Пациенти, приемащи лекарства, за които е известно, че удължават QTc интервала (проаритмични средства).

Тези лекарства включват:

- антиаритмични лекарства от клас IA и III,
- невролептици и антидепресанти,
- определени антибиотици, включително някои средства от следните класове: макролиди, флуороквинолони, имидазоли и триазолови противогъбични средства,
- някои антихистамини без седативен ефект (терфенадин, астемизол),
- цизаприд,
- флекаинид,
- някои антималярийни средства,
- метадон.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефавиренц не бива да се използва като монотерапия за лечение на HIV, нито да се добавя като единствено средство към неефективна терапевтична схема. Когато ефавиренц се приема като монотерапия, бързо се появява резистентен вирус. При избора на нови антиретровирусни средства, които да се използват заедно с ефавиренц трябва да се вземе предвид възможността за кръстосана резистентност (вж. точка 5.1).

Едновременното прилагане на ефавиренц с таблетка с фиксирана комбинация, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, не се препоръчва, освен ако не е необходимо за коригиране на дозата (например с рифампицин).

Едновременното прилагане на софосбувир/велпатасвир и ефавиренц не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Едновременното прилагане на велпатасвир/софосбувир/воксилапревир и ефавиренц не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Едновременното прилагане на глекапревир/пибрентасвир и ефавиренц може значително да намали плазмените концентрации на глекапревир и пибрентасвир, което да доведе до понижен терапевтичен ефект. Едновременното приложение на глекапревир/пибрентасвир и ефавиренц не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Едновременното прилагане с екстракти от Гинко билоба не се препоръчва (вж. точка 4.5).

При едновременно предписване на други лекарства заедно със ефавиренц, лекарствата трябва да се съобразяват със съответната кратка характеристика на продукта.

Ако някой от антиретровирусните лекарствени продукти от комбинираната терапия се прекъсне поради подозирана непоносимост, трябва сериозно да се обмисли спиране на всички антиретровирусни лекарствени продукти. Противовирусните лекарствени продукти трябва да се възобновят при отзвучаване на проявите на непоносимост. Междинната монотерапия и

последователното въвеждане на антиретровирусните средства не е препоръчително поради повишения риск от селекция на резистентни вируси.

Обрив

По време на клинични изпитвания с ефавиренц има описани случаи на леко до средно тежки кожни обриви, които обикновено отзвучават при продължаване на лечението. Подходящи антихистамини и/или кортикостероиди могат да подобрят поносимостта и да ускорят изчистването на обрива. Тежки обриви свързани с образуване на мехури, влажни ерозии или улцерации са наблюдавани при по-малко от 1% пациенти, лекувани с ефавиренц. Честотата на мултиформения еритем или синдрома на Stevens-Johnson е приблизително 0,1%. Лечението с ефавиренц трябва да се прекрати при пациенти, при които се развива тежък обрив с везикуляция, десквамация, засягане на лигавиците или фебрилитет. Ако лечението с ефавиренц се спре, трябва да се обмисли преустановяване на терапията с другите антиретровирусни средства, за да се избегне поява на резистентни вируси (вж. точка 4.8).

Опитът с ефавиренц при пациенти, които са прекратили лечението с други антиретровирусни средства от групата на ННИОТ е ограничен (вж. точка 4.8). Ефавиренц не се препоръчва при пациенти, които са имали живото-застрашаваща кожна реакция (напр. синдром на Stevens-Johnson) докато са приемали друг ННИОТ.

Психични симптоми

Докладвани са психични нежелани лекарствени реакции при пациенти, лекувани с ефавиренц. Пациенти с предшестваща анамнеза за психични разстройства показват повишен риск от тези сериозни психични нежелани реакции. В частност, тежка депресия е докладвана по-често при пациенти с предшестваща анамнеза за депресия. По време на пост-маркетинговия период са докладвани случаи на тежка депресия, самоубийство, делюзии, наподобяващо психоза поведение и кататония. Пациентите трябва да бъдат съветвани, ако се оплакват от симптоми, като тежка депресия, психоза или суицидни намерения, незабавно да се консултират с лекуващия лекар за оценка на вероятността тези симптоми да са свързани с използването на ефавиренц, и ако е така, да се прецени дали рискът от продължаване на терапията надхвърля ползата от нея (вж. точка 4.8).

Неврологични симптоми

Симптоми, включващи, но без да се ограничават до изброените, замайване, безсъние, сънливост, нарушена концентрация и патологични сънища, са често докладвани като нежелани реакции при пациенти, получаващи ефавиренц в доза 600 mg дневно при клиничните изпитвания (вж. точка 4.8). Неврологичните симптоми обикновено се появяват през първите един или два дни от началото на лечението и обикновено отзвучават след първите 2-4 седмици. Пациентите трябва да бъдат информирани, че в случай на настъпване на тези чести симптоми, вероятно е те да се подобрят при продължаване на лечението и не предсказват последващо начало на някои от по-редките психични симптоми.

Припадъци

Наблюдавани са гърчове при възрастни и педиатрични пациенти, получаващи ефавиренц, основно при наличие на известна анамнеза за припадъци. Пациенти, които успоредно получават антиконвулсивни лекарствени продукти, метаболизирани предимно през черния дроб, като фенитоин, карбамазепин и фенobarбитал, могат да изискват периодично мониториране на плазмените им нива. При проучване върху лекарствените взаимодействия, плазмените концентрации на карбамазепин спадат, когато карбамазепин се прилага едновременно с ефавиренц (вж. точка 4.5). Трябва да се прилагат предпазни мерки при пациенти с анамнеза за припадъци.

Чернодробни събития

Няколко от постмаркетинговите съобщения за чернодробна недостатъчност са били при пациенти без предшестващо чернодробно заболяване или други установими рискови фактори (вж. точка 4.8). Трябва да се обмисли проследяване на чернодробните ензими при пациенти без предшестващи чернодробни нарушения или други рискови фактори.

Удължен QTc интервал

При употреба на ефавиренц се наблюдава удължаване на QTc интервала (вж. точка 4.5 и 5.1).

При едновременно прилагане с лекарство с известен риск от Torsade de Pointes или когато ще се приема от пациенти с повишен риск от Torsade de Pointes, е необходимо да се обмислят алтернативи на лечението с ефавиренц.

Ефект на храната

Прилагането на ефавиренц с храна може да увеличи експозицията на ефавиренц (вж. точка 5.2) и може да доведе до увеличаване честотата на нежеланите лекарствени реакции (вж. точка 4.8). Препоръчва се ефавиренц да се приема на празен стомах, за предпочитане преди лягане.

Синдром на имунно реактивиране

При HIV инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да възникне възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени и да причини сериозни заболявания или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции са наблюдавани през първите няколко седмици или месеци от започване на КАРТ. Примери за такива реакции са възпаление на ретината предизвикано от цитомегаловирус, генерализирани и/или локализирани микобактериални инфекции и пневмония предизвикана от *Pneumocystis jiroveci* (известна преди като *Pneumocystis carinii*). Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат преценявани и когато е необходимо да се назначи лечение. В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Специални популации

Чернодробно заболяване

Ефавиренц е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2) и не се препоръчва при пациенти с умерено тежко чернодробно увреждане, поради недостатъчните данни за определяне на необходимостта от корекция на дозата. Поради значителния метаболизъм на ефавиренц по пътя на цитохром Р450 и ограничения опит при пациенти с хронично чернодробно заболяване, трябва да се внимава при даването на ефавиренц на пациенти с леко чернодробно увреждане. Пациентите трябва да бъдат мониторирани внимателно за свързани с дозата нежелани лекарствени реакции, особено от страна на нервната система. Трябва да се провеждат периодично лабораторни изследвания за оценка на чернодробната им функция (вж. точка 4.2).

Безопасността и ефикасността на ефавиренц не са установени при пациенти със значителни чернодробни нарушения. При пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, съществува повишен риск от развитие на тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани лекарствени реакции. Пациенти с предходни нарушения на чернодробната функция, включително хроничен активен хепатит, имат по-висока честота на отклонения в чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и следва да бъдат мониторирани според стандартната практика. Ако са налице данни за влошаване на чернодробното заболяване или продължително повишаване стойностите на серумните трансаминази 5 или повече пъти над горна граница на нормата, трябва да се преоцени ползата от продължаване на терапията с ефавиренц спрямо потенциалния риск от значително токсично чернодробно увреждане. При такива пациенти, трябва да се обмисли временно прекъсване или спиране на терапията (вж. точка 4.8).

При пациенти, лекувани с други лекарствени продукти, свързани с чернодробна токсичност, също се препоръчва мониториране на чернодробните ензими. В случаи на едновременна противовирусна терапия за хепатит В или С, моля вижте съответната лекарствена информация за тези лекарствени продукти.

Бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на ефавиренц не е проучвана при пациенти с бъбречна недостатъчност; обаче, по-малко от 1 % от ефавиренц се екскретира непроменен в урината, така че увреждането на бъбреците от елиминирането на ефавиренц би трябвало да е минимално (вж. точка 4.2). Няма опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност и при тази популация се препоръчва стриктно мониториране на безопасността.

Пациенти в старческа възраст

Наблюдаваният брой на хората в старческа възраст, включени в клиничните изпитвания не е достатъчен, за да може да се прецени дали те реагират по различен начин от по-младите пациенти.

Педиатрична популация

Ефавиренц не е проучван при деца под 3-месечна възраст или с телесно тегло под 3,5 kg. Поради това ефавиренц не трябва да се дава на деца на възраст под 3 месеца.

Обрив е съобщен при 59 от 182 (32%) от лекуваните с ефавиренц деца, като при шест от тях той е бил тежък. При децата може да се обмисли профилактика с подходящи антихистамини, преди започване на лечението с ефавиренц.

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефавиренц е индуктор на CYP3A4, CYP2B6 и UGT1A1 *in vivo*. При едновременно прилагане с ефавиренц плазмените концентрации на съединения, които са субстрати на тези ензими, могат да се понижат. *In vitro*, ефавиренц е също така и инхибитор на CYP3A4. Поради това, теоретично ефавиренц може първоначално да увеличи експозицията на CYP3A4 субстрати и е необходимо повишено внимание при CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен индекс (вж. точка 4.3). Ефавиренц може да бъде индуктор на CYP2C19 и CYP2C9; обаче е наблюдавано също *in vitro* инхибиране и нетният ефект на едновременното прилагане със субстрати на тези ензими не е ясен (вж. точка 5.2).

Експозицията на ефавиренц може да бъде увеличена, когато се прилага с лекарствени продукти (например ритонавир) или храна (например сок от грейпфрут), които инхибират активността на CYP3A4 или CYP2B6. Съединения или растителни препарати (например екстракти от Гинко билоба и жълт кантарион), които индуцират тези ензими, могат да предизвикат понижаване на плазмените концентрации на ефавиренц. Едновременното прилагане с жълт кантарион е противопоказано (вж. точка 4.3). Едновременното прилагане с екстракти от Гинко билоба не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Лекарства, удължаващи QT интервала

Ефавиренц е противопоказан при съпътстваща употреба на лекарства (които може да причинят удължаване на QTc интервала и Torsade de Pointes) като: антиаритмични лекарства от клас IA и III, невролептици и антидепресанти, определени антибиотици, включително някои средства от следните класове: макролиди, флуороквинололи, имидазоли и триазолови противогъбични средства, някои антихистамини без седативен ефект (терфенадин, астемизол), цизаприд, флекаинид, някои антималярийни средства и метадон (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Противопоказания за едновременно приложение

Ефавиренц не трябва да се приема едновременно с терфенадин, астемизол, цизаприд, мидазолам, триазолам, пимозид, бепридил или ерготаминови алкалоиди (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин) тъй като инхибирането на техния метаболизъм може да доведе до сериозни, живота-застрашаващи събития. (вж. точка 4.3).

Елбасвир/гразопревир

Едновременното прилагане на ефавиренц и елбасвир/гразопревир е противопоказано, тъй като може да доведе до загуба на вирусологичен отговор на елбасвир/гразопревир. Тази загуба се дължи на значително понижаване на плазмените концентрации на елбасвир и гразопревир, причинени от индуцирането на CYP3A4 (вж. точка 4.3).

Жълт кантарион (Hypericum perforatum)

Едновременното прилагане на ефавиренц и жълт кантарион или растителни препарати, съдържащи жълт кантарион, е противопоказано. При едновременно прилагане с жълт кантарион, плазмените нива на ефавиренц могат да се понижат, поради индуциране от жълтия кантарион на метаболизиращи лекарството ензими и/или транспортни протеини. Ако пациент

вече приема жълт кантарион, спрете жълтия кантарион, проверете вирусните нива и ако е възможно нивата на ефавиренц. Нивата на ефавиренц може да се повишат при спиране приема на жълт кантарион и може да се наложи дозата ефавиренц да бъде коригирана. Индуциращият ефект на жълтия кантарион може да се запази най-малко 2 седмици след спиране на лечението (вж. точка 4.3).

Други взаимодействия

Взаимодействията между ефавиренц и протеазните инхибитори, антиретровирусните средства различни от протеазни инхибитори и други не-антиретровирусни лекарствени продукти са описани в Таблица 2 по-долу (повишаването е отбелязано с “↑”, понижаването с “↓”, без промяна като “↔”, а веднъж на 8 или 12 часа като “q8h” или “q12h”). Ако са определени, 90% или 95% доверителните интервали са дадени в скоби. Проучванията са със здрави доброволци, освен ако е посочено друго.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Таблица 2: Взаимодействия между ефавиренц и други лекарствени продукти при възрастни

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
ПРОТИВОИНФЕКЦИОЗНИ		
HIV-антивирусни средства		
Протеазни инхибитори (ПИ)		
Атазанавир/ритонавир/Ефавиренц (400 mg еднократно дневно/100 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно, всички приемани с храна)	Атазанавир (pm): AUC: ↔* (↓ 9 до ↑ 10) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8 до ↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31 до ↓ 51)	Едновременното прилагане на ефавиренц с атазанавир/ритонавир не се препоръчва. Ако е необходимо едновременно прилагане на атазанавир и ННИОТ, може да се обмисли повишение на дозата както на атазанавир, така и на ритонавир съответно на 400 mg и 200 mg, в комбинация с ефавиренц, при внимателно клинично наблюдение.
Атазанавир/ритонавир/Ефавиренц (400 mg еднократно дневно/200 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно, всички приемани с храна)	Атазанавир (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 до ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 до ↑ 26) C _{min} : ↑ 12*/** (↓ 16 до ↑ 49) (CYP3A4 индукция). * Когато се сравнява с атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg еднократно дневно вечер, без ефавиренц. Това понижение в C _{min} на атазанавир може да повлияе негативно върху ефикасността на атазанавир. ** въз основа на сравнение на исторически данни	
Дарунавир/ритонавир/Ефавиренц (300 mg два пъти дневно*/100 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно) *по-ниски от препоръчителните дози, подобни находки се очакват с препоръчителните дози.	Дарунавир: AUC : ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15 % (CYP3A4 индукция) Ефавиренц: AUC : ↑ 21 % C _{min} : ↑ 17 % C _{max} : ↑ 15 % (CYP3A4 потискане)	Ефавиренц в комбинация с дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно може да доведе до субоптимални стойности на C _{min} на дарунавир. Ако ефавиренц се приема в комбинация с дарунавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир 600/100 mg трябва да се използва в режим два пъти дневно. Тази комбинация трябва да бъде прилагана с внимание. Вижте също реда за ритонавир по-долу.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Фозампренавир/ритонавир/Ефавиренц (700 mg два пъти дневно/100 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.	Не се налага корекция на дозата за който и да е от тези лекарствени продукти. Вижте също реда за ритонавир по-долу
Фозампренавир/Нелфинавир/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	Не се налага корекция на дозата на нито един от тези лекарствени продукти.
Фозампренавир/Саквинавир/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	Не се препоръчва, тъй като експозицията на двата ПИ се очаква да се понижи значимо.
Индинавир/Ефавиренц (800 mg q8h/200 mg еднократно дневно)	Индинавир: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 до ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % Подобно намаление на експозицията на индинавир се наблюдава, когато индинавир 1 000 mg q8h се прилага с ефавиренц 600 mg дневно. (CYP3A4 индукция) Ефавиренц: Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.	Независимо от това, че клиничната значимост на понижените концентрации на индинавир не е установена, степента на наблюдаваното фармакокинетично взаимодействие трябва да се има предвид, когато се избира схема съдържаща едновременно ефавиренц и индинавир.
Индинавир/ритонавир/Ефавиренц (800 mg два пъти дневно/100 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Индинавир: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 до ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17 % (↓ 6 до ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50 % (↓ 40 до ↓ 59) ^b Ефавиренц: Няма клинично значимо взаимодействие Средната геометричната C _{min} за индинавир (0,33 mg/l), когато се прилага с ритонавир и ефавиренц е по-висока от историческите данни за средна C _{min} (0,15 mg/l), когато индинавир се прилага самостоятелно в доза 800 mg q8h. При инфектирани с HIV-1 пациенти (n = 6), фармакокинетиката на индинавир и ефавиренц общо взето е сравнима с наблюдаваната при данни от неинфектирани доброволци.	Не се налага корекция на дозата ефавиренц, когато се прилага с индинавир или индинавир/ритонавир. Вижте също реда за ритонавир по-долу.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Лопинавир/ритонавир меки капсули или перорален разтвор/Ефавиренц Лопинавир/ритонавир таблетки/ Ефавиренц (400/100 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно) (500/125 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Значително намаление на експозицията на лопинавир. Лопинавир концентрации: ↓ 30-40 % Лопинавир концентрации: подобни на лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно без ефавиренц	Трябва да се има предвид увеличаване на дозите лопинавир/ритонавир мека капсула или перорален разтвор с 33 % (4 капсули/~6.5 ml два пъти дневно наместо 3 капсули/5 ml два пъти дневно), когато се прилагат с ефавиренц. Това трябва да става с повишено внимание, тъй като подобна корекция на дозата може да се окаже недостатъчна при някои пациенти. Дозировките лопинавир/ритонавир таблетки трябва да се увеличат до 500/125 mg два пъти дневно, когато се прилагат с ефавиренц 600 mg еднократно дневно. Вижте също реда за ритонавир по-долу.
Нелфинавир/Ефавиренц (750 mg q8h/600 mg еднократно дневно)	Нелфинавир: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 до ↑ 34) C_{max}: ↑ 21 % (↑ 10 до ↑ 33) Комбинацията общо взето се понася добре.	Не се налага корекция на дозата за който и да е от тези лекарствени продукти.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Ритонавир/Ефавиренц (500 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Ритонавир: Сутрешна AUC: ↑ 18 % (↑ 6 до ↑ 33) Вечерна AUC: ↔ Сутрешна C_{max}: ↑ 24 % (↑ 12 до ↑ 38) Вечерна C_{max}: ↔ Сутрешна C_{min}: ↑ 42 % (↑ 9 до ↑ 86)^b Вечерна C_{min}: ↑ 24 % (↑ 3 до ↑ 50)^b Ефавиренц: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 до ↑ 34) C_{max}: ↑ 14 % (↑ 4 до ↑ 26) C_{min}: ↑ 25 % (↑ 7 до ↑ 46)^b (инхибиране на CYP-медиран окислителен метаболизъм) Когато ефавиренц се прилага едновременно с ритонавир 500 mg или 600 mg два пъти дневно, комбинацията не се понася добре (например появяват се замаяване, гадене, парестезия и повишени чернодробни ензими). Няма достатъчно данни за поносимостта на ефавиренц с ниска доза ритонавир (100 mg, един или два пъти дневно).	Когато се използва ефавиренц с ниска доза ритонавир, трябва да се има предвид възможността от повишаване на честотата на свързаните с ефавиренц нежелани събития, поради възможното фармакодинамично взаимодействие.
Саквинавир/ритонавир/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	Няма данни, за да може да се направи препоръка за дозиране. Вижте също реда за ритонавир по-долу. Използването на ефавиренц в комбинация със саквинавир като единствен протеазен инхибитор не се препоръчва.
CCR5 антагонист		
Маравирок/Ефавиренц (100 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Маравирок: AUC₁₂: ↓ 45 % (↓ 38 до ↓ 51) C_{min}: ↓ 51 % (↓ 37 до ↓ 62) Концентрацията на ефавиренц не е измерена, не се очаква ефект.	Направете справка с КХП на продукти, съдържащи маравирок.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Интегразен инхибитор		
Ралтегравир/Ефавиренц (400 mg еднократна доза/-)	Ралтегравир: AUC ↓ 36 % C ₁₂ : ↓ 21 % C _{min} : ↓ 36 % (UGT1A1 индукция)	Не се налага корекция на дозата ралтегравир.
НИОТ и ННИОТ		
НИОТ/Ефавиренц	Не са провеждани специални проучвания за взаимодействието между ефавиренц и НИОТ, освен ламивудин, зидовудин и тенофовир дизопроксил. Не се очакват клинично значими взаимодействия, тъй като НИОТ се метаболизират по път различен от този на ефавиренц и е малко вероятно да се конкурират за същите метаболитни ензими и пътища на елиминиране.	Не се налага корекция на дозата за който и да е от лекарствените продукти.
ННИОТ/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	Тъй като прилагането на два ННИОТ не е доказало предимство по отношение ефикасност и безопасност, едновременното приложение на ефавиренц и друг ННИОТ не се препоръчва.
Хепатит С антивирусни средства		
Боцепревир/Ефавиренц (800 mg 3 пъти дневно/600 mg веднъж дневно)	Боцепревир: AUC: ↔ 19 %* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44 % Ефавиренц: AUC: ↔ 20 % C _{max} : ↔ 11 % (CYP3A индукция – ефект върху боцепревир) *0-8 часа Без ефект (↔) равно на понижаване на средното изчислено отношение ≤ 20 % или повишаване на средното изчислено отношение ≤ 25 %	При едновременно прилагане с ефавиренц, най-ниската плазмена концентрация на боцепревир се понижава. Клиничната значимост на това наблюдавано понижаване на най-ниската концентрация на боцепревир не е оценена директно.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Телапревир/Ефавиренц (1,125 mg q8h/600 mg веднъж дневно)	Телапревир (съотнесен към 750 mg q8h): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 до ↓ 27) C _{max} : ↓ 14 % (↓ 3 до ↓ 24) C _{min} : ↓ 25 % (↓ 14 до ↓ 34)% Ефавиренц: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 до ↓ 26) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 15 до ↓ 32) C _{min} : ↓ 10 % (↑ 1 до ↓ 19)% (CYP3A индукция от ефавиренц)	При едновременно прилагане на ефавиренц и теллапревир да се използва 1 125 mg теллапревир на 8 часа.
Симепревир/Ефавиренц (150 mg веднъж дневно/600 mg веднъж дневно)	Симепревир: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 до ↓ 74) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 46 до ↓ 56) C _{min} : ↓ 91 % (↓ 88 до ↓ 92) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Без ефект (↔) равно на понижаване на средното изчислено отношение ≤ 20 % или повишаване на средното изчислено отношение ≤ 25 % (CYP3A4 индукция от ефавиренц)	Едновременното прилагане на симепревир с ефавиренц води до значително понижаване на плазмените концентрации на симепревир поради CYP3A индукция от ефавиренц, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект на симепревир. Не се препоръчва едновременното прилагане на симепревир и ефавиренц.
Софосбувир/велпатасвир	↔софосбувир ↓велпатасвир ↔ефавиренц	Едновременното прилагане на софасубувир/велпатасвир и ефавиренц води до намаляване (приблизително 50%) на системната експозиция на велпатасвир. Механизмът на ефекта върху велпатасвир е индуциране на CYP3A и CYP2B6 от ефавиренц. Едновременното прилагане на софобувир/велпатасвир и ефавиренц не се препоръчва. Вижте КХП на софосбувир/велпатасвир за повече информация.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Велпатасвир/софосбувир/воксилапревир	↓велпатасвир ↓воксилапревир	Едновременното прилагане на велпатасвир/софосбувир/воксилапревир и ефавиренц не се препоръчва, тъй като може да намали концентрациите на велпатасвир и воксилапревир. Вижте КХП на велпатасвир/софосбувир/воксилапревир за повече информация.
Протеазен инхибитор: Елбасвир/гразопревир	↓елбасвир ↓гразопревир ↔ефавиренц	Едновременното прилагане на ефавиренц и елбасвир/гразопревир е противопоказано, тъй като може да доведе до загуба на вирусологичен отговор на елбасвир/гразопревир. Тази загуба се дължи на значително понижаване на плазмените концентрации на елбасвир и гразопревир, причинени от индуцирането на CYP3A4. Вижте КХП на елбасвир/ гразопревир за повече информация.
Глекапревир/пибрентасвир	↓глекапревир ↓пибрентасвир	Едновременното прилагане на глекапревир/пибрентасвир и ефавиренц може значително да намали плазмените концентрации на глекапревир и пибрентасвир, което води до понижен терапевтичен ефект. Едновременното прилагане на глекапревир/пибрентасвир и ефавиренц не се препоръчва. Вижте КХП на глекапревир/пибрентасвир за повече информация.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Антибиотици		
Азитромицин/Ефавиренц (600 mg еднократна доза/400 mg еднократно дневно)	Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.	Не се налага корекция на дозата за който и да е от тези лекарствени продукти.
Кларитромицин/Ефавиренц (500 mg q12h/400 mg еднократно дневно)	Кларитромицин: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 до ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 до ↓ 35) Кларитромицин 14-хидроксиметаболит: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 до ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 до ↑ 69) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 до ↑ 19) (CYP3A4 индукция) Обрив се развива при 46% от неинфектирани доброволци получили ефавиренц и кларитромицин.	Клиничната значимост на тези промени в плазмените нива на кларитромицина не е известна. Може да се обмисли прилагането на алтернативи на кларитромицин (напр. азитромицин). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Други макролидни антибиотици (напр. еритромицин)/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	Няма данни, за да може да се дадат препоръки за дозиране.
Антимикобактериални средства		
Рифабутин/Ефавиренц (300 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)	Рифабутин: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 до ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 до ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 до ↓ 56) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 до ↑ 1) (CYP3A4 индукция)	Дневната доза рифабутин трябва да се увеличи с 50 % при приложение с ефавиренц. Да се обсъди удвояване на дозата рифабутин в схеми, при които рифабутин се прилага 2 или 3 пъти седмично в комбинация с ефавиренц. Клиничният ефект на тази корекция на дозата не е адекватно оценен. При корекция на дозата трябва да се вземат предвид индивидуалната поносимост и вирусологичния отговор (вж. точка 5.2).

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Рифампицин/Ефавиренц (600 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)	Ефавиренц: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 до ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 до ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 до ↓ 46) (CYP3A4 и CYP2B6 индукция)	Когато се взема с рифампицин при пациенти с телесно тегло 50 kg или повече, увеличаването на дневната доза ефавиренц до 800 mg може да осигури експозиция подобна на дневна доза 600 mg, при приемане без рифампицин. Клиничният ефект на това увеличаване на дозата не е адекватно оценен. При корекция на дозата трябва да се вземат предвид индивидуалната поносимост и вирусологичния отговор (вж. точка 5.2). Не се налага корекция на дозата рифампицин, включително 600 mg.
Противогъбични средства		
Итраконазол/Ефавиренц (200 mg q12h/600 mg еднократно дневно)	Итраконазол: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 до ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 до ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 до ↓ 58) (понижение в концентрациите на итраконазол: CYP3A4 индукция) Хидроксиитраконазол: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 до ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 до ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 до ↓ 60) Ефавиренц: Няма клинично значима фармакокинетична промяна.	Тъй като не може да се направи препоръка за дозата итраконазол, трябва да се обмисли алтернативно противогъбично лечение.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Позаконазол/Ефавиренц --/400 mg еднократно дневно	Позаконазол: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (UDP-G индукция)	Едновременното прилагане на позаконазол и ефавиренц трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента надвишава риска.
Вориконазол/Ефавиренц (200 mg два пъти дневно/400 mg еднократно дневно) Вориконазол/Ефавиренц (400 mg два пъти дневно/300 mg еднократно дневно)	Вориконазол: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % Ефавиренц: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % Вориконазол: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 до ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23 % (↓ 1 до ↑ 53) * Ефавиренц: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 до ↑ 29) ** C _{max} : ← ** * в сравнение с 200 mg два пъти дневно самостоятелно ** в сравнение с 600 mg два пъти дневно самостоятелно (конкурентно инхибиране на окислителния метаболизъм)	Когато ефавиренц се прилага едновременно с вориконазол, поддържащата доза вориконазол трябва да бъде увеличена на 400 mg два пъти дневно, а дозата ефавиренц трябва да бъде намалена с 50 %, т.е., на 300 mg еднократно дневно. Когато лечението с вориконазол се спре, трябва да се възстанови началната доза ефавиренц.
Флуконазол/Ефавиренц (200 mg еднократно дневно/400 mg еднократно дневно)	Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.	Не се налага корекция на дозата за който и да е от лекарствените продукти.
Кетоконазол и други имидазолови противогъбични	Взаимодействието не е проучено.	Няма данни, за да може да се дадат препоръки за дозиране.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Антималарийни средства		
Артемизинин/лумефантрин/Ефавиренц (20/120 mg таблетка, 6 дози, всяка от по 4 таблетки за 3 дни/600 mg веднъж дневно)	Артемизинин: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % Дихидроартемизинин: AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % Лумефантрин: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ Ефавиренц: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (CYP3A4 индукция)	Изисква се повишено внимание при едновременно приложение на ефавиренц и артемизинин/лумефантрин таблетки, тъй като понижените концентрации на артемизинин, дихидроартемизинин или лумефантрин може да доведат до понижаване на антималарийната ефикасност.
Атоваквон и прогванил хидрохлорид/Ефавиренц (250/100 mg еднократна доза/600 mg веднъж дневно)	Атоваквон: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 до ↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 до ↓ 61) Прогванил: AUC: ↓ 43 % (↓ 17 до ↓ 65) C _{max} : ↔	Едновременното прилагане на атоваквон/прогванил с ефавиренц трябва да се избягва.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Антихелминтни средства		
Празиквантел/ефавиренц (еднократна доза)	Празиквантел: AUC: ↓ 77 %	Съпътстващото приложение с ефавиренц не се препоръчва поради значителното понижаване на плазмените концентрации на празиквантел, с риск от неуспех на лечението поради повишения чернодробен метаболизъм от ефавиренц. В случай че комбинацията е необходима, може да се обмисли повишаване на дозата на празиквантел.
СРЕДСТВА, НАМАЛЯВАЩИ КИСЕЛИННОСТТА		
Алуминиев хидроксид-магнезиев хидроксид-симетикон антиацид/Ефавиренц (30 ml еднократна доза/400 mg еднократна доза) Фамотидин/Ефавиренц (40 mg еднократна доза/400 mg еднократна доза)	Както алуминиев/магнезиев хидроксид антиацидите, така и фамотидин не променят абсорбцията на ефавиренц.	Едновременното прилагане на ефавиренц с лекарствени продукти, които променят стомашното pH не се очаква да повлияе върху абсорбцията на ефавиренц.
СРЕДСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ТРЕВОЖНИ СЪСТОЯНИЯ		
Лоразепам/Ефавиренц (2 mg еднократна доза/600 mg еднократно дневно)	Лоразепам: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 до ↑ 14) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 2 до ↑ 32) Тези промени не са отчетени като клинично значими.	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Варфарин/Ефавиренц Аценокумарол/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Възможно е ефавиренц да повиши или понижи плазмените концентрации и ефектите на варфарин или аценокумарол.	Може да е необходима корекция на дозата варфарин или аценокумарол.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин/Ефавиренц (400 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)	Карбамазепин: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 до ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 до ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 до ↓ 44) Ефавиренц: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 до ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 до ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 до ↓ 53) (понижени концентрации на карбамазепин: CYP3A4 индукция; понижени концентрации на ефавиренц: CYP3A4 и CYP2B6 индукция) В стационарно състояние AUC, C _{max} и C _{min} на активния епоксид метаболит на карбамазепин остават непроменени. Едновременното прилагане на по-високи дози ефавиренц или карбамазепин не е проучвано.	Не може да се направи препоръка за корекция на дозата. Трябва да се обмисли прилагането на алтернативен антиконвулсант. Плазмените нива на карбамазепин трябва периодично да се проследяват.
Фенитоин, Фенобарбитал и други антиконвулсанти, които са субстрати на CYP450 изоензими	Взаимодействието не е проучено. Съществува възможност за понижаване или повишаване на плазмените концентрации на фенитоин, фенобарбитал и други антиконвулсанти, които са субстрати на CYP450 изоензими, когато се прилагат едновременно с ефавиренц.	Когато ефавиренц се прилага едновременно с антиконвулсанти, които са субстрат на CYP450 изоензими, трябва да се провежда редовно проследяване нивата на антиконвулсанта.
Валпроева киселина/Ефавиренц (250 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ефавиренц. Ограничените данни предполагат липса на ефект върху фармакокинетиката на валпроевата киселина.	Не се налага корекция на дозата ефавиренц. Пациентите трябва да бъдат проследявани за контрол на гърчове.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Вигабатрин/Ефавиренц Габапентин/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Не се очакват клинично значими взаимодействия, тъй като вагабатрин и габапентин се елиминират изключително в непроменен вид в урината и е малко вероятно да се конкурират за същите метаболитни ензими и пътища на елиминиране с ефавиренц.	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.
АНТИДЕПРЕСАНТИ		
Селективни инхибитори на обратния захват на серотонин (SSRI)		
Сертралин/Ефавиренц (50 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)	Сертралин: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 до ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 до ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 до ↓ 58) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 до ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 индукция)	Увеличаването на дозата сертралин трябва да бъде водено от клиничния отговор. Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Пароксетин/Ефавиренц (20 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.
Флуоксетин/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Тъй като флуоксетин има сходен метаболитен профил като пароксетин, т.е. силен CYP2D6 инхибиторен ефект, подобна липса на взаимодействие може да се очаква за флуоксетин.	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.
Инхибитор на обратното захващане на норепинефрин и допамин		
Бупропион/Ефавиренц [150 mg еднократна доза (с удължено освобождаване)/600 mg веднъж дневно]	Бупропион: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 до ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 до ↓ 47) Хидроксипропион: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 до ↑ 80) (CYP2B6 индукция)	Увеличаването на дозата бупропион трябва да бъде водено от клиничния отговор, но не трябва да се превишава максималната препоръчителна доза бупропион. Не се налага корекция на дозата ефавиренц.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
АНТИХИСТАМИНИ		
Цетиризин/Ефавиренц (10 mg еднократна доза/600 mg еднократно дневно)	Цетиризин: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24 % (↓ 18 до ↓ 30) Тези промени не се считат за клинично значими. Ефавиренц: Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.
СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ СРЕДСТВА		
Блокери на калциевите канали		
Дилтиазем/Ефавиренц (240 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	Дилтиазем: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 до ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 до ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 до ↓ 75) Дезацетил дилтиазем: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 до ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 до ↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44 до ↓ 75) N-монодезметил дилтиазем: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 до ↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7 до ↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17 до ↓ 52) Ефавиренц: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 до ↑ 18) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6 до ↑ 26) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1 до ↑ 26) (CYP3A4 индукция) Повишението на фармакокинетичните параметри на ефавиренц не се счита за клинично значимо.	Корекцията на дозата дилтиазем трябва да бъде водена от клиничния отговор (прочетете кратката характеристика на продукта дилтиазем). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Верапамил, Фелодипин, Нифедипин и Никардипин	Взаимодействието не е проучено. Когато ефавиренц се прилага едновременно с блокери на калциевите канали, който е субстрат на CYP3A4 ензима, има потенциал за понижаване на плазмените концентрации на блокера на калциевите канали.	Корекцията на дозата на блокери на калциевите канали трябва да бъде водена от клиничния отговор (прочетете кратката характеристика на продукта за съответния блокери на калциевите канали).

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, ПОНИЖАВАЩИ ЛИПИДИТЕ		
HMG Co-A редуктазен инхибитор		
Аторвастатин/Ефавиренц (10 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	Аторвастатин: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 до ↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1 до ↓ 26) 2-хидрокси аторвастатин: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 до ↓ 40) C _{max} : ↓ 13 % (↓ 0 до ↓ 23) 4-хидрокси аторвастатин: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 до ↓ 31) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 9 до ↓ 51) Общо активност на HMG Co-A редуктазни инхибитори: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 до ↓ 41) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 2 до ↓ 26)	Периодично трябва да се проследяват нивата на холестерола. Може да се наложи корекция на дозата аторвастатин (прочетете кратката характеристика на продукта аторвастатин). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Правастатин/Ефавиренц (40 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	Правастатин: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 до ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 до ↓ 112)	Периодично трябва да се проследяват нивата на холестерола. Може да се наложи корекция на дозата правастатин (прочетете кратката характеристика на продукта правастатин). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Симвастатин/Ефавиренц (40 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	Симвастатин: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 до ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 до ↓ 79) Симвастатинова киселина: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 до ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 до ↓ 58) Обща активност на HMG Co-A редуктазни инхибитори: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 до ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 до ↓ 78) (CYP3A4 индукция) Едновременното прилагане на ефавиренц с аторвастатин, правастатин или симвастатин не повлиява стойностите за AUC или C _{max} на ефавиренц.	Периодично трябва да се проследяват нивата на холестерола. Може да се наложи корекция на дозата симвастатин (прочетете кратката характеристика на продукта симвастатин). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Розувастатин/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Розувастатин се отделя непроменен, предимно с фекалиите, затова не се очаква взаимодействие с ефавиренц.	Не се налага корекция на дозата на единия или другия лекарствен продукт.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Перорално: Етинилестрадиол+ Норгестимат /Ефавиренц (0,035 mg+0,25 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)	Етинилестрадиол: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 до ↓ 25) Норелгестромин (активен метаболит): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 до ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 до ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 до ↓ 85) Левоноргестрел (активен метаболит): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 до ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 до ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 до ↓ 90) (индукция на метаболизма) Ефавиренц: няма клинично значимо взаимодействие Клиничната значимост на тези ефекти не е известна.	Трябва да се използва надежден бариерен метод за контрацепция в допълнение към хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.6).
Инжекция: Депо-медроксипрогестеронов ацетат (DMPA)/ Ефавиренц (150 mg i.m. еднократна доза DMPA)	При 3-месечно изпитване на лекарствени взаимодействия, не са открити значими различия във фармакокинетични параметри на МРА при участниците в изпитването, получаващи ефавиренц–съдържаща антиретровирусна терапия и участниците, които не получават антиретровирусна терапия. Подобни резултати са получени и от други изследователи, въпреки че, плазмените нива на МРА са по-променливи във второто проучване. И при двете проучвания нивата на прогестерон в плазмата при участниците получаващи ефавиренц и DMPA са останали ниски, съответно с потискане на овулацията.	Тъй като наличната информация е ограничена, трябва да се използва надежден бариерен метод за контрацепция в допълнение към хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.6)
Имплантат: Етоногестрел/Ефавиренц	Може да се очаква намалена експозиция на етоногестрел (CYP3A4 индукция). Има редки постмаркетингови съобщения за неуспешна контрацепция при пациенти с експозиция на ефавиренц.	Трябва да се използва надежден бариерен метод за контрацепция в допълнение към хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.6).

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Имуносупресори, които се метаболизират чрез CYP3A4 (напр. циклоспорин, такролимус, сиролимус)/Ефавиренц	Взаимодействията не са проучени. Може да се очаква намалена експозиция на имуносупресорите (CYP3A4 индукция). Тези имуносупресори не се очаква да повлияят експозицията на ефавиренц.	Може да се наложи корекция на дозата на имуносупресора. Препоръчва се внимателно проследяване на концентрациите на имуносупресора за период не по-малък от 2 седмици (до постигане на стабилни концентрации), когато се започва или прекратява лечение с ефавиренц.
НЕОПОИДНИ АНАЛГЕТИЦИ		
Метамизол/Ефавиренц	Едновременното приложение на ефавиренц с метамизол, който е индуктор на метаболизиращите ензими, включително CYP2B6 и CYP3A4, може да предизвика понижаване на концентрациите на ефавиренц в плазмата с потенциално намаляване на клиничната ефикасност.	Поради това се препоръчва упражняване на повишено внимание, когато метамизол и ефавиренц се прилагат едновременно; клиничният отговор и/или нивата на лекарството трябва да се проследяват съобразно обстоятелствата.
ОПИОИДИ		
Метадон/Ефавиренц (стабилно поддържане, 35-100 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	Метадон: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 до ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 до ↓ 59) (CYP3A4 индукция) При проучване на инфектирани с HIV венозни наркомани, едновременното прилагане на ефавиренц и метадон води до понижени плазмени нива на метадон и прояви на опиятна абстиненция. Дозата метадон е увеличена средно с 22 % за да се облекчат симптомите на отнемане.	Едновременното прилагане с ефавиренц трябва да се избягва поради риска от удължаване на QTc интервала (вж. точка 4.3).

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Бупренорфин/налуксон/Ефавиренц	Бупренорфин: AUC: ↓ 50 % Норбупренорфин: AUC: ↓ 71 % Ефавиренц: Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия	Независимо от намаляването на експозицията на бупренорфин, няма пациенти проявяващи симптоми на отнемане. При едновременно прилагане може да не се наложи корекция на дозата бупренорфин или ефавиренц.

^a 90 % доверителни интервали, ако не е посочено друго.

^b 95 % доверителни интервали.

Други взаимодействия: ефавиренц не се свързва с канабиноидните рецептори. Съобщавани са фалшиво позитивни резултати от уринен канабиноиден тест при някои скрининг тестове при неинфектирани и инфектирани с HIV участници, приемащи ефавиренц. В такива случаи се препоръчва потвърждаващ тест с по-специфичен метод като газова хроматография с масспектрометрия (GC/MS).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Винаги трябва да се използва бариерен метод заедно с други средства за контрацепция (например перорални или друг вид хормонални контрацептиви, вж. точка 4.5). Поради дългия полуживот на ефавиренц се препоръчва използване на адекватни контрацептивни методи 12 седмици след прекратяване на лечението с ефавиренц.

Бременност

Ефавиренц не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на пациента изисква такова лечение. Жени с детероден потенциал трябва да направят тест за бременност, преди да се започне лечение с ефавиренц (вж. точка 5.3).

Има седем ретроспективни съобщения съответно за наблюдавани дефекти на невралната тръба, включително менингомиелоцеле, всичките при майки, изложени на ефавиренц-съдържащи схеми (с изключение на таблетки, съдържащи ефавиренц в комбинация с фиксирани дози) през първия триместър. При прием на таблетка съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фумарат в комбинация с фиксирани дози, допълнително са съобщени два случая (1 проспективен и 1 ретроспективен), включващи събития свързани с дефекти на невралната тръба. Причинно-следствена връзка на тези събития, с употребата на ефавиренц, не е установена и причината е неизвестна. Тъй като дефектите на невралната тръба се появяват през първите 4 седмици от развитието на плода (период, в който невралните тръби са напълно затворени), този потенциален риск би могъл да засегне жени, изложени на ефавиренц през първия триместър на бременността.

Считано от юли 2013, в Регистъра за бременност на фона на антиретровирусна терапия (АРТ) са получени проспективни съобщения за 904 бременности, с експозиция на ефавиренц-съдържащи схеми в първия триместър, завършили с 766 живи раждания. Съобщено е за дефект

на невралната тръба при едно дете, а честотата и типът на другите вродени дефекти са били подобни на тези, наблюдавани при деца, изложени на не-ефавиренц съдържащи схеми, както и тези при HIV-отрицателни контроли. Честотата на дефектите на невралната тръба в общата популация варира от 0,5-1 случай на 1 000 живи раждания.

Наблюдавани са малформации при фетуси на маймуни, лекувани с ефавиренц (вж. точка 5.3).

Кърмене

Установено е, че ефавиренц се екскретира в кърмата. Няма достатъчно информация за ефектите на ефавиренц при новородени/кърмачета. Рискът за кърмачетата не може да бъде изключен. Кърменето трябва да бъде прекратено по време на лечение с ефавиренц. Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

Фертилитет

Ефектът на ефавиренц върху мъжкия и женския фертилитет при плъхове е оценен при дози, при които се постига системна експозиция към лекарството еквивалентна или по-ниска от тази, постигната при хора, получавали препоръчителната доза ефавиренц. При тези проучвания ефавиренц не нарушава чифтосването или фертилитета на мъжките или женските плъхове (доза до 100 mg/kg/два пъти дневно) и не повлиява спермата или потомствата на лекуваните мъжки плъхове (доза до 200 mg/два пъти дневно). Репродуктивните характеристики на потомството, родено от женски плъхове, на които е даван ефавиренц, не са засегнати.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Възможно е ефавиренц да предизвика замайване, нарушения на концентрацията и/или сънливост. На пациентите трябва да се разясни, че ако получат някое от тези оплаквания, трябва да избягват рискови занимания като шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

С ефавиренц са проведени клинични изпитвания при над 9 000 пациенти. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при една група от 1 008 възрастни пациенти, лекувани с ефавиренц 600 mg дневно в съчетание с ПИ и/или НИОТ по време на контролирани клинични проучвания, най-малко средно-тежко до тежко изразени при не по-малко от 5 % от пациентите, са обриви (11,6 %), замайване (8,5 %), гадене (8,0 %), главоболие (5,7 %) и умора (5,5 %). Най-проявените нежелани лекарствени реакции при приложението на ефавиренц са обривите и неврологичните симптоми.

Неврологичните симптоми обикновено се проявяват след началото на лечението и в повечето случаи отшумяват след първите 2-4 седмици. Тежки кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson и еритема мултиформе, психични нежелани реакции, включително тежка депресия, смърт чрез самоубийство и наподобяващо психоза поведение; и припадъци са съобщени при пациенти, лекувани с ефавиренц. Прилагането на ефавиренц с храна може да увеличи експозицията на ефавиренц и да доведе до увеличаване честотата на нежеланите лекарствени реакции (вж. точка 4.4).

Проследеният в дългосрочен план профил на безопасност на лечебните схеми, включващи ефавиренц е оценен в контролирано клинично проучване (006), в което пациентите са приемали ефавиренц + зидовудин + ламивудин (n = 412, средна продължителност 180 седмици), ефавиренц + индинавир (n = 415, средна продължителност 102 седмици), или индинавир + зидовудин + ламивудин (n = 401, средна продължителност 76 седмици). Продължителната употреба на ефавиренц в тези проучвания не е свързана с нови данни касаещи безопасността.

Табличен списък на нежеланите реакции

По-долу са описани нежелани лекарствени реакции с умерена или по-голяма тежест, с най-малко вероятна връзка със схемата на лечение (на база на оценката на изследователя), съобщени при клинични проучвания с ефавиренц, прилаган в препоръчаната доза в рамките на комбинирана терапия (n= 1 008). Освен това, в италик са изброени нежеланите реакции след пускане на пазара, свързани с ефавиренц-съдържащи антиретровирусни схеми на лечение. Честотата е дефинирана на базата на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), или много редки ($< 1/10\,000$).

Нарушения на имунната система	
Нечести	свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	хипертриглицеридемия*
Нечести	хиперхолестеролемия*
Психични нарушения	
Чести	патологични сънища, тревожност, депресия, безсъние*
Нечести	емоционална лабилност, агресия, състояние на объркваност, еуфорично настроение, халюцинации, мания, параноя, <i>психоза</i> [†] , суицидни опити, суицидна идеация, кататония*
Редки	<i>делюзия</i> ^{††} , <i>невроза</i> ^{††} , <i>извършено самоубийство</i> ^{††*}
Нарушения на нервната система	
Чести	нарушение на церебеларната координация и равновесието [†] , нарушено внимание (3,6 %), замаяване (8,5 %), главоболие (5,7 %), сънливост (2,0 %)
нечести	възбуда, амнезия, атаксия, нарушена координация, гърчове, абнормно мислене, <i>тремор</i> [†]
Нарушения на очите	
нечести	замъглено виждане
Нарушения на ухото и лабиринта	
нечести	<i>шум в ушите</i> [†] , вертиго
Съдови нарушения	
нечести	<i>зачервяване</i> [†] ,
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	коремна болка, диария, гадене, повръщане
нечести	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	повишена аспартат аминотрансфераза (АСАТ)* повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ)* повишена гама-глутамилтрансфераза (ГГТ)*
нечести	остър хепатит
Редки	<i>чернодробна недостатъчност</i> ^{††*}

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
много чести	обрив (11,6 %)*
Чести	сърбеж
нечести	еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson*
Редки	фотоалергичен дерматит [‡]
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
нечести	гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	умора

*, [‡], ^{##} Вижте точка *Описание на избрани нежелани реакции* за повече подробности.

Описание на избрани нежелани реакции

Информация относно постмаркетингово наблюдение

[‡] Тези нежелани реакции са установени при постмаркетингово наблюдение, но честотите са определени на базата на данни от 16 клинични изпитвания (n=3 969).

^{##} Тези нежелани реакции са установени при постмаркетингово наблюдение, но не са съобщени като свързани с лекарството събития за пациенти, лекувани с ефавиренц в 16 клинични изпитвания. Категорията за честотата „редки“ е определена въз основа на указанията за Кратката характеристика на продукта (КХП) (ревизия 2, септември 2009) на базата на изчислена горна граница за 95 % доверителен интервал за 0 събития на дадения брой пациенти, лекувани с ефавиренц в тези клинични изпитвания (n=3 969).

Обрив

В клинични проучвания 26% от пациентите, лекувани с ефавиренц 600 mg са получили обрив в сравнение със 17% от лекуваните пациенти в контролните групи. Кожен обривът е бил определен като свързан с лечението с ефавиренц при 18% от лекуваните пациенти. Тежък обрив е наблюдаван при по-малко от 1% от лекуваните с ефавиренц пациенти и 1,7% са прекратили лечението поради обрива. Честотата на еритема мултиформе и синдрома на Stevens-Johnson е приблизително 0,1%.

Обривите са обикновено леки до средно-тежки, макулопапулозни, кожни ерупции, които се появяват в първите две седмици от началото на лечението с ефавиренц. При повечето от пациентите обривът отзвучава с продължаване на лечението в рамките на един месец. Ефавиренц може да се възобнови при пациенти, които са прекъснали лечението поради обрив. При възобновяване на лечението с ефавиренц се препоръчва използване на подходящи антихистамини и/или кортикостероиди.

Опитът с ефавиренц при пациенти, които са прекратили лечението с други антиретровирусни средства от групата на ННИОТ е ограничен. Съобщените честоти на повтарящ се обрив след преминаване от лечение с невирапин към ефавиренц, главно въз основа на ретроспективни кохортни данни от публикувана литература, варира от 13 до 18%, което е сравнимо с честотата, наблюдавана при пациенти, лекувани с ефавиренц в клинични проучвания (вж. точка 4.4).

Психични симптоми

Сериозни психични нежелани лекарствени реакции са докладвани при пациенти, лекувани с ефавиренц. В контролирани клинични изпитвания честотата на специфичните сериозни психични реакции е:

	Схеми, включващи ефавиренц (n=1 008)	Контролни схеми (n=635)
тежка депресия	1,6%	0,6%
суицидни намерения	0,6%	0,3%
нефатални суицидни опити	0,4%	0%
агресивно поведение	0,4%	0,3%
параноидни реакции	0,4%	0,3%
маниакални реакции	0,1%	0%

Пациентите с анамнеза за психични разстройства са с по-висок риск за тези сериозни психични нежелани лекарствени реакции, с честота варираща от 0,3% за маниакални реакции до 2,0% за тежка депресия и суицидни намерения. Съществуват постмаркетингови съобщения за смърт при самоубийство, делузии, наподобяващо психоза поведение и кататония.

Неврологични симптоми

В контролирани клинични изпитвания често съобщаваните нежелани лекарствени реакции включват, но не се свеждат само до: замаяване, безсъние, сънливост, нарушено внимание и патологични сънища. Умерено до тежко изразени неврологични симптоми се съобщават при 19 % (тежки 2 %) от пациентите в сравнение с 9 % (тежки 1 %) при пациенти, получаващи контролни схеми. В клинични проучвания 2 % от пациентите, лекувани с ефавиренц прекъсват лечението си, поради такива симптоми.

Неврологичните симптоми обикновено се проявяват през първите един или два дни от лечението и в повечето случаи отзвучават след първите 2-4 седмици. При проучване с неинфектирани доброволци медианата на времето на поява на характерния неврологичен симптом е 1 час след приемане на дозата и медианата на продължителността 3 часа.

Неврологични симптоми може да се появяват по-често, когато ефавиренц се приема заедно с храна, което би могло да се дължи на повишените плазмени нива на ефавиренц (вж. точка 5.2). Приемането преди лягане подобрява поносимостта към тези симптоми и се препоръчва през първите седмици от лечението, както и при пациенти, при които тези симптоми продължават (вж. точка 4.2). С намаляването на дозата или разделянето на дневната доза на няколко приема не е демонстрирано осигуряване на предимство.

Анализът на дългосрочните данни показва, че след 24 седмици на лечение, честотата на нововъзникналите неврологични симптоми при пациентите, лекувани с ефавиренц като цяло е сходна, с тази в контролната група.

Чернодробна недостатъчност

Малък брой от постмаркетинговите съобщения за чернодробна недостатъчност, включително случаи при пациенти, без предшестващи чернодробни заболявания или други установими рискови фактори, се характеризират с фулминантно протичане, прогресиращо в някои случаи до трансплантация или смърт.

Синдром на имунно реактивиране

При HIV- инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност по време на започване на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ), може да се развие възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Остеонекроза

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4)

Отклонения в лабораторните изследвания

Чернодробни ензими: повишение на АСАТ и АЛАТ повече от пет пъти над горната референтна граница (ГРГ) е наблюдавано при 3 % от 1 008 пациенти, лекувани с 600 mg ефавиренц (5-8 % след продължително лечение в проучване 006). Подобно повишение е наблюдавано при пациентите, лекувани с контролните схеми на лечение (5 % след продължително лечение). Повишение на ГГТ повече от пет пъти над ГРГ е установено при 4 % от всички лекувани с ефавиренц 600 mg и 1,5-2 % при контролните пациенти (7 % при лекуваните с ефавиренц пациенти и 3 % при контролните пациенти след продължително лечение). Изолирано повишение на ГГТ при лекувани с ефавиренц пациенти може да се дължи на ензимна индукция. В продължителното проучване (006) 1 % от пациентите от всяка терапевтична група са прекъснали поради нарушения, засягащи хепатобилиарната система.

Амилаза: в клинично проучваната група от 1 008 пациенти е наблюдавано безсимптомно повишение на серумните нива на амилазата повече от 1,5 пъти над горната граница на нормата при 10% от пациентите лекувани с ефавиренц и 6% от контролните групи пациенти. Клиничното значение на безсимптомното повишение на серумната амилаза не е известно.

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Нежеланите реакции при деца като цяло показват сходство с тези при възрастни пациенти. Обрив е докладван по-често при деца (59 от 182 (32%) от лекуваните с ефавиренц), като по-често е бил с по-голяма степен на тежест в сравнение с възрастните (много тежък обрив е докладван при 6 от 182 (3,3%) от децата). Може да се обсъди профилактиране с подходящи антихистамини преди започване на лечение с ефавиренц при деца.

Други специални популации

Чернодробни ензими при пациенти ко-инфектирани с хепатит В или С: в дългосрочните данни получени от проучване 006, 137 пациенти, лекувани по схеми, включващи ефавиренц (медиана на продължителност на терапията - 68 седмици) и 84 лекувани по контролна схема (медиана на продължителност - 56 седмици), са били серопозитивни при скрининг за хепатит В (положителни за повърхностен антиген) и/или хепатит С (положителни за хепатит С антитела). Сред коинфектираните пациенти в проучване 006, повишения на AST 5 пъти по-високи от ГГН са настъпили при 13 % от лекуваните с ефавиренц пациенти и при 7 % от контролите, и повишения на ALT 5 пъти по-високи от ГГН са настъпили съответно при 20 % и 7 %. От коинфектираните пациенти 3 % от лекуваните с ефавиренц и 2 % от контролната група, са прекъснали поради чернодробни нарушения (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Някои пациенти са съобщавали по-тежки неврологични прояви след случаен прием на 600 mg ефавиренц два пъти дневно. Един пациент е получил неволеви мускулни спазми.

Лечението при предозиране с ефавиренц трябва да включва общи поддържащи мерки, включително следене на жизнените показатели и клиничното състояние на пациента. За улесняване на елиминирането на неабсорбирания ефавиренц може да се даде активен въглен. Не съществува специфичен антидот при предозиране на ефавиренц. Тъй като ефавиренц се свързва в голяма степен с плазмените протеини, елиминирането на значими количества от него посредством хемодиализа е малко вероятно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системна употреба. Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. АТС код: J05A G03

Механизъм на действие

Ефавиренц е ННИОТ на HIV-1. Ефавиренц е неконкурентен инхибитор на HIV-1 обратната транскриптаза (ОТ) и не потиска значимо HIV-2 ОТ или клетъчните ДНК-полимерази (α , β , γ или δ).

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на ефавиренц върху QTc интервала е оценен в отворено, контролирано с активно вещество и плацебо проучване, с фиксирана еднократна последователност в три периода, тройно кръстосано при 58 здрави участници, носители на CYP2B6 полиморфизъм. Средната стойност на C_{max} на ефавиренц при участници с CYP2B6*6/*6 генотип след приложение на 600 mg дневна доза в продължение на 14 дни е 2,25 пъти над средната стойност на C_{max} , наблюдавана при участници с CYP2B6*1/*1 генотип. Наблюдава се положителна връзка между концентрацията на ефавиренц и удължения QTc интервал. Въз основа на връзката между концентрацията и QTc интервала, средното QTc удължаване и неговата горна граница при 90 % доверителен интервал са 8,7 ms и 11,3 ms при участници със CYP2B6*6/*6 генотип след приложение на 600 mg дневна доза в продължение на 14 дни (вж. точка 4.5).

Противовирусна активност

Необходимата концентрация за потискане на 90 до 95% от дивите щамове или лабораторните и клинични изолати *in vitro*, резистентни на зидовудин, се движи между 0,46 и 6,8 nM за лимфобластоидни клетъчни линии, моноклеарни клетки от периферна кръв и макрофаг/моноцитни култури.

Резистентност

Силата на действие на ефавиренц в клетъчни култури срещу варианти на вируса със субституирани аминокиселини на позиции 48, 108, 179, 181 или 236 в молекулата на обратната транскриптаза или варианти със субституирани аминокиселини на протеазата е сходна с тази срещу дивите щамове. Единичните субституции, довели до най-висока резистентност към ефавиренц в клетъчни култури, съответстват на промяната на левцин с изолевцин на позиция 100 (L100I, 17 до 22 пъти по-резистентен) и лизин с аспарагин на позиция 103 (K103N, 18 до 33 пъти по-резистентен). Повече от стократна загуба на чувствителност е наблюдавана при варианти на HIV, с експресия на K103N, както и на други субституирани аминокиселини в молекулата на обратната транскриптаза.

K103N е най-честата субституция в обратната транскриптаза при вирусни изолати от пациенти със значително възстановяване на вирусния товар по време на клиничните изпитания на ефавиренц заедно с индинавир или зидовудин + ламивудин. Тази мутация е наблюдавана при 90% от пациентите с вирусологичен неуспех, получаващи ефавиренц. Наблюдавана е също субституция на позиции 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 или 225 в молекулата на обратната транскриптаза, макар и по-рядко и често само в съчетание с K103N. Типът на субституцията на аминокиселинни остатъци в молекулата на обратната транскриптаза, свързана с резистентност към ефавиренц, не показва зависимост от другите противовирусни лекарствени продукти, използвани заедно с ефавиренц.

Кръстосана резистентност

Изследването на кръстосаната резистентност на ефавиренц, невирапин и делавирдин в клетъчни култури показва, че субституцията K103N осигурява загуба на чувствителност към трите ННИОТ. Два от три изследвани резистентни към делавирдин клинични изолати показват кръстосана резистентност към ефавиренц и са K103N положителни. Третият изолат, който е съо субституция на позиция 236 в молекулата на обратната транскриптаза, не показва кръстосана резистентност с ефавиренц.

Вирусните изолати от моонуклеари от периферна кръв на пациенти включени в клиничните проучвания на ефавиренц, при които лечението е неуспешно (възстановяване на вирусния товар), са изследвани за чувствителност към ННИОТ. Тринадесет изолати, описани преди това като резистентни към ефавиренц показват резистентност и към невирапин и делавирдин. При пет от тези резистентни към ННИОТ изолати е установена субституция K103N или заместване на валин с изолевцин на позиция 108 (V108I) в молекулата на обратната транскриптаза. Три от изследваните изолати от пациенти с неуспех на лечението с ефавиренц, са останали чувствителни към ефавиренц в клетъчна култура, а също и чувствителни и към невирапин и делавирдин.

Потенциалът за кръстосана резистентност между ефавиренц и ПИ е нисък поради различните таргетни ензими. Рискът от кръстосана резистентност между ефавиренц и НИОТ е нисък поради различните места на свързване върху прицелния ензим и различния механизъм на действие.

Клинична ефикасност

Ефавиренц не е проучван прецизно при пациенти с напреднало HIV заболяване, по-конкретно при пациенти с CD4 брой < 50 клетки/ mm^3 , или след терапевтичен режим, включващ ПИ или ННИОТ. Клиничния опит от контролираните проучвания на комбинации, включващи диданозин или залцитабин, е ограничен.

Две контролирани клинични проучвания (006 и ACTG 364) с продължителност приблизително една година с ефавиренц в комбинация с НИОТ и/или ПИ показват редукция на вирусния товар под прага на чувствителност на тестовете и повишение на CD4 лимфоцитите при нелекувани с антиретровирусна терапия и лекувани с НИОТ пациенти, инфектирани с HIV. Проучването 020 показва подобна активност при лекуваните с НИОТ пациенти за период от 24 седмици. При тези проучвания ефавиренц е прилаган в доза 600 mg веднъж дневно; дозата индинавир е била 1 000 mg на всеки 8 часа, когато е използван в комбинация с ефавиренц, и 800 mg на 8 часа, когато е даван без ефавиренц. Дозата нелфинавир е по 750 mg три пъти дневно. При всички изследвания са използвани НИОТ в стандартни дози на 12 часа.

Проучване 006, рандомизирано, отворено клинично проучване, сравнява ефавиренц + зидовудин + ламивудин или ефавиренц +индинавир с индинавир + зидовудин + ламивудин при 1 266 пациенти, за които изискване още в началото на проучването е да не са приемали ефавиренц, ламивудин, ННИОТ и ПИ. Средния начален брой на CD4 клетките е 341 клетки/ mm^3 и средното начално ниво на HIV-RNA е 60 250 копия/ml. Резултатите за

ефикасността от клиничното проучване 006 на базата на 614 пациенти, които са включени за най-малко 48 седмици, са показани в Таблица 3. При анализа на степента на отговор (незавършили се равнява на недостатъчен отговор [NC=F]), пациентите, които приключват с участието си в проучването по някаква причина рано или при които липсва измерване на HIV-RNA, което да е предшествано, или последвано от измерване на стойности над границата за количествена оценка, се приема, че имат HIV-RNA над 50 или над 400 копия/ml по време на пропуснатите времеви точки.

Таблица 3: Резултати за ефикасност от проучване 006

		Честота на респонденти (отговорили)(NC= F ^a) Плазмена HIV RNA		Средна промяна спрямо изходния брой CD4 клетки
		< 400 копия/ml (95% C.I. ^b)	< 50 копия/ml (95% C.I. ^b)	клетки/ mm ³ (S.E.M. ^c)
Схеми на лечение ^d	n	48 седмици	48 седмици	48 седмици
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, незавършил = неуспешно лечение.

^b C.I., доверителен интервал.

^c S.E.M., стандартна грешка на средната стойност.

^d EFV, ефавиренц; ZDV, зидовудин; 3TC, ламивудин; IDV, индинавир.

Дългосрочните резултати на 168 седмица при клиничното проучване 006 (160 пациента са завършили проучването при лечение с EFV + IDV, 196 пациента с EFV + ZDV + 3TC и 127 съответно с IDV + ZDV + 3TC), показват стабилност на отговора от гледна точка на съотношенията на пациенти с HIV RNA < 400 копия/ml, HIV RNA < 50 копия/ml и от гледна точка на средната промяна от първоначалния брой на CD4 клетките.

Резултатите за ефикасност от проучванията ACTG 364 и 020 са посочени в Таблица 4. Проучването ACTG 364 обхваща 196 пациента, които са лекувани с НИОТ, но не с ПИ или ННИОТ. Проучването 020 обхваща 327 пациента, които са лекувани с НИОТ, но не с ПИ или с ННИОТ. На лекуваните е позволено да променят режима на НИОТ на пациентите си при включването в изследването. Нивата на отговор са най-високи при пациентите с промяна в НИОТ.

Таблица 4: Резултати за ефикасност от проучвания АСТГ 364 и 020

Проучване номер/ Схеми на лечение ^b	n	%	Честота на респонденти (отговорили)(NC= F ^a) Плазмена HIV RNA			Средна промяна спрямо изходния брой CD4 клетки	
			(95% C.I. ^c)	%	(95% C.I.)	клетки/ mm ³	(S.E.M. ^d)
Проучване АСТГ 364 48 седмици			< 500 копия/ml		< 50 копия/ml		
EFV + NFV + НИОТs	65	70	(59,82)	---	---	107	(17,9)
EFV + НИОТs	65	58	(46,70)	---	---	114	(21,0)
NFV + НИОТs	66	30	(19,42)	---	---	94	(13,6)
Проучване 020 24 седмици			< 400 копия/ml		< 50 копия/ml		
EFV + IDV + НИОТs	157	60	(52,68)	49	(41,58)	104	(9,1)
IDV + НИОТs	170	51	(43,59)	38	(30,45)	77	(9,9)

^a NC = F, незавършили = неуспешно лечение.

^b EFV, ефавиренц; ZDV, зидовудин; 3TC, ламивудин; IDV, индинавир; НИОТ, нуклеозиди инхибитори на обратна транскриптаза; NFV, нелфинавир.

^c C.I., доверителен интервал за частта от пациентите в отговора.

^d S.E.M., стандартна грешка за средната стойност.

---, не е извършено.

Педиатрична популация

Проучване AI266922 е отворено проучване за оценка на фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и антивирусната активност на SUSTIVA в комбинация с диданозин и емтрицитабин при нелекувани досега с антиретровирусни средства педиатрични пациенти, както и вече лекувани с такива. Тридесет и седем пациенти на възраст от 3 месеца до 6 години (медиана 0,7 години) са лекувани със SUSTIVA. На изходното ниво, средната плазмена HIV-1 РНК е 5,88 log₁₀ копия/ml, средният брой CD4+ клетки е 1 144 клетки/mm³, а средният процент на CD4+ е 25%. Средната продължителност на проучваната терапия е 132 седмици; 27% от пациентите са преустановили лечението преди седмица 48. Въз основа на ИТТ-анализ, общото процентно съотношение на пациентите с HIV РНК < 400 копия/ml и < 50 копия/ml на седмица 48 е съответно 57% (21/37) и 46% (17/37). Средното увеличение спрямо изходното ниво в броя на CD4+ на седмица 48 е 215 клетки/mm³, а средното увеличение в процента на CD4+ е 6%.

Проучване PACTG 1021 е отворено проучване за оценка на фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и антивирусната активност на SUSTIVA в комбинация с диданозин и емтрицитабин при непровеждали антиретровирусна терапия педиатрични пациенти. Четиридесет и трима пациенти на възраст от 3 месеца до 21 години (медиана 9,6 години) са приемали дози SUSTIVA. На изходното ниво, средната плазмена HIV-1 РНК е 4,8 log₁₀ копия/ml, средният брой CD4+ клетки е 367 клетки/mm³, а средният процент на CD4+ е 18%. Средната продължителност на проучваната терапия е 181 седмици; 16% от пациентите са преустановили лечението преди седмица 48. Въз основа на ИТТ-анализ, общото процентно съотношение на пациенти с HIV РНК < 400 копия/ml и < 50 копия/ml на седмица 48 е съответно 77% (33/43) и 70% (30/43). Средното увеличение спрямо изходното ниво в броя на CD4+ след 48-седмично лечение е 238 клетки/mm³, а средното увеличение в процента на CD4+ е 13%.

Проучване PACTG 382 е отворено проучване за оценка на фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и антивирусната активност на SUSTIVA в комбинация с нелфинавир и НИОТ при непровеждали лечение с антиретровирусни средства и провеждали лечение с НИОТ педиатрични пациенти. Сто и двама пациенти на възраст от 3 месеца до 16 години (медиана 5,7 години) са лекувани със SUSTIVA. Осемдесет и седем процента от пациентите са получавали антиретровирусна терапия в миналото. На изходното ниво, средната плазмена HIV-

1 РНК е $4,57 \log_{10}$ копия/ml, средният брой CD4⁺ клетки е 755 клетки/mm³, а средният процент на CD4⁺ е 30%. Средната продължителност на проучваната терапия е 118 седмици; 25% от пациентите са преустановили лечението преди седмица 48. Въз основа на ITT-анализ, общото процентно съотношение на пациентите с HIV РНК < 400 копия/ml и < 50 копия/ml на седмица 48 е съответно 57% (58/102) и 43% (44/102). Средното увеличение спрямо изходното ниво в броя на CD4⁺ след 48-седмично лечение е 128 клетки/mm³, а средното увеличение в процента на CD4⁺ е 5%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При неинфектирани доброволци пикови плазмени нива от 1,6 - 9,1 μM се постигат 5 часа след еднократна перорална доза от 100 до 1 600 mg. Пиковата плазмена концентрация и площта под кривата нарастват доза-зависимо при дози до 1 600 mg. Нарастването е непропорционално, което показва по-ниска абсорбция при по-високи дози. Времето за постигане на максимална плазмена концентрация (3 - 5 часа) не се променя след многократен прием и стационарните плазмени нива се постигат след 6 – 7 дни.

При инфектирани с HIV лица при стационарно състояние средната C_{max} , средната C_{min} , средната AUC показват линейна зависимост при дневни дози 200, 400 и 600 mg. При 35 пациенти, лекувани с ефавиренц 600 mg еднократно дневно, C_{max} в стационарно състояние е $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (29 %) [средно±стандартно отклонение (% C.V.)], C_{min} в стационарно състояние е $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ (57 %), а площта под кривата AUC е $184 \pm 73 \mu\text{M.h}$ (40 %).

Ефект на храната

Бионаличността на еднократна доза ефавиренц твърди капсули от 600 mg при неинфектирани доброволци нараства съответно с 22 % и 17 %, при прием на богата на мазнини храна или храна с нормално съдържание на мазнини, сравнено с бионаличността на доза 600 mg, дадена на гладно (вж. точка 4.4).

Бионаличност на съдържанието на твърдите капсули, при смесване с храна

При здрави възрастни лица AUC (площта под кривата) на ефавиренц, приложено като съдържанието на три твърди капсули от 200 mg, смесено с определени храни (компот от ябълка, желе от грозде, кисело мляко или хуманизирано мляко) отговаря на критериите за биоеквивалентност на AUC на интактната капсула, приложена на гладно.

Разпределение

Ефавиренц се свързва във висока степен с плазмените протеини (приблизително 99,5 - 99,75%), най-значимо с албумина. При заразени с HIV-1 пациенти (n = 9), лекувани с ефавиренц 200 до 600 mg веднъж дневно в продължение поне на един месец, концентрацията в ликвора се е движила между 0,26 и 1,19% (средно 0,69%) от съответната плазмена концентрация. Това е приблизително три пъти повече от несвързаната с белтък (свободна) фракция на ефавиренц в плазмата.

Биотрансформация

Проучвания при хора и *in vitro* изследвания с микрозоми от човешки хепатоцити сочат, че ефавиренц се метаболизира основно по пътя на системата цитохром P450 до хидроксилирани производни с последващо глюкурониране. Тези метаболити са на практика неактивни срещу HIV-1. Проучванията *in vitro* показват, че основните изоензими, ангажирани в обмяната на ефавиренц, са CYP3A4 и CYP2B6 и че той инхибира P450 изоензими 2C9, 2C19 и 3A4. При *in vitro* изследванията ефавиренц не инхибира CYP2E1, а инхибира CYP2D6 и CYP1A2 само при концентрации значително по-високи от тези при клинична употреба.

Експозицията на ефавиренц в плазмата може да се увеличи при пациенти с хомозиготен G516T генетичен вариант на изоензима CYP2B6. Клиничните последици на такава асоциация не са известни; обаче, не може да бъде изключена възможността за увеличена честота и тежест на свързаните с ефавиренц нежелани събития.

Установено е, че ефавиренц е индуктор на CYP3A4 и CYP2B6 като по този начин индуцира и собствения си метаболизъм, което може да бъде от клинично значение при някои пациенти. Десетдневното приложение на 200-400 mg дневно при неинфектирани доброволци е довело до кумулиране по-ниско от очакваното (с 22 – 42 % по-ниско) и до по-кратък терминален плазмен полуживот в сравнение с прилагане на еднократна доза (вижте по-долу). Установено е също, че ефавиренц индуцира UGT1A1. Експозициите на ралтегравир (UGT1A1 субстрат) са намалени в присъствието на ефавиренц (вж. точка 4.5, таблица 2).

Независимо че *in vitro* данните предполагат, че ефавиренц инхибира CYP2C9 и CYP2C19, има противоречиви съобщения, както за повишени, така и за понижени експозиции на субстратите на тези ензими, когато са прилагани едновременно с ефавиренц *in vivo*. Сумарният ефект от едновременното прилагане не е ясен.

Елиминиране

Ефавиренц има сравнително по-дълъг терминален плазмен полуживот от най-малко 52 часа след еднократна доза и 40 – 55 часа след многократни дози. Приблизително 14 – 34% от маркираната с радионуклид доза се излъчва с урината като по-малко от 1% от общата доза се открива в урината като непроменен ефавиренц.

Чернодробно увреждане

В проучване с еднократна доза, полуживотът се е удвоил при единствения пациент с тежко чернодробно увреждане (Клас С по Child-Pugh), което показва възможност за много по-голяма степен на акумулация. Проучване с многократна доза показва, че няма значим ефект върху фармакокинетиката на ефавиренц при пациенти с леко чернодробно увреждане (Клас А по Child-Pugh) в сравнение с контроли. Няма достатъчно данни, за да се определи дали средно-тежкото или тежко чернодробно увреждане (Клас В или С по Child-Pugh) повлиява фармакокинетиката на ефавиренц.

Пол, раса, старческа възраст

Макар че има ограничени данни, които предполагат, че жени, както и пациентите от Азия и Тихоокеанските острови, вероятно са изложени в по-висока степен на ефавиренц, но не са показали по-малка поносимост спрямо ефавиренц. Фармакокинетични проучвания при пациенти в старческа възраст не са правени.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните параметри на ефавиренц в стационарно състояние при педиатрични пациенти са прогнозирани въз основа на фармакокинетичен популационен модел и са обобщени в Таблица 5 по граници на телесното тегло, отговарящо на препоръчителните дози.

Таблица 5: Прогнозна фармакокинетика на ефавиренц в стационарно състояние (капсули/изсипано съдържание на отворени капсули) при инфектирани с HIV педиатрични пациенти

Телесно тегло	Доза	Средна AUC ₍₀₋₂₄₎ μM·h	Средна C _{max} μg/ml	Средна C _{min} 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

5.3 Предклинични данни за безопасност

При стандартните тестове за генотоксичност ефавиренц не е показал мутагенни или кластогенни свойства.

Ефавиренц предизвиква фетална резорбция при плъхове. Малформации са наблюдавани при 3 от 20 фетуса/новородени на лекувани с ефавиренц маймуни циномолгус, като даваната доза ефавиренц е довела до плазмено ниво, сходно с това при хора. При един от фетусите е наблюдавана аненцефалия и едностранна анофтальмия с вторично уголемяване на езика, при друг - микроофтальмия, при трети - цепка на небцето. При фетусите на плъхове и зайци, третирани с ефавиренц, не са наблюдавани малформации.

Билиарна хиперплазия е наблюдавана при маймуни циномолгус, третирани с дози ефавиренц в продължение на ≥ 1 година, осигуряващи средна площ под кривата около 2 пъти по-висока от тази при хора, лекувани с препоръчваната доза. Билиарната хиперплазия е регресирала след края на приема на лекарствения продукт. Билиарна фиброза е наблюдавана при плъхове. Епизодични конвулсии са наблюдавани при някои маймуни, при които в продължение на ≥ 1 година е прилаган ефавиренц в дози, осигуряващи плазмени AUC стойности 4 до 13 пъти по-високи от тези при хора, лекувани с препоръчваната доза (вж. точки 4.4 и 4.8).

Проучвания за карциногенност са показали увеличена честота на чернодробни и белодробни тумори при женски мишки, но не и при мъжки мишки. Не са известни механизмите за образуване на туморите, както и потенциалната им значимост при хора.

Проучванията за карциногенност при мъжки мишки, мъжки и женски плъхове са били отрицателни. Докато карциногенният потенциал при хора е неизвестен, тези данни предполагат, че клиничната полза от ефавиренц надхвърля потенциалния риск от карциногенност при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

SUSTIVA 50 mg твърди капсули

Капсулно съдържимо: Натриев лаурилсулфат, Лактоза монохидрат, Магнезиев стеарат, Натриев нишестен гликолат

Състав на капсулата: Желатин, Натриев лаурилсулфат, Жълт железен оксид (E172), Титанов диоксид (E171), Силициев диоксид (E551)

Мастилото за печат: Кохинил карминова киселина (E120), Индиго кармин (E132), Титанов диоксид (E171)

SUSTIVA 100 mg твърди капсули

Капсулно съдържимо: Натриев лаурилсулфат, Лактоза монохидрат, Магнезиев стеарат, Натриев нишестен гликолат

Състав на капсулата: Желатин, Натриев лаурилсулфат, Титанов диоксид (E171), Силициев диоксид (E551)

Мастилото за печат: Кохинил карминова киселина (E120), Индиго кармин (E132), Титанов диоксид (E171)

SUSTIVA 200 mg твърди капсули

Капсулно съдържимо: Натриев лаурилсулфат, Лактоза монохидрат, Магнезиев стеарат, Натриев нишестен гликолат.

Състав на капсулата: Желатин, Натриев лаурилсулфат, Жълт железен оксид (E172), Силициев диоксид (E551)

Мастилото за печат: Кохинил карминова киселина (E120), Индиго кармин (E132), Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

SUSTIVA 50 mg твърди капсули

SUSTIVA 100 mg твърди капсули

3 години

SUSTIVA 200 mg твърди капсули

За бутилки: 3 години

За блистери: 2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

SUSTIVA 50 mg твърди капсули

HDPE бутилки с обезопасена за деца капачка. Всяка опаковка съдържа 1 бутилка с 30 твърди капсули.

SUSTIVA 100 mg твърди капсули

HDPE бутилки с обезопасена за деца капачка. Всяка опаковка съдържа 1 бутилка с 30 твърди капсули.

SUSTIVA 200 mg твърди капсули

HDPE бутилки с обезопасена за деца капачка. Всяка опаковка съдържа 1 бутилка с 90 твърди капсули.

Опаковки от 42 x 1 твърди капсули в алуминиеви перфорирани блистери с еднократни дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа.

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Употреба при педиатрична популация

За пациенти на поне 3-месечна възраст и с телесно тегло най-малко 3,5 kg, които не могат да преглъщат капсули, е възможно приемането на съдържанието на капсулите с малко количество храна (1-2 чаени лъжички), като се използва начина на прилагане с отваряне и изсипване на съдържанието на капсулата. Пациентите и грижещите се за тях трябва да бъдат инструктирани капсулата да се отваря внимателно, за да се избегне изтичане или разпръскване на съдържанието във въздуха. Препоръчва се капсулата да се държи с капачката нагоре, да се издърпа капачката от тялото на капсулата и да се смеси съдържанието и с храна в малък съд. Сместа трябва да бъде приета възможно най-скоро, но не повече от 30 минути след смесването. След приемането на сместа на ефавиренц с храна, в празния съд трябва да се добави допълнително малко количество храна (приблизително 2 чаени лъжички), да бъде разбъркано, за да могат да бъдат поети всички остатъчни количества от лекарствения продукт, и да се приеме от пациента. Не трябва да бъде консумирана допълнително храна до 2 часа след прилагането на ефавиренц.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/110/001 - 004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 май 1999.

Дата на последно подновяване: 23 април 2014.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SUSTIVA 600 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg ефавиренц (*ефавиренц*).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 249,6 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Тъмно жълти таблетки, с форма на капсула, с отпечатан надпис "SUSTIVA" от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

SUSTIVA е показан за комбинирано антиретровирусно лечение на възрастни, юноши и деца на 3 месеца и по-големи, с телесно тегло най-малко 3,5 kg, заразени с човешки имунодефицитен вирус-1 (HIV-1).

SUSTIVA не е адекватно проучван при пациенти с напреднало HIV заболяване, по-конкретно при пациенти с CD4 брой < 50 клетки/mm³ или след неуспешно лечение със схема включваща протеазен инхибитор (ПИ). Въпреки, че не е доказано наличие на кръстосана резистентност на ефавиренц с ПИ, наличните до момента данни за ефикасността на комбинирана терапия, включваща ПИ след неефективна терапевтична схема, включваща SUSTIVA, не са достатъчни.

За обобщени клинични и фармакодинамични данни вж. точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да бъде започната от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

Ефавиренц трябва да бъде даван в комбинация с други антиретровирусни лекарства (вж. точка 4.5).

За да се подобри поносимостта на нежеланите реакции от страна на нервната система, препоръчва се взимане на лекарството преди сън (вж. точка 4.8).

Възрастни и юноши с тегло над 40 kg

Препоръчителната доза ефавиренц в комбинация с нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза НИОТ с или без ПИ (вж. точка 4.5) е 600 mg перорално веднъж дневно.

Ефавиренц филмови таблетки не са подходящи за деца с телесно тегло под 40 kg. За тези пациенти има ефавиренц твърди капсули.

Корекция на дозата

Ако ефавиренц се прилага едновременно с вориконазол, поддържащата доза вориконазол трябва да се увеличи до 400 mg на всеки 12 часа, а дозата ефавиренц трябва да се намали с 50 %, т.е. до 300 mg веднъж дневно. Когато лечението с вориконазол се спре е необходимо да се премине към първоначалната доза на ефавиренц (вж. точка 4.5).

Ако ефавиренц се прилага едновременно с рифампицин при пациенти с телесно тегло 50 kg или повече, може да се обмисли увеличаване на дозата ефавиренц до 800 mg/дневно (вж. точка 4.5).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката ефавиренц не е проучвана при пациенти с бъбречна недостатъчност; обаче, по-малко от 1 % от ефавиренц се екскретира непроменен в урината, поради което влиянието на бъбречното увреждане от елиминирането на ефавиренц би трябвало да е минимално (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Пациенти с леко чернодробно заболяване биха могли да се лекуват с нормално препоръчваната за тях доза ефавиренц. Пациентите трябва да бъдат мониторирани внимателно за свързани с дозата нежелани лекарствени реакции, особено симптоми от страна на нервната система (вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ефавиренц при деца под 3 месеца или с телесно тегло под 3,5 kg не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Препоръчително е ефавиренц да се приема на гладно. Повишените концентрации на ефавиренц, наблюдавани след приложение на ефавиренц с храна може да доведат до повишаване на честотата на нежеланите реакции (вж. точки 4.4. и 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (Клас C по Child Pugh) (вж. точка 5.2).

Едновременно прилагане с терфенадин, астемизол, цизаприд, мидазолам, триаолоам, пимозид, бепридил или ерготаминови алкалоиди (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин), тъй като ефавиренц се конкурира с тях за CYP3A4 и може да потисне метаболизма им и да създаде опасност от сериозни и/или живота-застрашаващи нежелани реакции (например сърдечни аритмии, трайно седирание или потискане на дишането) (вж. точка 4.5).

Едновременно прилагане с елбасвир и гразопревир поради възможността за значително понижаване на плазмените концентрации на елбасвир и гразопревир (вж. точка 4.5).

Растителни препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), поради риск от намаляване на плазмената концентрация и понижаване на клиничната ефикасност на ефавиренц. (вж. точка 4.5).

Пациенти с:

- фамилна анамнеза за везапна смърт или вродено удължаване на QTc интервала на електрокардиограмите, или с всяко друго заболяване, за което е известно, че удължава QTc интервала.
- анамнеза за симптоматични сърдечни аритмии или с клинично значима брадикардия with или със застойна сърдечна недостатъчност, придружена от намалена фракция на изтласкване на лявата камера.
- тежки нарушения на електролитния баланс, напр. хипокалиемия или хипомагниемия.

Пациенти, приемащи лекарства, за които е известно, че удължават QTc интервала (проаритмични средства).

Тези лекарства включват:

- антиаритмични лекарства от клас IA и III,
- невролептици и антидепресанти,
- определени антибиотици, включително някои средства от следните класове: макролиди, флуороквинолони, имидазоли и триазолови противогъбични средства,
- някои антихистамини без седативен ефект (терфенадин, астемизол),
- цизаприд,
- флекаинид,
- някои антималярийни средства,
- метадон.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефавиренц не бива да се използва като монотерапия за лечение на HIV, нито да се добавя като единствено средство към неефективна терапевтична схема. Когато ефавиренц се приема като монотерапия, бързо се появява резистентен вирус. При избора на нови антиретровирусни средства, които да се използват заедно с ефавиренц трябва да се вземе предвид възможността за кръстосана резистентност (вж. точка 5.1).

Едновременното прилагане на ефавиренц с таблетка с фиксирана комбинация, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, не се препоръчва, освен ако не е необходимо за коригиране на дозата (например с рифампицин).

Едновременното прилагане на софосбувир/велпатасвир и ефавиренц не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Едновременното прилагане на велпатасвир/софосбувир/воксилапревир и ефавиренц не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Едновременното прилагане на глекапревир/пибрентасвир и ефавиренц може значително да намали плазмените концентрации на глекапревир и пибрентасвир, което води до понижен терапевтичен ефект. Едновременното приложение на глекапревир/пибрентасвир и ефавиренц не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Едновременното прилагане с екстракти от Гинко билоба не се препоръчва (вж. точка 4.5).

При едновременно предписване на други лекарства заедно с ефавиренц, лекарите трябва да се съобразяват със съответната кратка характеристика на продукта.

Ако някой от антиретровирусните лекарствени продукти от комбинираната терапия се прекъсне поради подозирана непоносимост, трябва сериозно да се обмисли спиране на всички антиретровирусни лекарствени продукти. Противовирусните лекарствени продукти трябва да се възобновят при отзвучаване на проявите на непоносимост. Междинната монотерапия и

последователното въвеждане на антиретровирусните средства не е препоръчително поради повишения риск от селекция на резистентни вируси.

Обрив

По време на клинични изпитвания с ефавиренц има описани случаи на леко до средно тежки кожни обриви, които обикновено отзвучават при продължаване на лечението. Подходящи антихистамини и/или кортикостероиди могат да подобрят поносимостта и да ускорят изчистването на обрива. Тежки обриви свързани с образуване на мехури, влажни ерозии или улцерации са наблюдавани при по-малко от 1% пациенти, лекувани с ефавиренц. Честотата на мултиформения еритем или синдрома на Stevens-Johnson е приблизително 0,1%. Лечението с ефавиренц трябва да се прекрати при пациенти, при които се развива тежък обрив с везикуляция, десквамация, засягане на лигавиците или фебрилитет. Ако лечението с ефавиренц се спре, трябва да се обмисли преустановяване на терапията с другите антиретровирусни средства, за да се избегне поява на резистентни вируси (вж. точка 4.8).

Опитът с ефавиренц при пациенти, които са прекратили лечението с други антиретровирусни средства от групата на ННИОТ е ограничен (вж. точка 4.8). Ефавиренц не се препоръчва при пациенти, които са имали живото-застрашаваща кожна реакция (напр. синдром на Stevens-Johnson) докато са приемали друг ННИОТ.

Психични симптоми

Докладвани са психични нежелани лекарствени реакции при пациенти, лекувани с ефавиренц. Пациенти с предшестваща анамнеза за психични разстройства показват повишен риск от тези сериозни психични нежелани реакции. В частност, тежка депресия е докладвана по-често при пациенти с предшестваща анамнеза за депресия. По време на пост-маркетинговия период са докладвани случаи на тежка депресия, самоубийство, делюзии, наподобяващо психоза поведение и кататония. Пациентите трябва да бъдат съветвани, ако се оплакват от симптоми, като тежка депресия, психоза или суицидни намерения, незабавно да се консултират с лекуващия лекар за оценка на вероятността тези симптоми да са свързани с използването на ефавиренц, и ако е така, да се прецени дали рискът от продължаване на терапията надхвърля ползата от нея (вж. точка 4.8).

Неврологични симптоми

Симптоми, включващи, но без да се ограничават до изброените, замайване, безсъние, сънливост, нарушена концентрация и патологични сънища, са често докладвани като нежелани реакции при пациенти, получаващи ефавиренц в доза 600 mg дневно при клиничните изпитвания (вж. точка 4.8). Неврологичните симптоми обикновено се появяват през първите един или два дни от началото на лечението и обикновено отзвучават след първите 2-4 седмици. Пациентите трябва да бъдат информирани, че в случай на настъпване на тези чести симптоми, вероятно е те да се подобрят при продължаване на лечението и не предсказват последващо начало на някои от по-редките психични симптоми.

Припадъци

Наблюдавани са гърчове при възрастни и педиатрични пациенти, получаващи ефавиренц, основно при наличие на известна анамнеза за припадъци. Пациенти, които успоредно получават антиконвулсивни лекарствени продукти, метаболизиращи предимно през черния дроб, като фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал, могат да изискват периодично мониториране на плазмените им нива. При проучване върху лекарствените взаимодействия, плазмените концентрации на карбамазепин спадат, когато карбамазепин се прилага едновременно с ефавиренц (вж. точка 4.5). Трябва да се прилагат предпазни мерки при пациенти с анамнеза за припадъци.

Чернодробни събития

Няколко от постмаркетинговите съобщения за чернодробна недостатъчност са били при пациенти без предшестващо чернодробно заболяване или други установими рискови фактори (вж. точка 4.8). Трябва да се обмисли проследяване на чернодробните ензими при пациенти без предшестващи чернодробни нарушения или други рискови фактори.

Удължен QTc интервал

При употреба на ефавиренц се наблюдава удължаване на QTc интервала (вж. точка 4.5 и 5.1).

При едновременно прилагане с лекарство с известен риск от Torsade de Pointes или когато ще се приема от пациенти с повишен риск от Torsade de Pointes, е необходимо да се обмислят алтернативи на лечението с ефавиренц.

Ефект на храната

Прилагането на ефавиренц с храна може да увеличи експозицията на ефавиренц (вж. точка 5.2) и може да доведе до увеличаване честотата на нежеланите лекарствени реакции (вж. точка 4.8). Препоръчва се ефавиренц да се приема на празен стомах, за предпочитане преди лягане.

Синдром на имунно реактивиране

При HIV инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да възникне възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени и да причини сериозни заболявания или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции са наблюдавани през първите няколко седмици или месеци от започване на КАРТ. Примери за такива реакции са възпаление на ретината предизвикано от цитомегаловирус, генерализирани и/или локализирани микобактериални инфекции и пневмония предизвикана от *Pneumocystis jiroveci* (известна преди като *Pneumocystis carinii*). Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат преценявани и когато е необходимо да се назначи лечение. В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Специални популации

Чернодробно заболяване

Ефавиренц е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2) и не се препоръчва при пациенти с умерено тежко чернодробно увреждане, поради недостатъчните данни за определяне на необходимостта от корекция на дозата. Поради значителния метаболизъм на ефавиренц по пътя на цитохром Р450 и ограничения опит при пациенти с хронично чернодробно заболяване, трябва да се внимава при даването на ефавиренц на пациенти с леко чернодробно увреждане. Пациентите трябва да бъдат мониторирани внимателно за свързани с дозата нежелани лекарствени реакции, особено от страна на нервната система. Трябва да се провеждат периодично лабораторни изследвания за оценка на чернодробната им функция (вж. точка 4.2).

Безопасността и ефикасността на ефавиренц не са установени при пациенти със значителни чернодробни нарушения. При пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, съществува повишен риск от развитие на тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани лекарствени реакции. Пациенти с предходни нарушения на чернодробната функция, включително хроничен активен хепатит, имат по-висока честота на отклонения в чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и следва да бъдат мониторирани според стандартната практика. Ако са налице данни за влошаване на чернодробното заболяване или продължително повишаване стойностите на серумните трансаминази 5 или повече пъти над горна граница на нормата, трябва да се преоцени ползата от продължаване на терапията с ефавиренц спрямо потенциалния риск от значително токсично чернодробно увреждане. При такива пациенти, трябва да се обмисли временно прекъсване или спиране на терапията (вж. точка 4.8).

При пациенти, лекувани с други лекарствени продукти, свързани с чернодробна токсичност, също се препоръчва мониториране на чернодробните ензими. В случаи на едновременна противовирусна терапия за хепатит В или С, моля вижте съответната лекарствена информация за тези лекарствени продукти.

Бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на ефавиренц не е проучвана при пациенти с бъбречна недостатъчност; обаче, по-малко от 1 % от ефавиренц се екскретира непроменен в урината, така че увреждането на бъбреците от елиминирането на ефавиренц би трябвало да е минимално (вж. точка 4.2). Няма опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност и при тази популация се препоръчва стриктно мониториране на безопасността.

Пациенти в старческа възраст

Наблюдаваният брой на хората в напреднала възраст, включени в клиничните изпитвания не е достатъчен, за да може да се прецени дали те реагират по различен начин от по-младите пациенти.

Педиатрична популация

Ефавиренц не е проучван при деца под 3-месечна възраст или с телесно тегло под 3,5 kg. Поради това ефавиренц не трябва да се дава на деца на възраст под 3 месеца. Ефавиренц филмирани таблетки не са подходящи за деца с телесно тегло под 40 kg.

Обрив е съобщен при 59 от 182 (32%) от лекуваните с ефавиренц деца, като при шест от тях той е бил тежък. При децата може да се обмисли профилактика с подходящи антихистамини, преди започване на лечението с ефавиренц.

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефавиренц е индуктор на CYP3A4, CYP2B6 и UGT1A1 *in vivo*. При едновременно прилагане с ефавиренц плазмените концентрации на съединения, които са субстрати на тези ензими, могат да се понижат. *In vitro*, ефавиренц е също така и инхибитор на CYP3A4. Поради това, теоретично ефавиренц може първоначално да увеличи експозицията на CYP3A4 субстрати и е необходимо повишено внимание при CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен индекс (вж. точка 4.3). Ефавиренц може да бъде индуктор на CYP2C19 и CYP2C9; обаче е наблюдавано също *in vitro* инхибиране и нетният ефект на едновременното прилагане със субстрати на тези ензими не е ясен (вж. точка 5.2).

Експозицията на ефавиренц може да бъде увеличена, когато се прилага с лекарствени продукти (например ритонавир) или храна (например сок от грейпфрут), които инхибират активността на CYP3A4 или CYP2B6. Съединения или растителни препарати (например екстракти от Гинко билоба и жълт кантарион), които индуцират тези ензими, могат да предизвикат понижаване на плазмените концентрации на ефавиренц. Едновременното прилагане с жълт кантарион е противопоказано (вж. точка 4.3). Едновременното прилагане с екстракти от Гинко билоба не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Лекарства, удължаващи QT интервала

Ефавиренц е противопоказан при съпътстваща употреба на лекарства (които може да причинят удължаване на QTc интервала и Torsade de Pointes) като: антиаритмични лекарства от клас IA и III, невролептици и антидепресанти, определени антибиотици, включително някои средства от следните класове: макролиди, флуороквинололи, имидазоли и триазолови противогъбични средства, някои антихистамини без седативен ефект (терфенадин, астемизол), цизаприд, флекаинид, някои антималярийни средства и метадон (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Противопоказания за едновременно приложение

Ефавиренц не трябва да се приема едновременно с терфенадин, астемизол, цизаприд, мидазолам, триазолам, пимозид, бепридил или ерготаминови алкалоиди (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин и метилергоновин) тъй като потискането на техния метаболизъм може да доведе до сериозни, живото-застрашаващи събития. (вж. точка 4.3).

Елбасвир/гразопревир

Едновременното прилагане на ефавиренц с елбасвир/гразопревир е противопоказано, тъй като може да доведе до загуба на вирусологичен отговор на елбасвир/гразопревир. Тази загуба се дължи на значително понижаване на плазмените концентрации на елбасвир и гразопревир, причинени от индуцирането на CYP3A4 (вж. точка 4.3).

Жълт кантарион (Hypericum perforatum)

Едновременното прилагане на ефавиренц и жълт кантарион или растителни препарати, съдържащи жълт кантарион, е противопоказано. При едновременно приложение с жълт кантарион, плазмените нива на ефавиренц могат да се понижат, поради индуциране от жълтия кантарион на метаболизиращи лекарството ензими и/или транспортни протеини. Ако пациент

вече приема жълт кантарион, спрете жълтия кантарион, проверете вирусните нива и ако е възможно нивата на ефавиренц. Нивата на ефавиренц може да се повишат при спиране приема на жълт кантарион и може да се наложи дозата ефавиренц да бъде коригирана. Индуциращият ефект на жълтия кантарион може да се запази най-малко 2 седмици след спиране на лечението (вж. точка 4.3).

Други взаимодействия

Взаимодействията между ефавиренц и протеазните инхибитори, антиретровирусните средства различни от протеазни инхибитори и други не-антиретровирусни лекарствени продукти са описани в Таблица 2 по-долу (повишаването е отбелязано с “↑”, понижаването с “↓”, без промяна като “↔”, а веднъж на 8 или 12 часа като “q8h” или “q12h”). Ако са определени, 90 % или 95 % доверителни интервали са дадени в скоби. Проучванията са със здрави доброволци, освен ако е посочено друго.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Таблица 1: Взаимодействия между ефавиренц и други лекарствени продукти при възрастни

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
ПРОТИВОИНФЕКЦИОЗНИ		
HIV-антивирусни средства		
Протеазни инхибитори (ПИ)		
Атазанавир/ритонавир/Ефавиренц (400 mg еднократно дневно/100 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно, всички приемани с храна)	Атазанавир (pm): AUC: ↔* (↓ 9 до ↑ 10) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8 до ↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31 до ↓ 51)	Едновременното прилагане на ефавиренц с атазанавир/ритонавир не се препоръчва. Ако е необходимо едновременно прилагане на атазанавир и ПНИОТ, може да се обмисли повишение на дозата както на атазанавир, така и на ритонавир съответно на 400 mg и 200 mg, в комбинация с ефавиренц, при внимателно клинично наблюдение.
Атазанавир/ритонавир/Ефавиренц (400 mg еднократно дневно/200 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно, всички приемани с храна)	Атазанавир (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 до ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 до ↑ 26) C _{min} : ↑ 12 %** (↓ 16 до ↑ 49) (CYP3A4 индукция). * Когато се сравнява с атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg еднократно дневно вечер, без ефавиренц. Това понижение в C _{min} на атазанавир може да повлияе негативно върху ефикасността на атазанавир. ** Въз основа на сравнение на исторически данни	
Дарунавир/ритонавир/Ефавиренц (300 mg два пъти дневно*/100 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно) *по-ниски от препоръчителните дози, подобни находки се очакват с препоръчителните дози.	Дарунавир: AUC : ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15 % (CYP3A4 индукция) Ефавиренц: AUC : ↑ 21 % C _{min} : ↑ 17 % C _{max} : ↑ 15 % (CYP3A4 потискане)	Ефавиренц в комбинация с дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно може да доведе до субоптимални стойности на C _{min} на дарунавир. Ако ефавиренц се приема в комбинация с дарунавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир 600/100 mg трябва да се използва в режим два пъти дневно. Тази комбинация трябва да бъде прилагана с внимание. Вижте също реда за ритонавир по-долу.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Фозампренавир/ритонавир/Ефавиренц (700 mg два пъти дневно/100 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.	Не се налага корекция на дозата за който и да е от тези лекарствени продукти. Вижте също реда за ритонавир по-долу
Фозампренавир/Нелфинавир/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	Не се налага корекция на дозата на нито един от тези лекарствени продукти.
Фозампренавир/Саквинавир/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	Не се препоръчва, тъй като експозицията на двата ПИ се очаква да се понижи значимо.
Индинавир/Ефавиренц (800 mg q8h/200 mg еднократно дневно)	Индинавир: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 до ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % Подобно намаление на експозицията на индинавир се наблюдава, когато индинавир 1 000 mg q8h се прилага с ефавиренц 600 mg дневно. (CYP3A4 индукция) Ефавиренц: Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.	Независимо от това, че клиничната значимост на понижените концентрации на индинавир не е установена, степента на наблюдаваното фармакокинетично взаимодействие трябва да се има предвид, когато се избира схема съдържаща едновременно ефавиренц и индинавир.
Индинавир/ритонавир/Ефавиренц (800 mg два пъти дневно/100 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Индинавир: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 до ↓ 32) ^б C _{max} : ↓ 17 % (↓ 6 до ↓ 26) ^б C _{min} : ↓ 50 % (↓ 40 до ↓ 59) ^б Ефавиренц: Няма клинично значимо взаимодействие Средната геометричната C _{min} за индинавир (0,33 mg/l), когато се прилага с ритонавир и ефавиренц е по-висока от историческите данни за средна C _{min} (0,15 mg/l), когато индинавир се прилага самостоятелно в доза 800 mg q8h. При инфектирани с HIV-1 пациенти (n = 6), фармакокинетиката на индинавир и ефавиренц общо взето е сравнима с наблюдаваната при данни от неинфектирани доброволци.	Не се налага корекция на дозата ефавиренц, когато се прилага с индинавир или индинавир/ритонавир. Вижте също реда за ритонавир по-долу.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Лопинавир/ритонавир меки капсули или перорален разтвор/Ефавиренц Лопинавир/ритонавир таблетки/ Ефавиренц (400/100 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно) (500/125 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Значително намаление на експозицията на лопинавир. Лопинавир концентрации: ↓ 30-40 % Лопинавир концентрации: подобни на лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно без ефавиренц	Трябва да се има предвид увеличаване на дозите лопинавир/ритонавир мека капсула или перорален разтвор с 33 % (4 капсули/~/6,5 ml два пъти дневно наместо 3 капсули/5 ml два пъти дневно), когато се прилагат с ефавиренц. Това трябва да става с повишено внимание, тъй като подобна корекция на дозата може да се окаже недостатъчна при някои пациенти. Дозировките лопинавир/ритонавир таблетки трябва да се увеличат до 500/125 mg два пъти дневно, когато се прилагат с ефавиренц 600 mg еднократно дневно. Вижте също реда за ритонавир по-долу.
Нелфинавир/Ефавиренц (750 mg q8h/600 mg еднократно дневно)	Нелфинавир: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 до ↑ 34) C_{max}: ↑ 21 % (↑ 10 до ↑ 33) Комбинацията общо взето се понася добре.	Не се налага корекция на дозата за който и да е от тези лекарствени продукти.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Ритонавир/Ефавиренц (500 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Ритонавир: Сутрешна AUC: ↑ 18 % (↑ 6 до ↑ 33) Вечерна AUC: ↔ Сутрешна C _{max} : ↑ 24 % (↑ 12 до ↑ 38) Вечерна C _{max} : ↔ Сутрешна C _{min} : ↑ 42 % (↑ 9 до ↑ 86) ^b Вечерна C _{min} : ↑ 24 % (↑ 3 до ↑ 50) ^b Ефавиренц: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 до ↑ 34) C _{max} : ↑ 14 % (↑ 4 до ↑ 26) C _{min} : ↑ 25 % (↑ 7 до ↑ 46) ^b (инхибиране на CYP-медиран окислителен метаболизъм) Когато ефавиренц се прилага едновременно с ритонавир 500 mg или 600 mg два пъти дневно, комбинацията не се понася добре (например появяват се замаяване, гадене, парестезия и повишени чернодробни ензими). Няма достатъчно данни за поносимостта на ефавиренц с ниска доза ритонавир (100 mg, един или два пъти дневно).	Когато се използва ефавиренц с ниска доза ритонавир, трябва да се има предвид възможността от повишаване на честотата на свързаните с ефавиренц нежелани събития, поради възможното фармакодинамично взаимодействие.
Саквинавир/ритонавир/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	Няма данни, за да може да се направи препоръка за дозиране. Вижте също реда за ритонавир по-долу. Използването на ефавиренц в комбинация със саквинавир като единствен протеазен инхибитор не се препоръчва.
CCR5 антагонист		
Маравирок/Ефавиренц (100 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Маравирок: AUC ₁₂ : ↓ 45 % (↓ 38 до ↓ 51) C _{min} : ↓ 51 % (↓ 37 до ↓ 62) Концентрацията на ефавиренц не е измерена, не се очаква ефект.	Направете справка с КХП на продукти, съдържащи маравирок.
Интегразен инхибитор		
Ралтегравир/Ефавиренц (400 mg еднократна доза/-)	Ралтегравир: AUC ↓ 36 % C ₁₂ : ↓ 21 % C _{min} : ↓ 36 % (UGT1A1 индукция)	Не се налага корекция на дозата ралтегравир.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
НИОТ и ННИОТ		
НИОТ/Ефавиренц	Не са провеждани специални проучвания за взаимодействието между ефавиренц и НИОТ, освен ламивудин, зидовудин и тенофовир дизопроксил. Не се очакват клинично значими взаимодействия, тъй като НИОТ се метаболизират по път различен от този на ефавиренц и е малко вероятно да се конкурират за същите метаболитни ензими и пътища на елиминиране.	Не се налага корекция на дозата за който и да е от лекарствените продукти.
ННИОТ/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	Тъй като прилагането на два ННИОТ не е доказало предимство по отношение ефикасност и безопасност, едновременното прилагане на ефавиренц и друг ННИОТ не се препоръчва.
Хепатит С антивирусни средства		
Боцепревир/Ефавиренц (800 mg 3 пъти дневно/600 mg веднъж дневно)	Боцепревир: AUC: ↔ 19 % C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44 % Ефавиренц: AUC: ↔ 20 % C _{max} : ↔ 11 % (CYP3A индукция – ефект върху боцепревир) *0-8 часа Без ефект (↔) равно на понижаване на средното изчислено отношение ≤ 20 % или повишаване на средното изчислено отношение ≤ 25 %	При едновременно прилагане с ефавиренц, най-ниската плазмена концентрация на боцепревир се понижава. Клиничната значимост на това наблюдавано понижаване на най-ниската концентрация на боцепревир не е оценена директно.
Телапревир/Ефавиренц (1,125 mg q8h/600 mg веднъж дневно)	Телапревир (съотнесен към 750 mg q8h): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 до ↓ 27) C _{max} : ↓ 14 % (↓ 3 до ↓ 24) C _{min} : ↓ 25 % (↓ 14 до ↓ 34)% Ефавиренц: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 до ↓ 26) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 15 до ↓ 32) C _{min} : ↓ 10 % (↑ 1 до ↓ 19)% (CYP3A индукция от ефавиренц)	При едновременно прилагане на ефавиренц и теллапревир да се използва 1 125 mg теллапревир на 8 часа.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Симепревир/Ефавиренц (150 mg веднъж дневно/600 mg веднъж дневно)	Симепревир: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 до ↓ 74) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 46 до ↓ 56) C _{min} : ↓ 91 % (↓ 88 до ↓ 92) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Без ефект (↔) равно на понижаване на средното изчислено отношение ≤ 20 % или повишаване на средното изчислено отношение ≤ 25 % (CYP3A4 индукция от ефавиренц)	Едновременното прилагане на симепревир с ефавиренц води до значително понижаване на плазмените концентрации на симепревир поради CYP3A индукция от ефавиренц, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект на симепревир. Не се препоръчва едновременното прилагане на симепревир и ефавиренц.
Софосбувир/ велпатасвир	↔софосбувир ↓велпатасвир ↔ефавиренц	Едновременното прилагане на софосбувир/велпатасвир и ефавиренц води до намаляване (приблизително 50%) на системната експозиция на велпатасвир. Механизмът на ефекта върху велпатасвир е индуциране на CYP3A и CYP2B6 от ефавиренц. Едновременното прилагане на софосбувир/велпатасвир и ефавиренц не се препоръчва. Вижте КХП на софосбувир/велпатасвир за повече информация.
Велпатасвир/софосбувир/в оксилапревир	↓велпатасвир ↓воксилапревир	Едновременното прилагане на велпатасвир/софосбувир/воксилапревир и ефавиренц не се препоръчва, тъй като може да намали концентрациите на велпатасвир и воксилапревир. Вижте КХП на велпатасвир/софосбувир/воксилапревир за повече информация.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Протеазен инхибитор : Елбасвир/гразопревир	↓елбасвир ↓гразопревир ↔ефавиренц	Едновременното прилагане на ефавиренц и елбасвир/гразопревир е противопоказано, тъй като може да доведе до загуба на вирусологичен отговор на елбасвир/гразопревир. Тази загуба се дължи на значително понижаване на плазмените концентрации на елбасвир и гразопревир, причинени от индуцирането на CYP3A4. Вижте КХП на елбасвир/ гразопревир за повече информация.
Глекапревир/пибрентасвир	↓глекапревир ↓пибрентасвир	Едновременното прилагане на глекапревир/пибрентасвир и ефавиренц може значително да намали плазмените концентрации на глекапревир и пибрентасвир, което води до понижен терапевтичен ефект. Едновременното прилагане на глекапревир/пибрентасвир и ефавиренц не се препоръчва. Вижте КХП на глекапревир/пибрентасвир за повече информация.
Антибиотици		
Азитромицин/Ефавиренц (600 mg еднократна доза/400 mg еднократно дневно)	Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.	Не се налага корекция на дозата за който и да е от тези лекарствени продукти.
Кларитромицин/Ефавиренц (500 mg q12h/400 mg еднократно дневно)	Кларитромицин: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 до ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 до ↓ 35) Кларитромицин 14-хидроксиметаболит: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 до ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 до ↑ 69) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 до ↑ 19) (CYP3A4 индукция) Обрив се развива при 46 % от неинфектирани доброволци получили ефавиренц и кларитромицин.	Клиничната значимост на тези промени в плазмените нива на кларитромицина не е известна. Може да се обмисли прилагането на алтернативи на кларитромицин (напр. азитромицин). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Други макролидни антибиотици (напр. еритромицин)/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено.	Няма данни, за да може да се дадат препоръки за дозиране.
Антимикробактериални средства		
Рифабутин/Ефавиренц (300 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)	Рифабутин: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 до ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 до ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 до ↓ 56) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 до ↑ 1) (CYP3A4 индукция)	Дневната доза рифабутин трябва да се увеличи с 50 % при приложение с ефавиренц. Да се обсъди удвояване на дозата рифабутин в схеми, при които рифабутин се прилага 2 или 3 пъти седмично в комбинация с ефавиренц. Клиничният ефект на тази корекция на дозата не е адекватно оценен. При корекция на дозата трябва да се вземат предвид индивидуалната поносимост и вирусологичния отговор (вж. точка 5.2).
Рифампицин/Ефавиренц (600 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)	Ефавиренц: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 до ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 до ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 до ↓ 46) (CYP3A4 и CYP2B6 индукция)	Когато се взема с рифампицин при пациенти с телесно тегло 50 kg или повече, увеличаването на дневната доза ефавиренц до 800 mg може да осигури експозиция подобна на дневна доза 600 mg, при приемане без рифампицин. Клиничният ефект на това увеличаване на дозата не е адекватно оценен. При корекция на дозата трябва да се вземат предвид индивидуалната поносимост и вирусологичния отговор (вж. точка 5.2). Не се налага корекция на дозата рифампицин, включително 600 mg.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Противогъбични средства		
Итраконазол/Ефавиренц (200 mg q12h/600 mg еднократно дневно)	Итраконазол: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 до ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 до ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 до ↓ 58) (понижение в концентрациите на итраконазол: CYP3A4 индукция) Хидроксиитраконазол: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 до ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 до ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 до ↓ 60) Ефавиренц: Няма клинично значима фармакокинетична промяна.	Тъй като не може да се направи препоръка за дозата итраконазол, трябва да се обмисли алтернативно противогъбично лечение.
Позаконазол/Ефавиренц --/400 mg еднократно дневно	Позаконазол: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (UDP-G индукция)	Едновременното прилагане на позаконазол и ефавиренц трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента надвишава риска.
Вориконазол/Ефавиренц (200 mg два пъти дневно/400 mg еднократно дневно) Вориконазол/Ефавиренц (400 mg два пъти дневно/300 mg еднократно дневно)	Вориконазол: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % Ефавиренц: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % Вориконазол: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 до ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23 % (↓ 1 до ↑ 53) * Ефавиренц: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 до ↑ 29) ** C _{max} : ↔ ** *в сравнение с 200 mg два пъти дневно самостоятелно ** в сравнение с 600 mg два пъти дневно самостоятелно (конкурентно инхибиране на окислителния метаболизъм)	Когато ефавиренц се прилага едновременно с вориконазол, поддържащата доза вориконазол трябва да бъде увеличена на 400 mg два пъти дневно, а дозата ефавиренц трябва да бъде намалена с 50 %, т.е., на 300 mg еднократно дневно. Когато лечението с вориконазол се спре, трябва да се възстанови началната доза ефавиренц.
Флуконазол/Ефавиренц (200 mg еднократно дневно/400 mg еднократно дневно)	Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.	Не се налага корекция на дозата за който и да е от лекарствените продукти.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Кетоконазол и други имидазолови противогъбични	Взаимодействието не е проучено.	Няма данни, за да може да се дадат препоръки за дозиране.
Антималарийни средства		
Артемизинин/лумефантрин/ Ефавиренц (20/120 mg таблетка, 6 дози, всяка от по 4 таблетки за 3 дни/600 mg веднъж дневно)	Артемизинин: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % Дихидроартемизинин: AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % Лумефантрин: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ Ефавиренц: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (CYP3A4 индукция)	Изисква се повишено внимание при едновременно прилагане на ефавиренц и артемизинин/лумефантрин таблетки, тъй като понижениите концентрации на артемизинин, дихидроартемизинин или лумефантрин може да доведат до понижаване на антималарийната ефикасност.
Атоваквон и прогванил хидрохлорид/Ефавиренц (250/100 mg еднократна доза/600 mg веднъж дневно)	Атоваквон: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 до ↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 до ↓ 61) Прогванил: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 до ↓ 65) C _{max} : ↔	Едновременното прилагане на атоваквон/прогванил с ефавиренц трябва да се избягва.
Антихелминтни средства		
Празиквантел/ефавиренц или ритонавир (еднократна доза)	Празиквантел: AUC: ↓ 77 %	Съпътстващото приложение с ефавиренц не се препоръчва поради значителното понижаване на плазмените концентрации на празиквантел, с риск от неуспех на лечението поради повишения чернодробен метаболизъм от ефавиренц. В случай че комбинацията е необходима, може да се обмисли повишаване на дозата на празиквантел.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
СРЕДСТВА, НАМАЛЯВАЩИ КИСЕЛИННОСТТА		
Алуминиев хидроксид-магнезиев хидроксид-симетикон антиацид/Ефавиренц (30 ml еднократна доза/400 mg еднократна доза) Фамотидин/Ефавиренц (40 mg еднократна доза/400 mg еднократна доза)	Както алуминиев/магнезиев хидроксид антиацидите, така и фамотидин не променят абсорбцията на ефавиренц.	Едновременното прилагане на ефавиренц с лекарствени продукти, които променят стомашното рН не се очаква да повлияе върху абсорбцията на ефавиренц.
СРЕДСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ТРЕВОЖНИ СЪСТОЯНИЯ		
Лоразепам/Ефавиренц (2 mg еднократна доза/600 mg еднократно дневно)	Лоразепам: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 до ↑ 14) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 2 до ↑ 32) Тези промени не са отчетени като клинично значими.	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Варфарин/Ефавиренц Аценокумарол/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Възможно е ефавиренц да повиши или понижи плазмените концентрации и ефектите на варфарин или аценокумарол.	Може да е необходима корекция на дозата варфарин или аценокумарол.
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин/Ефавиренц (400 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)	Карбамазепин: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 до ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 до ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 до ↓ 44) Ефавиренц: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 до ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 до ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 до ↓ 53) (понижени концентрации на карбамазепин: CYP3A4 индукция; понижени концентрации на ефавиренц: CYP3A4 и CYP2B6 индукция) В стационарно състояние AUC, C _{max} и C _{min} на активния епоксид метаболит на карбамазепин остават непроменени. Едновременното прилагане на по-високи дози ефавиренц или карбамазепин не е проучвано.	Не може да се направи препоръка за корекция на дозата. Трябва да се обмисли прилагането на алтернативен антиконвулсант. Плазмените нива на карбамазепин трябва периодично да се проследяват.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Фенитоин, Фенобарбитал и други антиконвулсанти, които са субстрати на CYP450 изоензими	Взаимодействието не е проучено. Съществува възможност за понижаване или повишаване на плазмените концентрации на фенитоин, фенобарбитал и други антиконвулсанти, които са субстрати на CYP450 изоензими, когато се прилагат едновременно с ефавиренц.	Когато ефавиренц се прилага едновременно с антиконвулсанти, които са субстрат на CYP450 изоензими, трябва да се провежда редовно проследяване нивата на антиконвулсанта.
Валпроева киселина/Ефавиренц (250 mg два пъти дневно/600 mg еднократно дневно)	Няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ефавиренц. Ограничените данни предполагат липса на ефект върху фармакокинетиката на валпроевата киселина.	Не се налага корекция на дозата ефавиренц. Пациентите трябва да бъдат проследявани за контрол на гърчовете.
Вигабатрин/Ефавиренц Габапентин/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Не се очакват клинично значими взаимодействия, тъй като вагабатрин и габапентин се елиминират изключително в непроменен вид в урината и е малко вероятно да се конкурират за същите метаболитни ензими и пътища на елиминиране с ефавиренц.	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.
АНТИДЕПРЕСАНТИ		
Селективни инхибитори на обратния захват на серотонин (SSRI)		
Сертралин/Ефавиренц (50 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)	Сертралин: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 до ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 до ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 до ↓ 58) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 до ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 индукция)	Увеличаването на дозата сертралин трябва да бъде водено от клиничния отговор. Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Пароксетин/Ефавиренц (20 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.
Флуоксетин/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Тъй като флуоксетин има сходен метаболитен профил като пароксетин, т.е. силен CYP2D6 инхибиторен ефект, подобна липса на взаимодействие може да се очаква за флуоксетин.	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Инхибитор на обратното захващане на норепинефрин и допамин		
Бупропион/Ефавиренц [150 mg еднократна доза (с удължено освобождаване)/600 mg веднъж дневно]	Бупропион: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 до ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 до ↓ 47) Хидроксипропион: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 до ↑ 80) (CYP2B6 индукция)	Увеличаването на дозата бупропион трябва да бъде водено от клиничния отговор, но не трябва да се превишава максималната препоръчителна доза бупропион. Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
АНТИХИСТАМИНИ		
Цетиризин/Ефавиренц (10 mg еднократна доза/600 mg еднократно дневно)	Цетиризин: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24 % (↓ 18 до ↓ 30) Тези промени не се считат за клинично значими. Ефавиренц: Няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие.	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.
СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ СРЕДСТВА		
Блокери на калциевите канали		
Дилтиазем/Ефавиренц (240 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	Дилтиазем: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 до ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 до ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 до ↓ 75) Дезацетил дилтиазем: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 до ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 до ↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44 до ↓ 75) N-монодезметил дилтиазем: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 до ↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7 до ↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17 до ↓ 52) Ефавиренц: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 до ↑ 18) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6 до ↑ 26) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1 до ↑ 26) (CYP3A4 индукция) Повишението на фармакокинетичните параметри на ефавиренц не се счита за клинично значимо.	Корекцията на дозата дилтиазем трябва да бъде водена от клиничния отговор (прочетете кратката характеристика на продукта дилтиазем). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Верапамил, Фелодипин, Нифедипин и Никардипин	Взаимодействието не е проучено. Когато ефавиренц се прилага едновременно с блокери на калциевите канали, който е субстрат на CYP3A4 ензима, има потенциал за понижаване на плазмените концентрации на блокера на калциевите канали.	Корекцията на дозата на блокери на калциевите канали трябва да бъде водена от клиничния отговор (прочетете кратката характеристика на продукта за съответния блокери на калциевите канали).

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, ПОНИЖАВАЩИ ЛИПИДИТЕ		
HMG Co-A редуктазен инхибитор		
Аторвастатин/Ефавиренц (10 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	Аторвастатин: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 до ↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1 до ↓ 26) 2-хидроксид аторвастатин: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 до ↓ 40) C _{max} : ↓ 13 % (↓ 0 до ↓ 23) 4-хидроксид аторвастатин: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 до ↓ 31) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 9 до ↓ 51) Обща активност на HMG Co-A редуктазни инхибитори: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 до ↓ 41) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 2 до ↓ 26)	Периодично трябва да се проследяват нивата на холестерола. Може да се наложи корекция на дозата аторвастатин (прочетете кратката характеристика на продукта аторвастатин). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Правастатин/Ефавиренц (40 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	Правастатин: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 до ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 до ↑ 12)	Периодично трябва да се проследяват нивата на холестерола. Може да се наложи корекция на дозата на правастатин (прочетете кратката характеристика на продукта правастатин). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Симвастатин/Ефавиренц (40 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	Симвастатин: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 до ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 до ↓ 79) Симвастатинова киселина: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 до ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 до ↓ 58) Обща активност на HMG Co-A редуктазни инхибитори: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 до ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 до ↓ 78) (CYP3A4 индукция) Едновременното прилагане на ефавиренц с аторвастатин, правастатин или симвастатин не повлиява стойностите за AUC или C _{max} на ефавиренц.	Периодично трябва да се проследяват нивата на холестерола. Може да се наложи корекция на дозата на симвастатин (прочетете кратката характеристика на продукта симвастатин). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Розувастатин/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Розувастатин се отделя непроменен, предимно с фекалиите, затова не се очаква взаимодействие с ефавиренц.	Не се налага корекция на дозата на единия или другия лекарствен продукт.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Перорално: Етинилестрадиол+ Норгестимат /Ефавиренц (0,035 mg+0,25 mg еднократно дневно/600 mg еднократно дневно)	Етинилестрадиол: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 до ↓ 25) Норелгестромин (активен метаболит): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 до ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 до ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 до ↓ 85) Левоноргестрел (активен метаболит): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 до ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 до ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 до ↓ 90) (индукция на метаболизма) Ефавиренц: няма клинично значимо взаимодействие Клиничната значимост на тези ефекти не е известна	Трябва да се използва надежден бариерен метод за контрацепция в допълнение към хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.6).
Инжекция: Депо-медроксипрогестеронов ацетат (DMPA)/ Ефавиренц (150 mg i.m. еднократна доза DMPA)	При 3-месечно изпитване на лекарствени взаимодействия, не са открити значими различия във фармакокинетични параметри на МРА при участниците в изпитването, получаващи ефавиренц-съдържаща антиретровирусна терапия и участниците, които не получават антиретровирусна терапия. Подобни резултати са получени и от други изследователи, въпреки че, плазмените нива на МРА са по-променливи във второто проучване. И при двете проучвания нивата на прогестерон в плазмата при участниците получаващи ефавиренц и DMPA са останали ниски, съответно с потискане на овулацията.	Тъй като наличната информация е ограничена, трябва да се използва надежден бариерен метод за контрацепция в допълнение към хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.6)

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Имплантат: Етоногестрел/Ефавиренц	Може да се очаква намалена експозиция на етоногестрел (CYP3A4 индукция). Има редки постмаркетингови съобщения за неуспешна контрацепция при пациенти с експозиция на ефавиренц.	Трябва да се използва надежден бариерен метод за контрацепция в допълнение към хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.6).
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Имуносупресори, които се метаболизират чрез CYP3A4 (напр. циклоспорин, такролимус, сиролимус)/Ефавиренц	Взаимодействията не са проучени. Може да се очаква намалена експозиция на имуносупресорите (CYP3A4 индукция). Тези имуносупресори не се очаква да повлияят експозицията на ефавиренц.	Може да се наложи корекция на дозата на имуносупресора. Препоръчва се внимателно проследяване на концентрациите на имуносупресора за период не по-малък от 2 седмици (до постигане на стабилни концентрации), когато се започва или прекратява лечение с ефавиренц.
НЕОПОИДНИ АНАЛГЕТИЦИ		
Метамизол/Ефавиренц	Едновременното приложение на ефавиренц с метамизол, който е индуктор на метаболизиращите ензими, включително CYP2B6 и CYP3A4, може да предизвика понижаване на концентрациите на ефавиренц в плазмата с потенциално намаляване на клиничната ефикасност.	Поради това се препоръчва упражняване на повишено внимание, когато метамизол и ефавиренц се прилагат едновременно; клиничният отговор и/или нивата на лекарството трябва да се проследяват съобразно обстоятелствата.
ОПИОИДИ		
Метадон/Ефавиренц (стабилно поддържане, 35-100 mg еднократно дневно /600 mg еднократно дневно)	Метадон: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 до ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 до ↓ 59) (CYP3A4 индукция) При проучване на инфектирани с HIV венозни наркомани, едновременното прилагане на ефавиренц и метадон води до понижени плазмени нива на метадон и прояви на опиятна абстиненция. Дозата метадон е увеличена средно с 22 % за да се облекчат симптомите на отнемане.	Едновременното прилагане с ефавиренц трябва да се избягва поради риска от удължаване на QTc интервала (вж. точка 4.3).

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C _{max} , C _{min} с доверителни интервали, ако са налични ^a (механизъм)	Препоръки за едновременно прилагане с ефавиренц
Бупренорфин/налуксон/Ефавиренц	Бупренорфин: AUC: ↓ 50 % Норбупренорфин: AUC: ↓ 71 % Ефавиренц: Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия	Независимо от намаляването на експозицията на бупренорфин, няма пациенти проявяващи симптоми на отнемане. При едновременно прилагане може да не се наложи корекция на дозата бупренорфин или ефавиренц.

^a 90 % доверителни интервали, ако не е посочено друго.

^b 95 % доверителни интервали.

Други взаимодействия: ефавиренц не се свързва с канабиноидните рецептори. Съобщавани са фалшиво позитивни резултати от уринен канабиноиден тест при някои скрининг тестове при неинфектирани и инфектирани с HIV участници, приемачи ефавиренц. В такива случаи се препоръчва потвърждаващ тест с по-специфичен метод като газова хроматография с масспектрометрия (GC/MS).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Винаги трябва да се използва бариерен метод заедно с други средства за контрацепция (например перорални или друг вид хормонални контрацептиви, вж. точка 4.5). Поради дългия полуживот на ефавиренц се препоръчва използване на адекватни контрацептивни методи 12 седмици след прекратяване на лечението с ефавиренц.

Бременност

Ефавиренц не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на пациента изисква такова лечение. Жени с детероден потенциал трябва да направят тест за бременност, преди да се започне лечение с ефавиренц (вж. точка 5.3).

Има седем ретроспективни съобщения съответно за наблюдавани дефекти на невралната тръба, включително менингомиелоцеле, всичките при майки, изложени на ефавиренц-съдържащи схеми (с изключение на таблетки, съдържащи ефавиренц в комбинация с фиксирани дози) през първия триместър. При прием на таблетка съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил fumarat в комбинация с фиксирани дози, допълнително са съобщени два случая (1 проспективен и 1 ретроспективен), включващи събития свързани с дефекти на невралната тръба. Причинно-следствена връзка на тези събития, с употребата на ефавиренц, не е установена и причината е неизвестна. Тъй като дефектите на невралната тръба се появяват през първите 4 седмици от развитието на плода (период, в който невралните тръби са напълно затворени), този потенциален риск би могъл да засегне жени, изложени на ефавиренц през първия триместър на бременността.

Считано от юли 2013, в Регистъра за бременност на фона на антиретровирусна терапия (АРТ) са получени проспективни съобщения за 904 бременности, с експозиция на ефавиренц-съдържащи схеми в първия триместър, завършили с 766 живи раждания. Съобщено е за дефект на невралната тръба при едно дете, а честотата и типът на другите вродени дефекти са били

подобни на тези, наблюдавани при деца, изложени на не-ефавиренц съдържащи схеми, както и тези при HIV-отрицателни контроли. Честотата на дефектите на невралната тръба в общата популация варира от 0,5-1 случай на 1 000 живи раждания.

Наблюдавани са малформации при фетуси на маймуни, лекувани с ефавиренц (вж. точка 5.3).

Кърмене

Установено е, че ефавиренц се екскретира в кърмата. Няма достатъчно информация за ефектите на ефавиренц при новородени/кърмачета. Рискът за кърмачетата не може да бъде изключен. Кърменето трябва да бъде прекратено по време на лечение с ефавиренц. Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

Фертилитет

Ефектът на ефавиренц върху мъжкия и женския фертилитет при плъхове е оценен при дози, при които се постига системна експозиция към лекарството еквивалентна или по-ниска от тази, постигната при хора, получавали препоръчителната доза ефавиренц. При тези проучвания ефавиренц не нарушава чифтосването или фертилитета на мъжките или женските плъхове (дози до 100 mg/kg/два пъти дневно) и не повлиява спермата или потомствата на лекуваните мъжки плъхове (дози до 200 mg/два пъти дневно). Репродуктивните характеристики на потомството, родено от женски плъхове, на които е даван ефавиренц, не са засегнати.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Възможно е ефавиренц да предизвика замайване, нарушения на концентрацията и/или сънливост. На пациентите трябва да се разясни, че ако получат някое от тези оплаквания, трябва да избягват рискови занимания като шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Ефавиренц е проучен при над 9 000 пациенти. Най-често реакции при една група от 1 008 възрастни пациенти, лекувани с ефавиренц 600 mg дневно в съчетание с ПИ и/или НИОТ по време на контролирани клинични проучвания, най-малко средно-тежко до тежко изразени при не по-малко от 5 % от пациентите, са обриви (11,6 %), замайване (8,5 %), гадене (8,0 %), главоболие (5,7 %) и умора (5,5 %). Най-проявените нежелани лекарствени реакции при приложението на ефавиренц са обривите и неврологичните симптоми. Неврологичните симптоми обикновено се проявяват след началото на лечението и в повечето случаи отшумяват след първите 2-4 седмици. Тежки кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson и еритема мултиформе, психични нежелани реакции, включително тежка депресия, смърт чрез самоубийство и наподобяващо психоза поведение, и припадъци са съобщени при пациенти, лекувани с ефавиренц. Прилагането на ефавиренц с храна може да увеличи експозицията на ефавиренц и да доведе до увеличаване честотата на нежеланите лекарствени реакции (вж. точка 4.4).

Проследеният в дългосрочен план профил на безопасност на лечебните схеми, включващи ефавиренц е оценен в контролирано клинично проучване (006), в което пациентите са приемали ефавиренц + зидовудин + ламивудин (n = 412, средна продължителност 180 седмици), ефавиренц + индинавир (n = 415, средна продължителност 102 седмици), или индинавир + зидовудин + ламивудин (n = 401, средна продължителност 76 седмици). Продължителната употреба на ефавиренц в тези проучвания не е свързана с нови данни касаещи безопасността.

Табличен списък на нежеланите реакции

По-долу са описани нежелани лекарствени реакции с умерена и по-голяма тежест, с най-малко вероятна връзка със схемата на лечение (на база на оценката на изследователя), съобщени при клинични проучвания с ефавиренц, прилаган в препоръчаната доза в рамките на комбинирана терапия (n= 1 008). Освен това, в италик са изброени нежеланите реакции след пускане на пазара, свързани с ефавиренц-съдържащи антиретровирусни схеми на лечение. Честотата е дефинирана на базата на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), или много редки ($< 1/10\ 000$).

Нарушения на имунната система	
нечести	свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	
чести	хипертриглицеридемия*
нечести	хиперхолестеролемия*
Психични нарушения	
чести	патологични сънища, тревожност, депресия, безсъние*
нечести	емоционална лабилност, агресия, състояние на объркваност, еуфорично настроение, халюцинации, мания, параноя, <i>психоза</i> [†] , суицидни опити, суицидна идеация, кататония*
редки	<i>делюзия</i> ^{††} , <i>невроза</i> ^{††} , <i>извършено самоубийство</i> ^{††*}
Нарушения на нервната система	
чести	<i>нарушение на церебеларната координация и равновесието</i> [†] , нарушено внимание (3,6 %), замаяване (8,5 %), главоболие (5,7 %), сънливост (2,0 %)
нечести	възбуда, амнезия, атаксия, нарушена координация, гърчове, абнормно мислене, <i>тремор</i> [†]
Нарушения на очите	
нечести	замъглено виждане
Нарушения на ухото и лабиринта	
нечести	<i>шум в ушите</i> [†] , вертиго
Съдови нарушения	
нечести	<i>зачервяване</i> [†] ,
Стомашно-чревни нарушения	
чести	коремна болка, диария, гадене, повръщане
нечести	панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
чести	повишена аспартат аминотрансфераза (АСАТ)* повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ)* повишена гама-глутамилтрансфераза (ГГТ)*
нечести	остър хепатит
редки	<i>чернодробна недостатъчност</i> ^{††*}
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
много чести	обрив (11,6 %)*
чести	сърбеж
нечести	еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson*

редки	фотоалергичен дерматит [‡]
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
нечести	гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
чести	умора

^{*}, [‡], ^{##} Вижте точка *Описание на избрани нежелани реакции* за повече подробности

Описание на избрани нежелани реакции

Информация относно постмаркетингово наблюдение

[‡] Тези нежелани реакции са установени при постмаркетингово наблюдение, но честотите са определени на базата на данни от 16 клинични изпитвания (n=3 969).

^{##} Тези нежелани реакции са установени при постмаркетингово наблюдение, но не са съобщени като свързани с лекарството събития за пациенти, лекувани с ефавиренц в 16 клинични изпитвания. Категорията за честотата „редки“ е определена въз основа на указанията за Кратката характеристика на продукта (КХП) (ревизия 2, септември 2009) на базата на изчислена горна граница за 95 % доверителен интервал за 0 събития на дадения брой пациенти, лекувани с ефавиренц в тези клинични изпитвания (n=3 969).

Обрив

В клинични проучвания 26% от пациентите, лекувани с ефавиренц 600 mg са получили обрив в сравнение със 17% от лекуваните пациенти в контролните групи. Кожен обривът е бил определен като свързан с лечението с ефавиренц при 18% от лекуваните пациенти. Тежък обрив е наблюдаван при по-малко от 1% от лекуваните с ефавиренц пациенти и 1,7% са прекратили лечението поради обрива. Честотата на еритема мултиформе и синдрома на Stevens-Johnson е приблизително 0,1%.

Обривите са обикновено леки до средно-тежки, макулопапулозни, кожни ерупции, които се появяват в първите две седмици от началото на лечението с ефавиренц. При повечето от пациентите обривът отзвучава с продължаване на лечението в рамките на един месец. Ефавиренц може да се възобнови при пациенти, които са прекъснали лечението поради обрив. При възобновяване на лечението с ефавиренц се препоръчва използване на подходящи антихистамини и/или кортикостероиди.

Опитът с ефавиренц при пациенти, които са прекратили лечението с други антиретровирусни средства от групата на ННИОТ е ограничен. Съобщените честоти на повтарящ се обрив след преминаване от лечение с невирапин към ефавиренц, главно въз основа на ретроспективни кохортни данни от публикувана литература, варира от 13 до 18 %, което е сравнимо с честотата, наблюдавана при пациенти, лекувани с ефавиренц в клинични проучвания (вж. точка 4.4).

Психични симптоми

Сериозни психични нежелани лекарствени реакции са докладвани при пациенти, лекувани с ефавиренц. В контролирани клинични изпитвания честотата на специфичните сериозни психични реакции е:

	Схеми, включващи ефавиренц (n=1 008)	Контролни схеми (n=635)
тежка депресия	1,6%	0,6%
суицидни намерения	0,6%	0,3%
нефатални суицидни опити	0,4%	0%
агресивно поведение	0,4%	0,3%
параноидни реакции	0,4%	0,3%
маниакални реакции	0,1%	0%

Пациентите с анамнеза за психични разстройства са с по-висок риск за тези сериозни психични нежелани лекарствени реакции, с честота варираща от 0,3% за маниакални реакции до 2,0% за тежка депресия и суицидни намерения. Съществуват постмаркетингови съобщения за смърт при самоубийство, делузии, наподобяващо психоза поведение и кататония.

Неврологични симптоми

В контролирани клинични изпитвания често съобщаваните нежелани лекарствени реакции включват, но не се свеждат само до: замаяване, безсъние, сънливост, нарушено внимание и патологични сънища. Умерено до тежко изразени неврологични симптоми се съобщават при 19 % (тежки 2 %) от пациентите в сравнение с 9 % (тежки 1 %) при пациенти, получаващи контролни схеми. В клинични проучвания 2 % от пациентите, лекувани с ефавиренц прекъсват лечението си, поради такива симптоми.

Неврологичните симптоми обикновено се проявяват през първите един или два дни от лечението и в повечето случаи отзвучават след първите 2-4 седмици. При проучване с неинфектирани доброволци медианата на времето на поява на характерния неврологичен симптом е 1 час след приемане на дозата и медианата на продължителността 3 часа.

Неврологични симптоми може да се появяват по-често, когато ефавиренц се приема заедно с храна, което би могло да се дължи на повишените плазмени нива на ефавиренц (вж. точка 5.2). Приемането преди лягане подобрява поносимостта към тези симптоми и се препоръчва през първите седмици от лечението, както и при пациенти, при които тези симптоми продължават (вж. точка 4.2). С намаляването на дозата или разделянето на дневната доза на няколко приема не е демонстрирано осигуряване на предимство.

Анализът на дългосрочните данни показва, че след 24 седмици на лечение, честотата на нововъзникналите неврологични симптоми при пациентите, лекувани с ефавиренц като цяло е сходна, с тази в контролната група.

Чернодробна недостатъчност

Малък брой от постмаркетинговите съобщения за чернодробна недостатъчност, включително случаи при пациенти, без предшестващи чернодробни заболявания или други установими рискови фактори, се характеризират с фулминантно протичане, прогресиращо в някои случаи до трансплантация или смърт.

Синдром на имунно реактивиране

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност по време на започване на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ), може да се развие възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Остеонекроза

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4)

Отклонения в лабораторните изследвания

Чернодробни ензими: повишение на АСАТ и АЛАТ повече от пет пъти над горната референтна граница (ГРГ) е наблюдавано при 3 % от 1 008 пациенти, лекувани с 600 mg ефавиренц (5-8 % след продължително лечение в проучване 006). Подобно повишение е наблюдавано при пациентите, лекувани с контролните схеми на лечение (5 % след продължително лечение). Повишение на ГГТ повече от пет пъти над ГРГ е установено при 4 % от всички лекувани с ефавиренц 600 mg и 1,5-2 % при контролните пациенти (7 % при лекуваните с ефавиренц пациенти и 3 % при контролните пациенти след продължително лечение). Изолирано повишение на ГГТ при лекувани с ефавиренц пациенти може да се дължи на ензимна индукция. В продължителното проучване (006), 1 % от пациентите от всяка терапевтична група са прекъснали поради нарушения, засягащи хепатобилиарната система.

Амилаза: в клинично проучваната група от 1 008 пациенти е наблюдавано безсимптомно повишение на серумните нива на амилазата повече от 1,5 пъти над горната граница на нормата при 10% от пациентите лекувани с ефавиренц и 6% от контролните групи пациенти. Клиничното значение на безсимптомното повишение на серумната амилаза не е известно.

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Нежеланите реакции при деца като цяло показват сходство с тези при възрастни пациенти. Обрив е докладван по-често при деца (59 от 182 (32%) от лекуваните с ефавиренц), като по-често е бил с по-голяма степен на тежест в сравнение с възрастните (много тежък обрив е докладван при 6 от 182 (3,3%) от децата). Може да се обсъди профилактиране с подходящи антихистамини преди започване на лечение с ефавиренц при деца.

Други специални популации

Чернодробни ензими при пациенти ко-инфектирани с хепатит В или С: в дългосрочните данни получени от проучване 006, 137 пациенти, лекувани по схеми, включващи ефавиренц (медиана на продължителност на терапията - 68 седмици) и 84 лекувани по контролна схема (медиана на продължителност - 56 седмици), са били серопозитивни при скрининг за хепатит В (положителни за повърхностен антиген) и/или хепатит С (положителни за хепатит С антитела). Сред коинфектираните пациенти в проучване 006, повишения на AST 5 пъти по-високи от ГГН са настъпили при 13 % от лекуваните с ефавиренц пациенти и при 7 % от контролите, и повишения на ALT 5 пъти по-високи от ГГН са настъпили съответно при 20 % и 7 %. От коинфектираните пациенти 3 % от лекуваните с ефавиренц и 2 % от контролната група, са прекъснали поради чернодробни нарушения (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Някои пациенти са съобщавали по-тежки неврологични прояви след случаен прием на 600 mg ефавиренц два пъти дневно. Един пациент е получил неволеви мускулни спазми.

Лечението при предозиране с ефавиренц трябва да включва общи поддържащи мерки, включително следене на жизнените показатели и клиничното състояние на пациента. За улесняване на елиминирането на неабсорбирания ефавиренц може да се даде активен въглен. Не съществува специфичен антидот при предозиране на ефавиренц. Тъй като ефавиренц се свързва в голяма степен с плазмените протеини, елиминирането на значими количества от него посредством хемодиализа е малко вероятно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системна употреба. Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. АТС код: J05A G03

Механизъм на действие

Ефавиренц е ННИОТ на HIV-1. Ефавиренц е неконкурентен инхибитор на HIV-1 обратната транскриптаза (ОТ) и не потиска значимо HIV-2 ОТ или клетъчните ДНК-полимерази (α , β , γ или δ).

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на ефавиренц върху QTc интервала е оценен в отворено, контролирано с активно вещество и плацебо проучване, с фиксирана еднократна последователност в три периода, тройно кръстосано при 58 здрави участници, носители на CYP2B6 полиморфизъм. Средната стойност на C_{max} на ефавиренц при участници с CYP2B6*6/*6 генотип след приложение на 600 mg дневна доза в продължение на 14 дни е 2,25 пъти над средната стойност на C_{max} , наблюдавана при участници с CYP2B6*1/*1 генотип. Наблюдава се положителна връзка между концентрацията на ефавиренц и удължения QTc интервал. Въз основа на връзката между концентрацията и QTc интервала, средното QTc удължаване и неговата горна граница при 90 % доверителен интервал са 8,7 ms и 11,3 ms при участници със CYP2B6*6/*6 генотип след приложение на 600 mg дневна доза в продължение на 14 дни (вж. точка 4.5).

Противовирусна активност

Необходимата концентрация за потискане на 90 до 95% от дивите щамове или лабораторните и клинични изолати *in vitro*, резистентни на зидовудин, се движи между 0,46 и 6,8 nM за лимфобластоидни клетъчни линии, моноклеарни клетки от периферна кръв и макрофаг/моноцитни култури.

Резистентност

Силата на действие на ефавиренц в клетъчни култури срещу варианти на вируса със субституирани аминокиселини на позиции 48, 108, 179, 181 или 236 в молекулата на обратната транскриптаза или варианти със субституирани аминокиселини на протеазата е сходна с тази срещу дивите щамове. Единичните субституции, довели до най-висока резистентност към ефавиренц в клетъчни култури, съответстват на промяната на левцин с изолевцин на позиция 100 (L100I, 17 до 22 пъти по-резистентен) и лизин с аспарагин на позиция 103 (K103N, 18 до 33 пъти по-резистентен). Повече от стократна загуба на чувствителност е наблюдавана при варианти на HIV, с експресия на K103N, както и на други субституирани аминокиселини в молекулата на обратната транскриптаза.

K103N е най-честата субституция в обратната транскриптаза при вирусни изолати от пациенти със значително възстановяване на вирусния товар по време на клиничните изпитания на ефавиренц заедно с индинавир или зидовудин + ламивудин. Тази мутация е наблюдавана при 90% от пациентите с вирусологичен неуспех, получаващи ефавиренц. Наблюдавана е също субституция на позиции 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 или 225 в молекулата на обратната транскриптаза, макар и по-рядко и често само в съчетание с K103N. Типът на субституцията на аминокиселинни остатъци в молекулата на обратната транскриптаза, свързана с резистентност към ефавиренц, не показва зависимост от другите противовирусни лекарствени продукти, използвани заедно с ефавиренц.

Кръстосана резистентност

Изследването на кръстосаната резистентност на ефавиренц, невирапин и делавирдин в клетъчни култури показва, че субституцията K103N осигурява загуба на чувствителност към трите ННИОТ. Два от три изследвани резистентни към делавирдин клинични изолати показват кръстосана резистентност към ефавиренц и са K103N положителни. Третият изолат, който е със субституция на позиция 236 в молекулата на обратната транскриптаза, не показва кръстосана резистентност с ефавиренц.

Вирусните изолати от моноклеари от периферна кръв на пациенти включени в клиничните проучвания на ефавиренц, при които лечението е неуспешно (възстановяване на вирусния товар), са изследвани за чувствителност към ННИОТ. Тринадесет изолати, описани преди това като резистентни към ефавиренц показват резистентност и към невирапин и делавирдин. При пет от тези резистентни към ННИОТ изолати е установена субституция K103N или заместване на валин с изолевцин на позиция 108 (V108I) в молекулата на обратната транскриптаза. Три от изследваните изолати от пациенти с неуспех на лечението с ефавиренц, са останали чувствителни към ефавиренц в клетъчна култура, а също и чувствителни и към невирапин и делавирдин.

Потенциалът за кръстосана резистентност между ефавиренц и ПИ е нисък поради различните таргетни ензими. Рискът от кръстосана резистентност между ефавиренц и НИОТ е нисък поради различните места на свързване върху прицелния ензим и различния механизъм на действие.

Клинична ефикасност

Ефавиренц не е проучван прецизно при пациенти с напреднало HIV заболяване, по-конкретно при пациенти с CD4 брой < 50 клетки/ mm^3 , или след терапевтичен режим, включващ ПИ или ННИОТ. Клиничния опит от контролираните проучвания на комбинации, включващи диданозин или залцитабин, е ограничен.

Две контролирани клинични проучвания (006 и ACTG 364) с продължителност приблизително една година с ефавиренц в комбинация с НИОТ и/или ПИ показват редукция на вирусния товар под прага на чувствителност на тестовете и повишение на CD4 лимфоцитите при нелекувани с антиретровирусна терапия и лекувани с НИОТ пациенти, инфектирани с HIV. Проучването 020 показва подобна активност при лекуваните с НИОТ пациенти за период от 24 седмици. При тези проучвания ефавиренц е прилаган в доза 600 mg веднъж дневно; дозата индинавир е била 1 000 mg на всеки 8 часа, когато е използван в комбинация с ефавиренц, и 800 mg на 8 часа, когато е даван без ефавиренц. Дозата нелфинавир е по 750 mg три пъти дневно. При всички изследвания са използвани НИОТ в стандартни дози на 12 часа.

Проучване 006, рандомизирано, отворено клинично проучване, сравнява ефавиренц + зидовудин + ламивудин или ефавиренц + индинавир с индинавир + зидовудин + ламивудин при 1 266 пациенти, за които изискване още в началото на проучването е да не са приемали ефавиренц, ламивудин, ННИОТ и ПИ. Средния начален брой на CD4 клетките е 341 клетки/ mm^3 и средното начално ниво на HIV-RNA е 60 250 копия/ml. Резултатите за

ефикасността от клиничното проучване 006 на базата на 614 пациенти, които са включени за най-малко 48 седмици, са показани в Таблица 3. При анализа на степента на отговор (незавършили се равнява на недостатъчен отговор [NC=F]), пациентите, които приключват с участието си в проучването по някаква причина рано или при които липсва измерване на HIV-RNA, което да е предшествано, или последвано от измерване на стойности над границата за количествена оценка, се приема, че имат HIV-RNA над 50 или над 400 копия/ml по време на пропуснатите времеви точки.

Таблица 2: Резултати за ефикасност от проучване 006

		Честота на респонденти (отговорили)(NC= F ^a) Плазмена HIV RNA		Средна промяна спрямо изходния брой CD4 клетки клетки/mm ³ (S.E.M. ^c)
		< 400 копия/ml (95% C.I. ^b)	< 50 копия/ml (95% C.I. ^b)	
Схеми на лечение ^d	n	48 седмици	48 седмици	48 седмици
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, незавършил = неуспешно лечение.

^b C.I., доверителен интервал.

^c S.E.M., стандартна грешка на средната стойност.

^d EFV, ефавиренц; ZDV, зидовудин; 3TC, ламивудин; IDV, индинавир.

Дългосрочните резултати на 168 седмица при клиничното проучване 006 (160 пациента са завършили проучването при лечение с EFV + IDV, 196 пациента с EFV + ZDV + 3TC и 127 съответно с IDV + ZDV + 3TC), показват стабилност на отговора от гледна точка на съотношенията на пациенти с HIV RNA < 400 копия/ml, HIV RNA < 50 копия/ml и от гледна точка на средната промяна от първоначалния брой на CD4 клетките.

Резултатите за ефективност от проучванията ACTG 364 и 020 са посочени в Таблица 3. Проучването ACTG 364 обхваща 196 пациента, които са лекувани с НИОТ, но не с ПИ или ННИОТ. Проучването 020 обхваща 327 пациента, които са лекувани с НИОТ, но не с ПИ или с ННИОТ. На лекуваните е позволено да променят режима на НИОТ на пациентите си при включването в изследването. Нивата на отговор са най-високи при пациентите с промяна в НИОТ.

Таблица 3: Резултати за ефикасност от проучвания АСТГ 364 и 020

Проучване номер/ Схеми на лечение ^b	n	%	Честота на респонденти (отговорили)(NC= F ^a) Плазмена HIV RNA			Средна промяна спрямо изходния брой CD4 клетки	
			(95% C.I. ^c)	%	(95% C.I.)	клетки/ mm ³	(S.E.M. ^d)
Проучване АСТГ 364			< 500 копия/ml		< 50 копия/ml		
48 седмици							
EFV + NFV + НИОТs	65	70	(59,82)	---	---	107	(17,9)
EFV + НИОТs	65	58	(46,70)	---	---	114	(21,0)
NFV + НИОТs	66	30	(19,42)	---	---	94	(13,6)
Проучване 020			< 400 копия/ml		< 50 копия/ml		
24 седмици							
EFV + IDV + НИОТs	157	60	(52,68)	49	(41,58)	104	(9,1)
IDV + НИОТs	170	51	(43,59)	38	(30,45)	77	(9,9)

^a NC = F, незавършили = неуспешно лечение.

^b EFV, ефавиренц; ZDV, зидовудин; 3TC, ламивудин; IDV, индинавир; НИОТ, нуклеозиди инхибитори на обратна транскриптаза; NFV, нелфинавир.

^c C.I., доверителен интервал за частта от пациентите в отговора.

^d S.E.M., стандартна грешка за средната стойност.

---, не е извършено.

Педиатрична популация

Проучване AI266922 е отворено проучване за оценка на фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и антивирусната активност на SUSTIVA в комбинация с диданозин и емтрицитабин при нелекувани досега с антиретровирусни средства педиатрични пациенти, както и вече лекувани с такива. Тридесет и седем пациенти на възраст от 3 месеца до 6 години (медиана 0,7 години) са лекувани със SUSTIVA. На изходното ниво, средната плазмена HIV-1 РНК е 5,88 log₁₀ копия/ml, средният брой CD4+ клетки е 1 144 клетки/mm³, а средният процент на CD4+ е 25%. Средната продължителност на проучваната терапия е 132 седмици; 27% от пациентите са преустановили лечението преди седмица 48. Въз основа на ИТТ-анализ, общото процентно съотношение на пациентите с HIV РНК < 400 копия/ml и < 50 копия/ml на седмица 48 е съответно 57% (21/37) и 46% (17/37). Средното увеличение спрямо изходното ниво в броя на CD4+ на седмица 48 е 215 клетки/mm³, а средното увеличение в процента на CD4+ е 6%.

Проучване PACTG 1021 е отворено проучване за оценка на фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и антивирусната активност на SUSTIVA в комбинация с диданозин и емтрицитабин при непровеждали антиретровирусна терапия педиатрични пациенти. Четиридесет и трима пациенти на възраст от 3 месеца до 21 години (медиана 9,6 години) са приемали дози SUSTIVA. На изходното ниво, средната плазмена HIV-1 РНК е 4,8 log₁₀ копия/ml, средният брой CD4+ клетки е 367 клетки/mm³, а средният процент на CD4+ е 18%. Средната продължителност на проучваната терапия е 181 седмици; 16% от пациентите са преустановили лечението преди седмица 48. Въз основа на ИТТ-анализ, общото процентно съотношение на пациенти с HIV РНК < 400 копия/ml и < 50 копия/ml на седмица 48 е съответно 77% (33/43) и 70% (30/43). Средното увеличение спрямо изходното ниво в броя на CD4+ след 48-седмично лечение е 238 клетки/mm³, а средното увеличение в процента на CD4+ е 13%.

Проучване PACTG 382 е отворено проучване за оценка на фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и антивирусната активност на SUSTIVA в комбинация с нелфинавир и НИОТ при непровеждали лечение с антиретровирусни средства и провеждали лечение с НИОТ педиатрични пациенти. Сто и двама пациенти на възраст от 3 месеца до 16 години (медиана 5,7 години) са лекувани със SUSTIVA. Осемдесет и седем процента от пациентите са получавали антиретровирусна терапия в миналото. На изходното ниво, средната плазмена HIV-

1 РНК е $4,57 \log_{10}$ копия/ml, средният брой CD4+ клетки е 755 клетки/mm^3 , а средният процент на CD4+ е 30%. Средната продължителност на проучваната терапия е 118 седмици; 25% от пациентите са преустановили лечението преди седмица 48. Въз основа на ITT-анализ, общото процентно съотношение на пациентите с HIV РНК < 400 копия/ml и < 50 копия/ml на седмица 48 е съответно 57% (58/102) и 43% (44/102). Средното увеличение спрямо изходното ниво в броя на CD4+ след 48-седмично лечение е 128 клетки/mm^3 , а средното увеличение в процента на CD4+ е 5%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При неинфектирани доброволци пикови плазмени нива от 1,6 - 9,1 μM се постигат 5 часа след еднократна перорална доза от 100 до 1 600 mg. Пиковата плазмена концентрация и площта под кривата нарастват доза-зависимо при дози до 1 600 mg. Нарастването е непропорционално, което показва по-ниска абсорбция при по-високи дози. Времето за постигане на максимална плазмена концентрация (3 - 5 часа) не се променя след многократен прием и стационарните плазмени нива се постигат след 6 – 7 дни.

При инфектирани с HIV лица при стационарно състояние средната C_{max} , средната C_{min} , средната AUC показват линейна зависимост при дневни дози 200, 400 и 600 mg. При 35 пациенти, лекувани с ефавиренц 600 mg еднократно дневно, C_{max} в стационарно състояние е $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (29 %) [средно±стандартно отклонение (% C.V.)], C_{min} в стационарно състояние е $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ (57 %), а площта под кривата AUC е $184 \pm 73 \mu\text{M.h}$ (40 %).

Ефект на храната

Бионаличността на еднократна доза ефавиренц твърди капсули от 600 mg при неинфектирани доброволци нараства съответно с 22 % и 17 %, при прием на богата на мазнини храна или храна с нормално съдържание на мазнини, сравнено с бионаличността на доза 600 mg, дадена на гладно (вж. точка 4.4).

Разпределение

Ефавиренц се свързва във висока степен с плазмените протеини (приблизително 99,5 - 99,75 %), най-значимо с албумина. При заразени с HIV-1 пациенти (n = 9), лекувани с ефавиренц 200 до 600 mg веднъж дневно в продължение поне на един месец, концентрацията в ликвора се е движила между 0,26 и 1,19 % (средно 0,69 %) от съответната плазмена концентрация. Това е приблизително три пъти повече от несвързаната с белтък (свободна) фракция на ефавиренц в плазмата.

Биотрансформация

Проучвания при хора и *in vitro* изследвания с микрозоми от човешки хепатоцити сочат, че ефавиренц се метаболизира основно по пътя на системата цитохром P450 до хидроксилирани производни с последващо глюкурониране. Тези метаболити са на практика неактивни срещу HIV-1. Проучванията *in vitro* показват, че основните изоензими, ангажирани в обмяната на ефавиренц, са CYP3A4 и CYP2B6 и че той инхибира P450 изоензими 2C9, 2C19 и 3A4. При *in vitro* изследванията ефавиренц не инхибира CYP2E1, а инхибира CYP2D6 и CYP1A2 само при концентрации значително по-високи от тези при клинична употреба.

Експозицията на ефавиренц в плазмата може да се увеличи при пациенти с хомозиготен G516T генетичен вариант на изоензима CYP2B6. Клиничните последици на такава асоциация не са известни; обаче, не може да бъде изключена възможността за увеличена честота и тежест на свързаните с ефавиренц нежеланисъбития.

Установено е, че ефавиренц е индуктор на CYP3A4 и CYP2B6 като по този начин индуцира и собствения си метаболизъм, което може да бъде от клинично значение при някои пациенти. Десетдневното приложение на 200-400 mg дневно при неинфектирани доброволци е довело до кумулиране по-ниско от очакваното (с 22 – 42 % по-ниско) и до по-кратък терминален плазмен полуживот в сравнение с прилагане на еднократна доза (вж. по-долу). Установено е също, че ефавиренц индуцира UGT1A1. Експозициите на ралтегравир (UGT1A1 субстрат) са намалени в присъствието на ефавиренц (вж. точка 4.5, таблица 2).

Независимо че *in vitro* данните предполагат, че ефавиренц инхибира CYP2C9 и CYP2C19, има противоречиви съобщения, както за повишени, така и за понижени експозиции на субстратите на тези ензими, когато са прилагани едновременно с ефавиренц *in vivo*. Сумарният ефект от едновременното прилагане не е ясен.

Елиминиране

Ефавиренц има сравнително по-дълъг терминален плазмен полуживот от най-малко 52 часа след еднократна доза и 40 – 55 часа след многократни дози. Приблизително 14 – 34 % от маркираната с радионуклид доза се излъчва с урината като по-малко от 1 % от общата доза се открива в урината като непроменен ефавиренц.

Чернодробно увреждане

В проучване с еднократна доза, полуживотът се е удвоил при единствения пациент с тежко чернодробно увреждане (Клас С по Child-Pugh), което показва възможност за много по-голяма степен на акумулация. Проучване с многократна доза показва, че няма значим ефект върху фармакокинетиката на ефавиренц при пациенти с леко чернодробно увреждане (Клас А по Child-Pugh) в сравнение с контроли. Няма достатъчно данни, за да се определи дали средно-тежкото или тежко чернодробно увреждане (Клас В или С по Child-Pugh) повлиява фармакокинетиката на ефавиренц.

Пол, раса, старческа възраст

Макар че има ограничени данни, които предполагат, че жени, както и пациентите от Азия и Тихоокеанските острови, вероятно са изложени в по-висока степен на ефавиренц, но не са показали по-малка поносимост спрямо ефавиренц. Фармакокинетични проучвания при пациенти в старческа възраст не са правени.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните параметри на ефавиренц в стационарно състояние при педиатрични пациенти са прогнозирани въз основа на фармакокинетичен популационен модел и са обобщени в Таблица 4 по граници на телесното тегло, отговарящо на препоръчителните дози.

Таблица 4: Прогнозна фармакокинетика на ефавиренц в стационарно състояние (капсули/изсипано съдържание на отворени капсули) при инфектирани с HIV педиатрични пациенти

Телесно тегло	Доза	Средна AUC ₍₀₋₂₄₎ μM·h	Средна C _{max} μg/ml	Средна C _{min} 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

5.3 Предклинични данни за безопасност

При стандартните тестове за генотоксичност ефавиренц не е показал мутагенни или кластогенни свойства.

Ефавиренц предизвиква фетална резорбция при плъхове. Малформации са наблюдавани при 3 от 20 фетуса/новородени на лекувани с ефавиренц маймуни циномоглус, като даваната доза ефавиренц е довела до плазмено ниво, сходно с това при хора. При един от фетусите е наблюдавана аненцефалия и едностранна анофтальмия с вторично уголемяване на езика, при друг - микрофтальмия, при трети - цепка на небцето. При фетусите на плъхове и зайци, третирани с ефавиренц, не са наблюдавани малформации.

Билиарна хиперплазия е наблюдавана при маймуни циномоглус, третирани с дози ефавиренц в продължение на ≥ 1 година, осигуряващи средна площ под кривата около 2 пъти по-висока от тази при хора, лекувани с препоръчваната доза. Билиарната хиперплазия е регресирала след края на приема на лекарствения продукт. Билиарна фиброза е наблюдавана при плъхове. Епизодични конвулсии са наблюдавани при някои маймуни, при които в продължение на ≥ 1 година е прилаган ефавиренц в дози, осигуряващи плазмени АUC стойности 4 до 13 пъти по-високи от тези при хора, лекувани с препоръчваната доза (вж. точки 4.4 и 4.8).

Проучвания за карциногенност са показали увеличена честота на чернодробни и белодробни тумори при женски мишки, но не и при мъжки мишки. Не са известни механизмите за образуване на туморите, както и потенциалната им значимост при хора.

Проучванията за карциногенност при мъжки мишки, мъжки и женски плъхове са били отрицателни. Докато карциногенният потенциал при хора е неизвестен, тези данни предполагат, че клиничната полза от ефавиренц надхвърля потенциалния риск от карциногенност при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Кроскармелоза натрий

Микрокристална целулоза

Натриев лаурилсулфат

Хидроксипропилцелулоза

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

Покриващ филм

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 400

Жълт железен оксид (E172)

Карнаубски восък

Мастилото за печат:

Хипромелоза (E464)

Пропилен гликол,

Яркочервена карминова киселина (E120)

Индиго кармин (E132)

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

HDPE бутилки с обезопасена за деца капачка. Всяка опаковка съдържа 1 бутилка с 30 филмирани таблетки. Опаковки от 30 x 1 или групови опаковки от 90 (3 опаковки от 30 x 1) филмирани таблетки в алуминий/PVC перфорирани еднодозови блистери. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/110/008 - бутилка
EU/1/99/110/009 - блистер
EU/1/99/110/010 - блистер

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 май 1999.
Дата на последно подновяване: 23 април 2014.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(И) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя отговорен за освобождаване на партидите в ЕИО

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

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

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

Печатната листовка за пациента на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ОПАКОВКА ЗА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SUSTIVA 50 mg твърди капсули
ефавиренц

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка твърда капсула съдържа: ефавиренц 50 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа: лактоза монохидрат.
Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/110/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

SUSTIVA 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Вторична картонена опаковка: Двумерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Вторична картонена опаковка:

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ОПАКОВКА ЗА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SUSTIVA 100 mg твърди капсули
ефавиренц

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А)

Всяка твърда капсула съдържа: ефавиренц 100 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа: лактоза монохидрат.
Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/110/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

SUSTIVA 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Вторична картонена опаковка: Двумерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Вторична картонена опаковка:

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ОПАКОВКА ЗА БУТИЛКА
ТЕКСТ НА ВТОРИЧНАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SUSTIVA 200 mg твърди капсули
ефавиренц

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А)

Всяка твърда капсула съдържа: ефавиренц 200 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа: лактоза монохидрат.
Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

90 твърди капсули: бутилка
42 x 1 твърди капсули: блистер

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/110/003 - бутилка
EU/1/99/110/004 - блистер

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

SUSTIVA 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Вторична картонена опаковка: Двумерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Вторична картонена опаковка:

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ НА БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SUSTIVA 200 mg твърди капсули
ефавиренц

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ОПАКОВКА ЗА БУТИЛКА
ТЕКСТ НА ВТОРИЧНАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SUSTIVA 600 mg филмирани таблетки
ефавиренц

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа: ефавиренц 600 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа: лактоза монохидрат. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Бутилка:
30 филмирани таблетки

Блистер:
30 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Бутилка:
EU/1/99/110/008

Блистер:
EU/1/99/110/009

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

SUSTIVA 600 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Вторична картонена опаковка: Двумерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Вторична картонена опаковка:
PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ НА ВТОРИЧНАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА С БЛИСТЕРИ (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE-BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SUSTIVA 600 mg филмирани таблетки
ефавиренц

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа: ефавиренц 600 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа: лактоза монохидрат. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 90 (3 опаковки от 30 x 1) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/110/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

SUSTIVA 600 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Вторична картонена опаковка: Двумерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Вторична картонена опаковка:
PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ОПАКОВКА

**ТЕКСТ НА МЕЖДИННАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕРИТЕ,
КОМПОНЕНТ НА МНОГОДОЗОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)
30 x 1 ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SUSTIVA 600 mg филмирани таблетки
ефавиренц

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа: ефавиренц 600 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Тя съдържа: лактоза монохидрат. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 x 1 филмирани таблетки
Компонент на многодозова опаковка. Да не се продава поотделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/110/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

SUSTIVA 600 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Вторична картонена опаковка: Двумерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Вторична картонена опаковка:

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ НА БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SUSTIVA 600 mg филмирани таблетки
ефавиренц

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

SUSTIVA 50 mg твърди капсули ефавиренц (efavirenz)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява SUSTIVA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете SUSTIVA
3. Как да приемате SUSTIVA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате SUSTIVA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява SUSTIVA и за какво се използва

SUSTIVA, който съдържа ефавиренц като активно вещество, е представител на група антиретровирусни лекарства, наречени нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ). Той представлява **антиретровирусно лекарство, което повлиява инфекцията с човешки имунодефицитен вирус (HIV-1)** посредством намаляване на количеството на вируса в кръвта. Използва се при възрастни, юноши и деца на възраст 3 месеца и по-големи, и с телесно тегло най-малко 3,5 kg.

Вашият лекар Ви е предписал SUSTIVA, тъй като имате HIV инфекция. В съчетание с други антиретровирусни лекарства SUSTIVA намалява нивото на HIV в кръвта. Това ще подсили имунната Ви система и ще намали риска от развитие на заболявания, свързани с HIV инфекция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете SUSTIVA

Не приемайте SUSTIVA

- **ако сте алергични** към ефавиренц или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Потърсете Вашия лекар или фармацевт за съвет.
- **ако имате тежко чернодробно заболяване**
- **ако имате проблеми със сърцето**, като промяна в сърдечния ритъм или сърдечната честота, забавен сърдечен ритъм или тежко сърдечно заболяване.
- **ако някой от членовете на Вашето семейство** (родители, баби и дядовци, братя или сестри) внезапно е починал от сърдечен проблем или е бил роден със сърдечни проблеми.
- **ако Вашият лекар Ви е казвал**, че имате високи или ниски стойности на електролити в кръвта, като калий или магнезий.

- **ако в момента приемате някое от** следните лекарства (вижте също “Други лекарства и Sustiva”):
 - **астемизол или терфенадин** (използвани за лечение на алергични симптоми)
 - **бепридил** (използван за лечение на сърдечно заболяване)
 - **цизаприд** (използван за лечение на киселини)
 - **ерготаминови алкалоиди** (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин или метилергоновин) (използвани за лечение на мигрена и клъстърно главоболие)
 - **мидазолам или триазолам** (използвани за по-добър сън)
 - **пимозид, имипрамин, амитриптилин или кломипрамин** (използван за лечение на определени психични заболявания)
 - **елбасвир или гразопревир** (използвани за лечение на хепатит С)
 - **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*) (билка използвана при депресия и тревожност)
 - **флекаинид, метопролол** (използвани за лечение на неравномерен сърдечен ритъм)
 - **определени антибиотици** (макролиди, флуороквинолони, имидазол)
 - **триазолови противогъбични средства**
 - **някои антималярийни средства**
 - **метадон** (използван за лечение на опиатна зависимост)

Ако приемате някое от тези лекарства, незабавно информирайте Вашия лекар.

Приемането на тези лекарства едновременно със SUSTIVA може да създаде възможност за сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции или да преустанови нормалното действие на SUSTIVA.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете SUSTIVA

- **SUSTIVA трябва да се приема с други лекарства, които действат срещу HIV вируса.** Ако SUSTIVA е започнат, поради това, че досегашното лечение не е довело до предпазване от вирусното размножаване, трябва да бъде започнато по същото време и друго лекарство, неприемно до момента.
- Това лекарство не може да излекува HIV инфекцията и Вие може да продължите да развивате инфекции или други заболявания, свързани с HIV.
- Вие трябва да бъдете под наблюдение от Вашия лекар, докато взимате SUSTIVA.
- **Моля, кажете на Вашия лекар:**
 - **ако сте имали предшестващо психично заболяване**, включително депресия или наркотична или алкохолна зависимост. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако се чувствате депресирани, имате мисли за самоубийство или странни мисли (вижте точка 4. *Възможни нежелани реакции*).
 - **ако сте имали предходни гърчове** или ако сте провеждали противогърчово лечение с лекарства като карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин. Ако приемате или сте приемали някое от тези лекарства, може да се наложи Вашият лекар да провери нивото на тези лекарства в кръвта, за да се увери, че то не се повлиява, докато приемате SUSTIVA. Вашият лекар може да Ви даде друго противогърчово лекарство.
 - **ако сте имали предшестващо чернодробно заболяване, включително активен хроничен хепатит.** При пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинация от антиретровирусни средства, съществува повишен риск от развитие на тежки и потенциално животозастрашаващи чернодробни проблеми. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да провери как функционира черния

Ви дроб или може да смени лекарството Ви с друго. **Ако имате тежко чернодробно заболяване, не приемайте SUSTIVA** (вижте точка 2. *Не приемайте SUSTIVA*).

- **ако имате сърдечно нарушение, като необичаен електрически сигнал, наречен удължаване на QT интервала**
- **След като започнете да приемате SUSTIVA, внимавайте за:**
 - **признаци на замайване, затруднения със съня, сънливост, затруднена концентрация или ярки сънища.** Тези нежелани реакции могат да се проявят през първите 1 или 2 дни от лечението и обикновено отминават след първите 2 до 4 седмици.
 - **каквито и да било признаци на кожен обрив.** Ако забележите някакви признаци на тежък обрив с мехури или висока температура, преустановете приемането на SUSTIVA и незабавно уведомете Вашия лекар. Ако сте имали обрив при лечение с друг ННИОТ, може да сте с по-висок риск за получаване на обрив при лечение със SUSTIVA.
 - **каквито и да било признаци на възпаление или инфекция.** При някои пациенти с напреднала HIV инфекция (СПИН) и анамнеза за опортюнистична инфекция, признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции могат да възникнат скоро след като анти-HIV терапията е започнала. Предполага се, че тези симптоми се дължат на засилен имунен отговор, което дава възможност на организма да се бори срещу съществуващи инфекции без изразена симптоматика. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция, моля веднага информирайте Вашия лекар. В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на HIV инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.
 - **проблеми с костите.** При някои от пациентите, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

Деца и юноши

SUSTIVA не се препоръчва при деца на възраст под 3 месеца или с телесно тегло под 3,5 kg, тъй като той не е адекватно проучван при тези пациенти.

Други лекарства и SUSTIVA

Не трябва да приемате SUSTIVA с определени лекарства. Те са изброени в Не приемайте SUSTIVA, в началото на точка 2. Те включват някои често употребявани лекарства и една билка (жълт кантарион), които могат да предизвикат значителни взаимодействия.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

SUSTIVA може да взаимодейства с други лекарства, включително растителни препарати като екстракти от Гинко билоба. В резултат, количествата SUSTIVA или други лекарства в кръвта Ви могат да бъдат чувствително повлияни. Това може да попречи на правилното действие на лекарството или да влоши нежеланите реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да промени дозата или да провери нивата в кръвта. **Важно е да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:**

- **Други лекарства, използвани при HIV инфекция:**
 - протеазни инхибитори: дарунавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, атазанавир подсилен с ритонавир, саквинавир или фозампренавир/саквинавир. Вашият лекар може да реши да Ви даде друго лекарство или да промени дозата на протеазните инхибитори.
 - мававирок
 - комбинирана таблетка, което съдържа ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир не трябва да се приема със SUSTIVA, освен ако Вашият лекар не Ви е препоръчал, тъй като последният съдържа ефавиренц, което е активното вещество в SUSTIVA.
- **Лекарства, използвани за лечение на инфекция с хепатит С вирус:** боцепревир, телапревир, елбасвир/гразопревир, симепревир, софосбувир/велпатасвир, софосбувир/велпатасвир/воксилапревир, глекапревир/пибрентасвир.
- **Лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции, включително туберкулоза и СПИН-свързан микобактериум авиум комплекс:** кларитромицин, рифабутин, рифампицин. Вашият лекар може да прецени дали да промени дозата или да Ви даде алтернативен антибиотик. Освен това Вашият лекар може да Ви предпише по-висока доза SUSTIVA.
- **Лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (противогъбични):**
 - вориконазол. SUSTIVA може да понижи количеството на вориконазол в кръвта, а вориконазол може да повиши количеството на SUSTIVA в кръвта Ви. Ако вземате тези две лекарства едновременно, дозата вориконазол трябва да бъде повишена, а дозата ефавиренц да бъде намалена. Първо трябва да се консултирате с Вашия лекар.
 - итраконазол. SUSTIVA може да намали количеството на итраконазол в кръвта Ви.
 - позаконазол. SUSTIVA може да намали количеството на позаконазол в кръвта Ви.
- **Лекарства, използвани за лечение на паразитни инфекции:**
 - празиквантел. SUSTIVA може да понижи количеството на празиквантел в кръвта Ви. Ако приемате тези две лекарства едновременно, Вашият лекар може да препоръча увеличаване на дозата празиквантел, ако е необходимо.
- **Лекарства, използвани за лечение на малария:**
 - артемтер/лумефантрин: SUSTIVA може да намали количеството на артемтер/лумефантрин в кръвта Ви.
 - атоваквон/прогванил: SUSTIVA може да намали количеството на атоваквон/прогванил в кръвта Ви.
- **Лекарства, използвани за лечение на гърчове/пристъпи (антиконвулсанти):** карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал. SUSTIVA може да намали или увеличи количеството на антиконвулсантите в кръвта Ви. Карбамазепин може да стане причина за възможно по-слаб ефект на SUSTIVA. Вашият лекар може да прецени необходимостта да Ви даде друг антиконвулсант.

- **Лекарства, използвани за понижаване нивото на мастите в кръвта (наречени още статини):** аторвастатин, правастатин, симвастатин. SUSTIVA може да намали количеството на статините в кръвта Ви. Вашият лекар ще провери нивото на холестерола Ви и ще прецени дали се налага промяна на дозата на статина.
- **Метадон** (лекарство, използвано за лечение на опиатна зависимост): Вашият лекар може да препоръча алтернативно лечение.
- **Метамизол**, лекарство, използвано за лечение на болка и висока температура.
- **Сертралин** (лекарство, използвано за лечение на депресия): Вашият лекар може да реши да промени Вашата доза сертралин.
- **Бупропион** (лекарство, използвано за лечение на депресия или което Ви помага да спрете да пушите): може да се наложи Вашият лекар да промени Вашата доза бупропион.
- **Дилтиазем или подобни лекарства (наречени блокери на калциевите канали, които са лекарства, обикновено използвани за високо кръвно налягане или сърдечни проблеми):** когато започнете да приемате SUSTIVA, може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на блокера на калциевите канали.
- **Имуносупресанти като циклоспорин, сиролимус или такролимус** (лекарства използвани за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган): когато започнете или спрете да приемате SUSTIVA Вашият лекар ще наблюдава стриктно Вашите плазмени нива на имуносупресанта и може да се наложи да коригира дозата.
- **Хормонални контрацептиви, като например хапчета против забременяване и инжекционни контрацептиви (например Депо-Провера) или имплантирани контрацептиви (например Импланон):** трябва също да използвате и надеждни бариерни методи за контрацепция (вижте Бременност, кърмене и фертилитет). SUSTIVA може да намали действието на хормоналните контрацептиви. При жени, приемащи SUSTIVA, е настъпвала бременност докато са използвали имплантиран контрацептив, въпреки че не е установено, че лечението със SUSTIVA е причина за неуспешната контрацепция.
- **Варфарин или аценокумарол** (лекарства, използвани за намаляване на способността на кръвта да се съсирва): може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на варфарин или аценокумарол.
- Екстракти от Гинко билоба (растителен препарат)
- **Лекарства, които влияят на сърдечния ритъм:**
 - **Лекарства, използвани за лечение на проблеми на сърдечния ритъм:** като флекаинид или метопролол.
 - **Лекарства, използвани за лечение на депресия,** като имипрамин, амитриптилин или кломипрамин.
 - **Антибиотици,** включващи следните видове: макролиди, флуороквинолони или имидазоли.

SUSTIVA с храна и напитки

Приемът на SUSTIVA на празен стомах може да намали нежеланите лекарствени реакции. Сокът от грейпфрут трябва да се избягва при прием на SUSTIVA.

Бременност и кърмене

Жените не трябва да забременяват при провеждане на лечение със SUSTIVA и 12 седмици след това. Вашият лекар може да поиска да направи изследване за бременност, за да е сигурен, че не сте бременна преди да започнете лечение със SUSTIVA.

Ако има възможност да забременеете докато получавате SUSTIVA, трябва да използвате надежден бариерен контрацептивен метод (например, презерватив) с други контрацептивни методи включително перорален (хапче) или други хормонални контрацептиви (например имплантати, инжекция). Ефавиренц може да остане в кръвта известно време след спиране на лечението. Поради това трябва да продължите да използвате контрацептивни мерки, като описаните по-горе, 12 седмици след като спрете лечението със SUSTIVA.

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или имате намерение да забременеете. Ако сте бременна може да приемате SUSTIVA само в случай, че решите заедно с Вашия лекар, че лечението е абсолютно необходимо. Обърнете се за съвет към Вашия лекар или фармацевт преди да приемате което и да е лекарство.

Сериозни вродени дефекти на плода са наблюдавани при неродени животни и при бебета на жени, лекувани по време на бременността с ефавиренц или с комбинирано лекарство, съдържащо ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир. Ако сте приемали SUSTIVA или комбинирана таблетка, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир по време на бременността, Вашият лекар може да иска да се направят редовни изследвания на кръвта и други диагностични изследвания за наблюдение развитието на Вашето дете.

Не трябва да кърмите Вашето бебе, ако приемате SUSTIVA.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

SUSTIVA съдържа ефавиренц и може да причини замайване, нарушена концентрация и сънливост.

Ако имате подобни оплаквания, трябва да избягвате да шофирате или работите с машини.

SUSTIVA съдържа лактоза в дневната доза от 600 mg.

Ако Вашият лекар Ви е уведомил, че имате непоносимост към някои захари, преди да вземате този продукт уведомете Вашия лекар.

3. Как да приемате SUSTIVA

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Препоръчва се капсулата да се поглъща цяла с вода. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще Ви даде инструкции за точното дозиране.

- Дозата за възрастни е 600 mg еднократно дневно.
- Може да се наложи дозата на SUSTIVA да бъде увеличена или намалена, ако освен него приемате и определени лекарства (вижте Други лекарства и SUSTIVA).
- SUSTIVA е за перорално приложение. Препоръчва се SUSTIVA да се приема на празен стомах, за предпочитане преди лягане. Това може да направи някои нежелани реакции (например замайване, сънливост) по-малко неприятни. "На празен стомах" обикновено означава 1 час преди или два часа след хранене.
- Препоръчва се капсулата да се поглъща цяла с вода.

- SUSTIVA трябва да се взима всеки ден.
- SUSTIVA не трябва да се използва никога самостоятелно при лечението на HIV. SUSTIVA трябва винаги да се използва в съчетание с други лекарства против HIV.

Употреба при деца и юноши

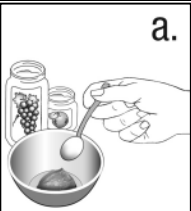
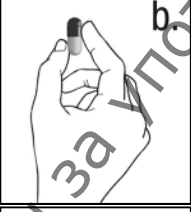
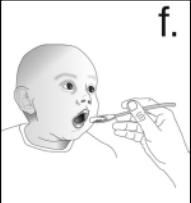
- SUSTIVA 50 mg твърди капсули може да се приема от деца и юноши на възраст 3 месеца и по-големи, и с телесно тегло най-малко 3,5 kg, които могат да преглъщат капсулите. Отварянето на капсулата и приемането на съдържанието с малко количество храна може да се прави при деца, които не могат да преглътнат твърдата капсула.
- Дозата при деца и юноши се изчислява според телесното тегло и се взима веднъж дневно както следва:

Телесно тегло (kg)	Доза SUSTIVA (mg)	Брой капсули или таблетки, които трябва да се прилагат и количество на активното вещество в дозова единица
3,5 до < 5	100	една капсула от 100 mg
5 до < 7,5	150	една капсула от 100 mg + една капсула от 50 mg
7,5 до < 15	200	една капсула от 200 mg
15 до < 20	250	една капсула от 200 mg + една капсула от 50 mg
20 до < 25	300	три капсули от 100 mg
25 до < 32,5	350	три капсули от 100 mg + една капсула от 50 mg
32,5 до < 40	400	две капсули от 200 mg
≥ 40	600	една таблетка от 600 mg ИЛИ три капсули от 200 mg

При деца, които не могат да погълнат капсулите, лекарят може да препоръча отваряне на твърдата капсула и смесване на съдържанието ѝ с малко количество (1 – 2 чаени лъжички) храна (например кисело мляко). Капсулите трябва да бъдат отваряни внимателно, за да се избегне разсипването и разпиляването на съдържанието във въздуха. Дръжте капсулата с капачката нагоре и отделете капачката от тялото на капсулата. За смесването използвайте малък съд. Дайте сместа на детето възможно най-бързо и не по-късно от 30 минути след смесването. Уверете се, че детето е изяло цялото количество от сместа на храна със съдържанието на капсулата. Добавете малко количество храна (приблизително 2 чаени лъжички) в празния съд за смесване, като разбърквате, за да се уверите, че няма остатъци от лекарството в съда и дайте на детето да изяде отново цялото количество. Детето не трябва да консумира допълнително храна в продължение на 2 часа. Лекарят може да препоръча този метод на прием на SUSTIVA и при възрастни, които не могат да погълнат капсулите.

Указания за метода на отваряне и изсипване на съдържанието на капсулата:

1	Избягвайте прилагането на дневната доза SUSTIVA до 1 час след хранене.
2	Измийте и подсушете ръцете си преди и след отварянето и изсипването на съдържанието на капсулата.
3	Изберете мека храна, която детето харесва. Примери за мека храна включват ябълково пюре, желе от грозде, кисело мляко или хуманизирано мляко. В проучване на вкусовите предпочитания при възрастни, най-добра оценка получава смесването на SUSTIVA с желе от грозде.

4	Поставете 1-2 чаени лъжички от храната в малък съд (илюстрация а).	
5	Капсулите SUSTIVA трябва да се отварят внимателно над съда с храна, както е описано в стъпки 6-7, така че да не се разсипе съдържанието.	
6	С ръка над съда, дръжте капсулата с капачето нагоре (вижте илюстрация б).	
7	Внимателно издърпайте капачето от тялото на капсулата (илюстрация с).	
8	Изсипете съдържанието на капсулата върху храната (илюстрация д).	
9	Ако дневната доза се състои от повече от една капсула, следвайте стъпки 5-8 за всяка капсула. Не добавяйте повече храна.	
10	Смесете съдържанието на капсулата с храната (илюстрация е).	
Стъпки 11-14 трябва да се изпълнят до 30 минути след смесването:		
11	Дайте сместа от храната и съдържанието на капсулата на детето, като се уверите, че то е погълнало цялото количество (илюстрация ф).	
12	Добавете още малко количество храна (приблизително 2 чаени лъжички) в празния съд за смесване (илюстрация а).	
13	Разбъркайте, за да се уверите, че няма остатъци от лекарството в съда (илюстрация е).	
14	Дайте на детето да изяде отново цялото количество (илюстрация ф).	
15	Детето не трябва да консумира допълнително храна в продължение на 2 часа.	

Ако сте приели повече от необходимата доза SUSTIVA

Ако поемете много голямо количество SUSTIVA, трябва да се обадите на своя лекар или в най-близкото спешно отделение. Носете опаковката с вас, за да можете по-лесно да покажете какво сте взели.

Ако сте пропуснали да приемете SUSTIVA

Опитайте се да не пропускате приемите на лекарството. Ако все пак пропуснете един прием, вземете следващата капсула възможно най-скоро, но не удвоявайте дозата, за да наваксате

забравената доза. Ако се нуждаете от съвет за планиране на най-доброто време за взимане на лекарството, можете да се допитате до Вашия лекар или фармацевт.

Ако спрете да приемате SUSTIVA

Когато наличният Ви SUSTIVA започне да се изчерпва, трябва да получите още от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, тъй като при спиране на лекарството дори и за кратко, количеството на вирусите в кръвта може да започне да се увеличава. След това повлияването на вируса може да стане по-трудно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При лечение на HIV инфекция, не винаги е възможно да се разпознае, дали някои от нежеланите реакции са причинени от SUSTIVA или от други лекарства, които приемате едновременно, или от самото HIV заболяване.

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на телото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Най-съществените нежелани реакции, докладвани при употребата на SUSTIVA в съчетание с други лекарства против HIV, са кожен обрив и неврологични симптоми.

Ако получите обрив, трябва да потърсите съдействието на Вашия лекар, тъй като някои обриви могат да бъдат сериозни. Повечето обриви обаче отзвучават, без да се налага каквато и да е промяна в лечението със SUSTIVA. Обривите се наблюдават по-често при деца, отколкото при възрастни, лекувани със SUSTIVA.

Неврологичните симптоми обикновено се наблюдават при започване на лечението за първи път и най-често стихват в първите няколко седмици. В едно проучване, неврологичните симптоми често се появяват през първите 1-3 часа след приемане на дозата. Ако имате такива оплаквания, Вашият лекар може да Ви предложи да взимате SUSTIVA преди сън и на празен стомах. Някои пациенти имат по-сериозни симптоми, които могат да засегнат настроението или способността за трезво мислене. Някои пациенти действително са извършили самоубийство. Тези проблеми по-често настъпват при пациенти, които имат данни за предшестващо душевно заболяване. Винаги съобщавайте незабавно на Вашия лекар за тези или каквито и да е други нежелани реакции по време на лечението със SUSTIVA.

Уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много често (засягат повече от 1 потребител на 10)

- кожен обрив

Често (засягат 1 до 10 потребители на 100)

- ярки сънища, затруднена концентрация, замайване, главоболие, затруднения със съня,
- сънливост, проблеми с координацията или баланса
- стомашна болка, диария, гадене, повръщане
- сърбеж
- уморяемост
- тревожно усещане, депресия

Изследванията може да покажат:

- повишени чернодробни ензими в кръвта

- повишени триглицериди (мастни киселини) в кръвта

Нечести (засягат 1 до 10 потребители на 1 000)

- нервност, забравяне, обърканост, гърчове, неестествени мисли
- замъглено виждане
- усещане за световъртеж (вертиго)
- болка в корема (стомаха) причинена от възпаление на панкреаса
- алергична реакция (свръхчувствителност), която може да причини тежки кожни реакции (еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън)
- пожълтяване на кожата или очите, сърбеж или болка в корема (стомаха), причинени от възпаление на черния дроб
- уголемяване на гърдите при мъже
- гневно поведение, засягане на настроението, виждане или чуване на нещо което в действителност не съществува (халюцинации), мания (психично състояние характеризиращо се с пристъпи на свръхактивност, превъзбуденост или раздразнителност), параноя, суицидни мисли, кататония (състояние, при което пациентът за определено време е неподвижен и безмълвен)
- свирене, звънтене или друг постоянен шум в ушите
- тремор (треперене)
- зачервяване

Изследванията може да покажат:

- повишен холестерол в кръвта

Редки (засягат 1 до 10 потребители на 10 000)

- сърбящ обрив, причинен от реакция към слънцето
- чернодробна недостатъчност, в някои случаи водеща до смърт или трансплантация на черен дроб, е настъпила с ефавиренц. Повечето случаи са при пациенти, които вече са имали чернодробно заболяване, но има и няколко случая при пациенти без налични чернодробни заболявания.
- необяснимо чувство на дистрес, несвързано с халюцинации, но което може да затрудни ясното и разумно мислене
- самоубийство

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате SUSTIVA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и върху картонената опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа SUSTIVA

- Всяка твърда капсула SUSTIVA съдържа 50 mg от активното вещество ефавиренц.
- Другите съставки на съдържанието на твърдата капсула са: натриев лаурилсулфат, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат и натриев нишестен гликолат.
- Обвивката на капсулата съдържа: желатин, натриев лаурилсулфат, жълт железен оксид (E172), титанов диоксид (E171), и силициев диоксид (E551).
- Текстът върху капсулите е отпечатан с мастила, които съдържат яркочервена карминова киселина (E120), индиго кармин (E132) и титанов диоксид (E171).

Как изглежда SUSTIVA и какво съдържа опаковката

Твърдите капсули SUSTIVA 50 mg са в бутилки с 30 капсули.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Листовка: информация за потребителя

SUSTIVA 100 mg твърди капсули ефавиренц (efavirenz)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява SUSTIVA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете SUSTIVA
3. Как да приемате SUSTIVA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате SUSTIVA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява SUSTIVA и за какво се използва

SUSTIVA, който съдържа ефавиренц като активно вещество, е представител на група антиретровирусни лекарства, наречени нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ). Той представлява **антиретровирусно лекарство, което повлиява инфекцията с човешки имунодефицитен вирус (HIV-1)** посредством намаляване на количеството на вируса в кръвта. Използва се при възрастни, юноши и деца на възраст 3 месеца и по-големи, и с телесно тегло най-малко 3,5 kg.

Вашият лекар Ви е предписал SUSTIVA, тъй като имате HIV инфекция. В съчетание с други антиретровирусни лекарства SUSTIVA намалява нивото на HIV в кръвта. Това ще подсили имунната Ви система и ще намали риска от развитие на заболявания, свързани с HIV инфекция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете SUSTIVA

Не приемайте SUSTIVA

- ако сте алергични към ефавиренц или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Потърсете Вашия лекар или фармацевт за съвет.
- ако имате тежко чернодробно заболяване
- ако имате проблеми със сърцето, като промяна в сърдечния ритъм или сърдечната честота, забавен сърдечен ритъм или тежко сърдечно заболяване.
- ако някой от членовете на Вашето семейство (родители, баби и дядовци, братя или сестри) внезапно е починал от сърдечен проблем или е бил роден със сърдечни проблеми.
- ако Вашият лекар Ви е казал, че имате високи или ниски стойности на електролити в кръвта, като калий или магнезий.
- ако в момента приемате някое от следните лекарства (вижте, също “Други лекарства и Sustiva”):
 - астемизол или терфенадин (използвани за лечение на алергични симптоми)
 - бепридил (използван за лечение на сърдечно заболяване)
 - цизаприд (използван за лечение на киселини)
 - ерготаминови алкалоиди (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин

- или метилергоновин) (използвани за лечение на мигрена и клъстърно главоболие)
- **мидазолам** или **триаолом** (използвани за по-добър сън)
- **пимозид, имипрамин, амитриптилин или кломипрамин** (използван за лечение на определени психични заболявания)
- **елбасвир или гразопревир** (използвани за лечение на хепатит С)
- **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*) (билка използвана при депресия и тревожност)
- **флекаинид, метопролол** (използвани за лечение на неравномерен сърдечен ритъм)
- **определени антибиотици** (макролиди, флуороквинолони, имидазол)
- **триазолови противогъбични средства**
- **някои антималярийни средства**
- **метадон** (използван за лечение на опиятна зависимост)

Ако приемате някое от тези лекарства, незабавно информирайте Вашия лекар.

Приемането на тези лекарства едновременно със SUSTIVA може да създаде възможност за сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции или да преустанови нормалното действие на SUSTIVA.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете SUSTIVA

- **SUSTIVA трябва да се приема с други лекарства, които действат срещу HIV вируса.** Ако SUSTIVA е започнат, поради това, че досегашното лечение не е довело до предпазване от вирусното размножаване, трябва да бъде започнато по същото време и друго лекарство, неприемано до момента.
- Това лекарство не може да излекува HIV инфекцията и Вие може да продължите да развивате инфекции или други заболявания, свързани с HIV.
- Вие трябва да бъдете под наблюдение от Вашия лекар, докато взимате SUSTIVA.
- **Моля, кажете на Вашия лекар:**
 - **ако сте имали предшестващо психично заболяване**, включително депресия или наркотична или алкохолна зависимост. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако се чувствате депресирани, имате мисли за самоубийство или странни мисли (вижте точка 4. *Възможни нежелани реакции*).
 - **ако сте имали предходни гърчове** или ако сте провеждали противогърчово лечение с лекарства като карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин. Ако приемате или сте приемали някое от тези лекарства, може да се наложи Вашият лекар да провери нивото на тези лекарства в кръвта, за да се увери, че то не се повлиява, докато приемате SUSTIVA. Вашият лекар може да Ви даде друго противогърчово лекарство.
 - **ако сте имали предшестващо чернодробно заболяване, включително активен хроничен хепатит.** При пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинация от антиретровирусни средства, съществува повишен риск от развитие на тежки и потенциално животозастрашаващи чернодробни проблеми. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да провери как функционира черния Ви дроб или може да смени лекарството Ви с друго. **Ако имате тежко чернодробно заболяване, не приемайте SUSTIVA** (вижте точка 2. *Не приемайте SUSTIVA*).
 - **ако имате сърдечно нарушение, като необичаен електрически сигнал, наречен удължаване на QT интервала**

■ След като започнете да приемате SUSTIVA, внимавайте за:

- **признаци на замайване, затруднения със съня, сънливост, затруднена концентрация или ярки сънища.** Тези нежелани реакции могат да се проявят през първите 1 или 2 дни от лечението и обикновено отминават след първите 2 до 4 седмици.
- **каквито и да било признаци на кожен обрив.** Ако забележите някакви признаци на тежък обрив с мехури или висока температура, преустановете приемането на SUSTIVA и незабавно уведомете Вашия лекар. Ако сте имали обрив при лечение с друг ННИОТ, може да сте с по-висок риск за получаване на обрив при лечение със SUSTIVA.
- **каквито и да било признаци на възпаление или инфекция.** При някои пациенти с напреднала HIV инфекция (СПИН) и анамнеза за опортюнистична инфекция, признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции могат да възникнат скоро след като анти-HIV терапията е започнала. Предполага се, че тези симптоми се дължат на засилен имунен отговор, което дава възможност на организма да се бори срещу съществуващи инфекции без изразена симптоматика. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция, моля веднага информирайте Вашия лекар. В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на HIV инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.
- **проблеми с костите.** При някои от пациентите, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

Деца и юноши

SUSTIVA не се препоръчва при деца на възраст под 3 месеца или с телесно тегло под 3,5 kg, тъй като той не е адекватно проучван при тези пациенти.

Други лекарства и SUSTIVA

Не трябва да приемате SUSTIVA с определени лекарства. Те са изброени в Не приемайте SUSTIVA, в началото на точка 2. Те включват някои често употребявани лекарства и една билка (жълт кантарион), които могат да предизвикат значителни взаимодействия.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

SUSTIVA може да взаимодейства с други лекарства, включително растителни препарати като екстракти от Гинко билоба. В резултат, количествата SUSTIVA или други лекарства в кръвта Ви могат да бъдат чувствително повлияни. Това може да попречи на правилното действие на лекарството или да влоши нежеланите реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият

лекар да промени дозата или да провери нивата в кръвта. **Важно е да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:**

- **Други лекарства, използвани при HIV инфекция:**
 - протеазни инхибитори: дарунавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, атазанавир подсилен с ритонавир, саквинавир или фозампренавир/саквинавир. Вашият лекар може да реши да Ви даде друго лекарство или да промени дозата на протеазните инхибитори.
 - маравирук
 - комбинираната таблетка, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир не трябва да се приема със SUSTIVA, освен ако Вашият лекар не Ви е препоръчал, тъй като последният съдържа ефавиренц, което е активното вещество в SUSTIVA.
- **Лекарства, използвани за лечение на инфекция с хепатит С вирус:** боцепревивр, телапревивр, елбасвир/гразопревивр, симепревивр, софосбувир/велпатасвир, софосбувир/велпатасвир/воксилапревивр, глекапревивр/пибрентасвир.
- **Лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции, включително туберкулоза и СПИН-свързан микобактериум авиум комплекс:** кларитромицин, рифабутин, рифампицин. Вашият лекар може да прецени дали да промени дозата или да Ви даде алтернативен антибиотик. Освен това Вашият лекар може да Ви предпише по-висока доза SUSTIVA.
- **Лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (противогъбични):**
 - вориконазол. SUSTIVA може да понижи количеството на вориконазол в кръвта, а вориконазол може да повиши количеството на SUSTIVA в кръвта Ви. Ако вземате тези две лекарства едновременно, дозата вориконазол трябва да бъде повишена, а дозата ефавиренц да бъде намалена. Първо трябва да се консултирате с Вашия лекар.
 - итраконазол. SUSTIVA може да намали количеството на итраконазол в кръвта Ви.
 - позаконазол. SUSTIVA може да намали количеството на позаконазол в кръвта Ви.
- **Лекарства, използвани за лечение на паразитни инфекции:**
 - Празиквантел. SUSTIVA може да понижи количеството на празиквантел в кръвта Ви. Ако приемате тези две лекарства едновременно, Вашият лекар може да препоръча увеличаване на дозата празиквантел, ако е необходимо.
- **Лекарства, използвани за лечение на малария:**
 - артемесер/лумефантрин: SUSTIVA може да намали количеството на артемесер/лумефантрин в кръвта Ви.
 - атоваквон/прогванил: SUSTIVA може да намали количеството на атоваквон/прогванил в кръвта Ви.
- **Лекарства, използвани за лечение на гърчове/пристъпи (антиконвулсанти):** карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал. SUSTIVA може да намали или увеличи количеството на антиконвулсантите в кръвта Ви. Карбамазепин може да стане причина за възможно по-слаб ефект на SUSTIVA. Вашият лекар може да прецени необходимостта да Ви даде друг антиконвулсант.
- **Лекарства, използвани за понижаване нивото на мастите в кръвта (наречени още статини):** аторвастатин, правастатин, симвастатин. SUSTIVA може да намали количеството на статините в кръвта Ви. Вашият лекар ще провери нивото на холестерола Ви и ще прецени дали се налага промяна на дозата на статина.

- **Метадон** (лекарство, използвано за лечение на опиятна зависимост): Вашият лекар може да препоръча алтернативно лечение.
- **Метамизол**, лекарство, използвано за лечение на болка и висока температура.
- **Сертралин** (лекарство, използвано за лечение на депресия): Вашият лекар може да реши да промени Вашата доза сертралин.
- **Бупропион** (лекарство, използвано за лечение на депресия или което Ви помага да спрете да пушите): може да се наложи Вашият лекар да промени Вашата доза бупропион.
- **Дилтиазем или подобни лекарства (наречени блокери на калциевите канали, които са лекарства, обикновено използвани за високо кръвно налягане или сърдечни проблеми)**: когато започнете да приемате SUSTIVA, може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на блокера на калциевите канали.
- **Имуносупресанти като циклоспорин, сиролимус или такролимус** (лекарства използвани за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган): когато започнете или спрете да приемате SUSTIVA Вашият лекар ще наблюдава стриктно Вашите плазмени нива на имуносупресанта и може да се наложи да коригира дозата.
- **Хормонални контрацептиви, като например хапчета против забременяване и инжекционни контрацептиви (например Депо-Провера) или имплантирани контрацептиви (например Импланон)**: трябва също да използвате и надеждни бариерни методи за контрацепция (вижте Бременност, кърмене и фертилитет). SUSTIVA може да намали действието на хормоналните контрацептиви. При жени, приемащи SUSTIVA, е настъпвала бременност докато са използвали имплантиран контрацептив, въпреки че не е установено, че лечението със SUSTIVA е причина за неуспешната контрацепция.
- **Варфарин или аценокумарол** (лекарства, използвани за намаляване на способността на кръвта да се съсирва): може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на варфарин или аценокумарол.
- Екстракти от Гинко билоба (растителен препарат)
- **Лекарства, които влияят на съредния ритъм:**
 - **Лекарства, използвани за лечение на проблеми на сърдечния ритъм:** като флекаинид или метопролол.
 - **Лекарства, използвани за лечение на депресия**, като имипрамин, амитриптилин или кломипрамин.
 - **Антибиотици**, включващи следните видове: макролиди, флуороквинолони или имидазоли.

SUSTIVA с храна и напитки

Приемът на SUSTIVA на празен стомах може да намали нежеланите лекарствени реакции. Сокът от грейпфрут трябва да се избягва при прием на SUSTIVA.

Бременност и кърмене

Жените не трябва да забременяват при провеждане на лечение със SUSTIVA и 12 седмици след това. Вашият лекар може да поиска да направи изследване за бременност, за да е сигурен, че не сте бременна преди да започнете лечение със SUSTIVA.

Ако има възможност да забременеете докато получавате SUSTIVA, трябва да използвате надежден бариерен контрацептивен метод (например, презерватив) с други контрацептивни методи включително перорален (хапче) или други хормонални контрацептиви (например имплантати, инжекция). Ефавиренц може да остане в кръвта известно време след спиране на

лечението. Поради това трябва да продължите да използвате контрацептивни мерки, като описаните по-горе, 12 седмици след като спрете лечението със SUSTIVA.

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или имате намерение да забременявате. Ако сте бременна може да приемате SUSTIVA само в случай, че решите заедно с Вашия лекар, че лечението е абсолютно необходимо. Обърнете се за съвет към Вашия лекар или фармацевт преди да приемате което и да е лекарство.

Сериозни вродени дефекти на плода са наблюдавани при неродени животни и при бебета на жени, лекувани по време на бременността с ефавиренц или с комбинирано лекарство, съдържащо ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир. Ако сте приемали SUSTIVA или комбинирана таблетка, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир по време на бременността, Вашият лекар може да иска да се направят редовни изследвания на кръвта и други диагностични изследвания за наблюдение развитието на Вашето дете.

Не трябва да кърмите Вашето бебе, ако приемате SUSTIVA.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

SUSTIVA съдържа ефавиренц и може да причини замайване, нарушена концентрация и сънливост. Ако имате подобни оплаквания, трябва да избягвате да шофирате или работите с машини.

SUSTIVA съдържа лактоза в дневната доза от 600 mg.

Ако Вашият лекар Ви е уведомил, че имате непоносимост към някои захари, преди да вземате този продукт уведомете Вашия лекар.

3. Как да приемате SUSTIVA

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Препоръчва се капсулата да се поглъща цяла с вода. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще Ви даде инструкции за точното дозиране.

- Дозата за възрастни е 600 mg еднократно дневно.
- Може да се наложи дозата на SUSTIVA да бъде увеличена или намалена, ако освен него приемате и определени лекарства (вижте Други лекарства и SUSTIVA).
- SUSTIVA е за перорално приложение. Препоръчва се SUSTIVA да се приема на празен стомах, за предпочитане преди лягане. Това може да направи някои нежелани реакции (например замайване, сънливост) по-малко неприятни. "На празен стомах" обикновено означава 1 час преди или два часа след хранене.
- Препоръчва се капсулата да се поглъща цяла с вода.
- SUSTIVA трябва да се приема всеки ден.
- SUSTIVA не трябва да се използва никога самостоятелно при лечението на HIV. SUSTIVA трябва винаги да се използва в съчетание с други лекарства против HIV.

Употреба при деца и юноши

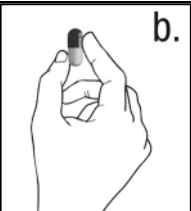
- SUSTIVA 100 mg твърди капсули може да се приема от деца и юноши на възраст 3 месеца и по-големи, и с телесно тегло най-малко 3,5 kg, които могат да преглъщат капсулите. Отварянето на капсулата и приемането на съдържанието с малко количество храна може да се прави при деца, които не могат да преглътнат твърдата капсула.

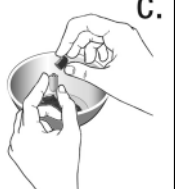
- Дозата при деца и юноши се изчислява според телесното тегло и се взима веднъж дневно както следва:

Телесно тегло (kg)	Доза SUSTIVA (mg)	Брой капсули или таблетки, които трябва да се прилагат и количество на активното вещество в дозова единица
3,5 до < 5	100	една капсула от 100 mg
5 до < 7,5	150	една капсула от 100 mg + една капсула от 50 mg
7,5 до < 15	200	една капсула от 200 mg
15 до < 20	250	една капсула от 200 mg + една капсула от 50 mg
20 до < 25	300	три капсули от 100 mg
25 до < 32,5	350	три капсули от 100 mg + една капсула от 50 mg
32,5 до < 40	400	две капсули от 200 mg
≥ 40	600	една таблетка от 600 mg ИЛИ три капсули от 200 mg

При деца, които не могат да погълнат капсулите, лекарят може да препоръча отваряне на твърдата капсула и смесване на съдържанието ѝ с малко количество (1 – 2 чаени лъжички) храна (например кисело мляко). Капсулите трябва да бъдат отваряни внимателно, за да се избегне разсипването и разпиляването на съдържанието във въздуха. Дръжте капсулата с капачката нагоре и отделете капачката от тялото на капсулата. За смесването използвайте малък съд. Дайте сместа на детето възможно най-бързо и не по-късно от 30 минути след смесването. Уверете се, че детето е изяло цялото количество от сместа на храна със съдържанието на капсулата. Добавете малко количество храна (приблизително 2 чаени лъжички) в празния съд за смесване, като разотърквате, за да се уверите, че няма остатъци от лекарството в съда и дайте на детето да изяде отново цялото количество. Детето не трябва да се консумира допълнително храна в продължение на 2 часа. Лекарят може да препоръча този метод на прием на SUSTIVA и при възрастни, които не могат да погълнат капсулите.

Указания за метода на отваряне и изсипване на съдържанието на капсулата:

1	Избягвайте прилагането на дневната доза SUSTIVA до 1 час след хранене.	
2	Измийте и подсушете ръцете си преди и след отварянето и изсипването на съдържанието на капсулата.	
3	Изберете мека храна, която детето харесва. Примери за мека храна включват ябълково пюре, желе от грозде, кисело мляко или хуманизирано мляко. В проучване на вкусовите предпочитания при възрастни, най-добра оценка получава смесването на SUSTIVA с желе от грозде.	
4	Поставете 1-2 чаени лъжички от храната в малък съд (илюстрация а).	
5	Капсулите SUSTIVA трябва да се отварят внимателно над съда с храна, както е описано в стъпки 6-7, така че да не се разсипе съдържанието.	
6	С ръка над съда, дръжте капсулата с капачето нагоре (вижте илюстрация б).	

7	Внимателно издърпайте капачето от тялото на капсулата (илюстрация с).		
8	Изсипете съдържанието на капсулата върху храната (илюстрация d).		
9	Ако дневната доза се състои от повече от една капсула, следвайте стъпки 5-8 за всяка капсула. Не добавяйте повече храна.		
10	Смесете съдържанието на капсулата с храната (илюстрация е).		
Стъпки 11-14 трябва да се изпълнят до 30 минути след смесването:			
11	Дайте сместа от храната и съдържанието на капсулата на детето, като се уверите, че то е погълнало цялото количество (илюстрация f).		
12	Добавете още малко количество храна (приблизително 2 чаени лъжички) в празния съд за смесване (илюстрация а).		
13	Разбъркайте, за да се уверите, че няма остатъци от лекарството в съда (илюстрация е).		
14	Дайте на детето да изяде отново цялото количество (илюстрация f).		
15	Детето не трябва да консумира допълнително храна в продължение на 2 часа.		

Ако сте приели повече от необходимата доза SUSTIVA

Ако поемете много голямо количество SUSTIVA, трябва да се обадите на своя лекар или в най-близкото спешно отделение. Носете опаковката с вас, за да можете по-лесно да покажете какво сте взели.

Ако сте пропуснали да приемете SUSTIVA

Опитайте се да не пропускате приемите на лекарството. **Ако все пак пропуснете един прием,** вземете следващата капсула възможно най-скоро, но не удвоявайте дозата, за да наваксате забравената доза. Ако се нуждаете от съвет за планиране на най-доброто време за взимане на лекарството, можете да се допитате до Вашия лекар или фармацевт.

Ако спрете да приемате SUSTIVA

Когато наличният Ви SUSTIVA започне да се изчерпва, трябва да получите още от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, тъй като при спиране на лекарството дори и за кратко, количеството на вирусите в кръвта може да започне да се увеличава. След това повлияването на вируса може да стане по-трудно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При лечение на HIV инфекция, не винаги е възможно да се разпознае, дали някои от нежеланите реакции са причинени от SUSTIVA или от други лекарства, които приемате едновременно, или от самото HIV заболяване.

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Най-съществените нежелани реакции, докладвани при употребата на SUSTIVA в съчетание с други лекарства против HIV, са кожен обрив и неврологични симптоми.

Ако получите обрив, трябва да потърсите съдействието на Вашия лекар, тъй като някои обриви могат да бъдат сериозни. Повечето обриви обаче отзвучават, без да се налага каквато и да е промяна в лечението със SUSTIVA. Обривите се наблюдават по-често при деца, отколкото при възрастни, лекувани със SUSTIVA.

Неврологичните симптоми обикновено се наблюдават при започване на лечението за първи път и най-често стихват в първите няколко седмици. В едно проучване, неврологичните симптоми често се появяват през първите 1-3 часа след приемане на дозата. Ако имате такива оплаквания, Вашият лекар може да Ви предложи да взимате SUSTIVA преди сън и на празен стомах. Някои пациенти имат по-сериозни симптоми, които могат да засегнат настроението или способността за трезво мислене. Някои пациенти действително са извършили самоубийство. Тези проблеми по-често настъпват при пациенти, които имат данни за предшестващо душевно заболяване. Винаги съобщавайте незабавно на Вашия лекар за тези или каквито и да е други нежелани реакции по време на лечението със SUSTIVA.

Уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много често (засягат повече от 1 потребител на 10)

- кожен обрив

Често (засягат 1 до 10 потребители на 100)

- ярки сънища, затруднена концентрация, замайване, главоболие, затруднения със съня, сънливост, проблеми с координацията или баланса
- стомашна болка, диария, гадене, повръщане
- сърбеж
- уморяемост
- тревожно усещане, депресия

Изследванията може да покажат:

- повишени чернодробни ензими в кръвта
- повишени триглицериди (мастни киселини) в кръвта

Нечесто (засягат 1 до 10 потребители на 1 000)

- нервност, забравяне, обърканост, гърчове, неестествени мисли
- замъглено виждане
- усещане за световъртеж (вертиго)
- болка в корема (стомаха) причинена от възпаление на панкреаса
- алергична реакция (свръхчувствителност), която може да причини тежки кожни реакции (еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson)
- пожълтяване на кожата или очите, сърбеж или болка в корема (стомаха), причинени от възпаление на черния дроб
- уголемяване на гърдите при мъже

- гневно поведение, засягане на настроението, виждане или чуване на нещо което в действителност не съществува (халюцинации), мания (психично състояние характеризиращо се с пристъпи на свръхактивност, превъзбуденост или раздразнителност), параноя, суицидни мисли, кататония (състояние, при което пациентът за определено време е неподвижен и безмълвен)
- свирене, звънтене или друг постоянен шум в ушите
- тремор (треперене)
- зачервяване

Изследванията може да покажат:

- повишен холестерол в кръвта

Редки (засягат 1 до 10 потребители на 10 000)

- сърбящ обрив, причинен от реакция към слънцето
- чернодробна недостатъчност, в някои случаи водеща до смърт или трансплантация на черен дроб, е настъпила с ефавиренц. Повечето случаи са при пациенти, които вече са имали чернодробно заболяване, но има и няколко случая при пациенти без налични чернодробни заболявания.
- необяснимо чувство на дистрес, несвързано с халюцинации, но което може да затрудни ясното и разумно мислене
- самоубийство

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате SUSTIVA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и върху картонената опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа SUSTIVA

- Всяка твърда капсула SUSTIVA съдържа 100 mg от активното вещество ефавиренц.
- Другите съставки на съдържанието на твърдата капсула са: натриев лаурилсулфат, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат и натриев нишестен гликолат.
- Обвивката на капсулата съдържа: желатин, натриев лаурилсулфат, титанов диоксид (E171), и силициев диоксид (E551).
- Текстът върху капсулите е отпечатан с мастила, които съдържат яркочервена карминова киселина (E120), индиго кармин (E132) и титанов диоксид (E171).

Как изглежда SUSTIVA и какво съдържа опаковката

Твърдите капсули SUSTIVA 100 mg са в бутилки с 30 капсули.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката:**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Листовка: информация за потребителя

SUSTIVA 200 mg твърди капсули ефавиренц (efavirenz)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява SUSTIVA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете SUSTIVA
3. Как да приемате SUSTIVA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате SUSTIVA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява SUSTIVA и за какво се използва

SUSTIVA, който съдържа ефавиренц като активно вещество, е представител на група антиретровирусни лекарства, наречени нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ). Той представлява **антиретровирусно лекарство, което повлиява инфекцията с човешки имунодефицитен вирус (HIV-1)** посредством намаляване на количеството на вируса в кръвта. Използва се при възрастни, юноши и деца на възраст 3 месеца и по-големи, и с телесно тегло най-малко 3,5 kg.

Вашият лекар Ви е предписал SUSTIVA, тъй като имате HIV инфекция. В съчетание с други антиретровирусни лекарства SUSTIVA намалява нивото на HIV в кръвта. Това ще подсили имунната Ви система и ще намали риска от развитие на заболявания, свързани с HIV инфекция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете SUSTIVA

Не приемайте SUSTIVA

- ако сте алергични към ефавиренц или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Потърсете Вашия лекар или фармацевт за съвет.
- ако имате тежко чернодробно заболяване.
- ако имате проблеми със сърцето, като промяна в сърдечния ритъм или сърдечната честота, забавен сърдечен ритъм или тежко сърдечно заболяване.
- ако някой от членовете на Вашето семейство (родители, баби и дядовци, братя или сестри) внезапно е починал от сърдечен проблем или е бил роден със сърдечни проблеми.
- ако Вашият лекар Ви е казал, че имате високи или ниски стойности на електролити в кръвта, като калий или магнезий.
- ако в момента приемате някое от следните лекарства (вижте също “Други лекарства и Sustiva”):
 - астемизол или терфенадин (използвани за лечение на алергични симптоми)
 - бепридил (използван за лечение на сърдечно заболяване)
 - цизаприд (използван за лечение на киселини)
 - ерготаминови алкалоиди (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин

- или метилергоновин) (използвани за лечение на мигрена и клъстърно главоболие)
- **мидазолам** или **триаолоам** (използвани за по-добър сън)
- **пимозид, имипрамин, амитриптилин или кломипрамин** (използван за лечение на определени психични заболявания)
- **елбасвир или гразопревир** (използвани за лечение на хепатит С)
- **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*) (билка използвана при депресия и тревожност)
- **флекаинид, метопролол** (използвани за лечение на неравномерен сърдечен ритъм)
- **определени антибиотици** (макролиди, флуороквинолони, имидазол)
- **триазолови противогъбични средства**
- някои **антималарийни средства**
- **метадон** (използван за лечение на опиатна зависимост)

Ако приемате някое от тези лекарства, незабавно информирайте Вашия лекар.

Приемането на тези лекарства едновременно със SUSTIVA може да създаде възможност за сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции или да преустанови нормалното действие на SUSTIVA.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете SUSTIVA

- **SUSTIVA трябва да се приема с други лекарства, които действат срещу HIV вируса.** Ако SUSTIVA е започнат, поради това, че досегашното лечение не е довело до предпазване от вирусното размножаване, трябва да бъде започнато по същото време и друго лекарство, неприемано до момента.
- Това лекарство не може да излекува HIV инфекцията и Вие може да продължите да развивате инфекции или други заболявания, свързани с HIV.
- Вие трябва да бъдете под наблюдение от Вашия лекар, докато взимате SUSTIVA.
- **Моля, кажете на Вашия лекар:**
 - **ако сте имали предшестващо психично заболяване**, включително депресия или наркотична или алкохолна зависимост. Информирайте незабавно своя лекар, ако се чувствате депресирани, имате мисли за самоубийство или странни мисли (вижте точка 4. *Възможни нежелани реакции*).
 - **ако сте имали предходни гърчове** или ако сте провеждали противогърчово лечение с лекарства като карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин. Ако приемате или сте приемали някое от тези лекарства, може да се наложи Вашият лекар да провери нивото на тези лекарства в кръвта, за да се увери, че то не се повлиява, докато приемате SUSTIVA. Вашият лекар може да Ви даде друго противогърчово лекарство.
 - **ако сте имали предшестващо чернодробно заболяване, включително активен хроничен хепатит.** При пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинация от антиретровирусни средства, съществува повишен риск от развитие на тежки и потенциално животозастрашаващи чернодробни проблеми. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да провери как функционира черния Ви дроб или може да смени лекарството Ви с друго. **Ако имате тежко чернодробно заболяване, не приемайте SUSTIVA** (вижте точка 2. *Не приемайте SUSTIVA*).
 - **ако имате сърдечно нарушение, като необичаен електрически сигнал, наречен удължаване на QT интервала.**

■ След като започнете да приемате SUSTIVA, внимавайте за:

- **признаци на замайване, затруднения със съня, сънливост, затруднена концентрация или ярки сънища.** Тези нежелани реакции могат да се проявят през първите 1 или 2 дни от лечението и обикновено отминават след първите 2 до 4 седмици.
- **каквито и да било признаци на кожен обрив.** Ако забележите някакви признаци на тежък обрив с мехури или висока температура, преустановете приемането на SUSTIVA и незабавно уведомете Вашия лекар. Ако сте имали обрив при лечение с друг ННИОТ, може да сте с по-висок риск за получаване на обрив при лечение със SUSTIVA.
- **каквито и да било признаци на възпаление или инфекция.** При някои пациенти с напреднала HIV инфекция (СПИН) и анамнеза за опортюнистична инфекция, признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции могат да възникнат скоро след като анти-HIV терапията е започнала. Предполага се, че тези симптоми се дължат на засилен имунен отговор, което дава възможност на организма да се бори срещу съществуващи инфекции без изразена симптоматика. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция, моля веднага информирайте Вашия лекар. В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на HIV инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.
- **проблеми с костите.** При някои от пациентите, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

Деца и юноши

SUSTIVA не се препоръчва при деца на възраст под 3 месеца или с телесно тегло под 3,5 kg, тъй като той не е адекватно проучван при тези пациенти.

Други лекарства и SUSTIVA

Не трябва да приемате SUSTIVA с определени лекарства. Те са изброени в Не приемайте SUSTIVA, в началото на точка 2. Те включват някои често употребявани лекарства и една билка (жълт кантарион), които могат да предизвикат значителни взаимодействия.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

SUSTIVA може да взаимодейства с други лекарства, включително растителни препарати като екстракти от Гинко билоба. В резултат, количествата SUSTIVA или други лекарства в кръвта Ви могат да бъдат чувствително повлияни. Това може да попречи на правилното действие на лекарството или да влоши нежеланите реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият

лекар да промени дозата или да провери нивата в кръвта. **Важно е да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:**

- **Други лекарства, използвани при HIV инфекция:**
 - протеазни инхибитори: дарунавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, атазанавир подсилен с ритонавир, саквинавир или фозампренавир/саквинавир. Вашият лекар може да реши да Ви даде друго лекарство или да промени дозата на протеазните инхибитори.
 - маравирик
 - комбинираната таблетка, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир не трябва да се приема със SUSTIVA, освен ако Вашият лекар не Ви е препоръчал, тъй като последният съдържа ефавиренц, което е активното вещество в SUSTIVA.
- **Лекарства, използвани за лечение на инфекция с хепатит С вирус:** боцепревир, телапревир, елбасвир/гразопревир, симепревир, софосбувир/велпатасвир, софосбувир/велпатасвир/воксилапревир, глекапревир/пибрентасвир.
- **Лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции, включително туберкулоза и СПИН-свързан микобактериум авиум комплекс:** кларитромицин, рифабутин, рифампицин. Вашият лекар може да прецени дали да промени дозата или да Ви даде алтернативен антибиотик. Освен това Вашият лекар може да Ви предпише по-висока доза SUSTIVA.
- **Лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (противогъбични):**
 - вориконазол. SUSTIVA може да понижи количеството на вориконазол в кръвта, а вориконазол може да повиши количеството на SUSTIVA в кръвта Ви. Ако вземате тези две лекарства едновременно, дозата вориконазол трябва да бъде повишена, а дозата ефавиренц да бъде намалена. Първо трябва да се консултирате с Вашия лекар.
 - итраконазол. SUSTIVA може да намали количеството на итраконазол в кръвта Ви.
 - позаконазол. SUSTIVA може да намали количеството на позаконазол в кръвта Ви.
- **Лекарства, използвани за лечение на паразитни инфекции:**
 - Празиквантел. SUSTIVA може да понижи количеството на празиквантел в кръвта Ви. Ако приемате тези две лекарства едновременно, Вашият лекар може да препоръча увеличаване на дозата празиквантел, ако е необходимо.
- **Лекарства, използвани за лечение на малария:**
 - артемесер/лумефантрин: SUSTIVA може да намали количеството на артемесер/лумефантрин в кръвта Ви.
 - атоваквон/прогванил: SUSTIVA може да намали количеството на атоваквон/прогванил в кръвта Ви.
- **Лекарства, използвани за лечение на гърчове/пристъпи (антиконвулсанти):** карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал. SUSTIVA може да намали или увеличи количеството на антиконвулсантите в кръвта Ви. Карбамазепин може да стане причина за възможно по-слаб ефект на SUSTIVA. Вашият лекар може да прецени необходимостта да Ви друг антиконвулсант.
- **Лекарства, използвани за понижаване нивото на мастите в кръвта (наречени още статини):** аторвастатин, правастатин, симвастатин. SUSTIVA може да намали количеството на статините в кръвта Ви. Вашият лекар ще провери нивото на холестерола Ви и ще прецени дали се налага промяна на дозата на статина.

- **Метадон** (лекарство, използвано за лечение на опиатна зависимост): Вашият лекар може да препоръча алтернативно лечение.
- **Метамизол**, лекарство, използвано за лечение на болка и висока температура.
- **Сертралин** (лекарство, използвано за лечение на депресия): Вашият лекар може да реши да промени Вашата доза сертралин.
- **Бупропион** (лекарство, използвано за лечение на депресия или което Ви помага да спрете да пушите): може да се наложи Вашият лекар да промени Вашата доза бупропион.
- **Дилтиазем или подобни лекарства (наречени блокери на калциевите канали, които са лекарства, обикновено използвани за високо кръвно налягане или сърдечни проблеми)**: когато започнете да приемате SUSTIVA, може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на блокера на калциевите канали.
- **Имуносупресанти като циклоспорин, сиролимус или такролимус** (лекарства, използвани за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган): когато започнете или спрете да приемате SUSTIVA Вашият лекар ще наблюдава стриктно Вашите плазмени нива на имуносупресанта и може да се наложи да коригира дозата.
- **Хормонални контрацептиви, като например хапчета против забременяване и инжекционни контрацептиви (например Депо-Провера) или имплантирани контрацептиви (например Импланон)**: трябва също да използвате и надеждни бариерни методи за контрацепция (вижте Бременност, кърмене и фертилитет). SUSTIVA може да намали действието на хормоналните контрацептиви. При жени, приемащи SUSTIVA, е настъпвала бременност докато са използвали имплантиран контрацептив, въпреки че не е установено, че лечението със SUSTIVA е причина за неуспешната контрацепция.
- **Варфарин или аценокумарол** (лекарства, използвани за намаляване на способността на кръвта да се съсирва): може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на варфарин или аценокумарол.
- **Екстракти от Гинко билоба** (растителен препарат)
- **Лекарства, които влияят на съредния ритъм:**
 - **Лекарства, използвани за лечение на проблеми на сърдечния ритъм:** като флекаинид или метопролол.
 - **Лекарства, използвани за лечение на депресия**, като имипрамин, амитриптилин или кломипрамин.
 - **Антибиотици**, включващи следните видове: макролиди, флуороквинолони или имидазоли.

SUSTIVA с храна и напитки

Приемът на SUSTIVA на празен стомах може да намали нежеланите лекарствени реакции. Сокът от грейпфрут трябва да се избягва при прием на SUSTIVA.

Бременност и кърмене

Жените не трябва да забременяват при провеждане на лечение със и 12 седмици след това. Вашият лекар може да поиска да направи изследване за бременност, за да е сигурен, че не сте бременна преди да започнете лечение със SUSTIVA.

Ако има възможност да забременеете докато получавате SUSTIVA, трябва да използвате надежден бариерен контрацептивен метод (например, презерватив) с други контрацептивни методи включително перорален (хапче) или други хормонални контрацептиви (например имплантати, инжекция). Ефавиренц може да остане в кръвта известно време след спиране на

лечението. Поради това трябва да продължите да използвате контрацептивни мерки, като описаните по-горе, 12 седмици след като спрете лечението със SUSTIVA.

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или имате намерение да забременявате. Ако сте бременна, може да приемате SUSTIVA само в случай, че решите заедно с Вашия лекар, че лечението е абсолютно необходимо. Обърнете се за съвет към Вашия лекар или фармацевт преди да приемате което и да е лекарство.

Сериозни вродени дефекти на плода са наблюдавани при неродени животни и при бебета на жени, лекувани по време на бременността с ефавиренц или с комбинирано лекарство, съдържащо ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир. Ако сте приемали SUSTIVA или комбинирана таблетка, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир по време на бременността, Вашият лекар може да иска да се направят редовни изследвания на кръвта и други диагностични изследвания за наблюдение развитието на Вашето дете.

Не трябва да кърмите Вашето бебе, ако приемате SUSTIVA.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

SUSTIVA съдържа ефавиренц и може да причини замаяване, нарушена концентрация и сънливост. Ако имате подобни оплаквания, трябва да избягвате да шофирате или работите с машини.

SUSTIVA съдържа лактоза в дневната доза от 600 mg.

Ако Вашият лекар Ви е уведомил, че имате непоносимост към някои захари, преди да вземате този продукт уведомете Вашия лекар.

3. Как да приемате SUSTIVA

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Препоръчва се капсулата да се поглъща цяла с вода. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще Ви даде инструкции за точното дозиране.

- Дозата за възрастни е 600 mg еднократно дневно.
- Може да се наложи дозата на SUSTIVA да бъде увеличена или намалена, ако освен него приемате и определени лекарства (вижте Други лекарства и SUSTIVA).
- SUSTIVA е за перорално приложение. Препоръчва се SUSTIVA да се приема на празен стомах, за предпочитане преди лягане. Това може да направи някои нежелани реакции (например замаяване, сънливост) по-малко неприятни. "На празен стомах" обикновено означава 1 час преди или два часа след хранене.
- Препоръчва се капсулата да се поглъща цяла с вода.
- SUSTIVA трябва да се приема всеки ден.
- SUSTIVA не трябва да се използва никога самостоятелно при лечението на HIV. SUSTIVA трябва винаги да се използва в съчетание с други лекарства против HIV.

Употреба при деца и юноши

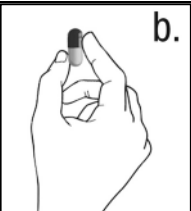
- SUSTIVA 200 mg твърди капсули може да се приема от деца и юноши на възраст 3 месеца и по-големи, и с телесно тегло най-малко 3,5 kg, които могат да преглъщат капсулите. Отварянето на капсулата и приемането на съдържанието с малко количество храна може да се прави при деца, които не могат да преглътнат твърдата капсула.

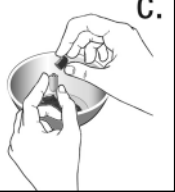
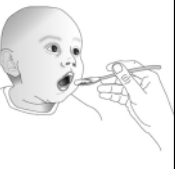
- Дозата при деца и юноши се изчислява според телесното тегло и се взима веднъж дневно както следва:

Телесно тегло (kg)	Доза SUSTIVA (mg)	Брой капсули или таблетки, които трябва да се прилагат и количество на активното вещество в дозова единица
3,5 до < 5	100	една капсула от 100 mg
5 до < 7,5	150	една капсула от 100 mg + една капсула от 50 mg
7,5 до < 15	200	една капсула от 200 mg
15 до < 20	250	една капсула от 200 mg + една капсула от 50 mg
20 до < 25	300	три капсули от 100 mg
25 до < 32,5	350	три капсули от 100 mg + една капсула от 50 mg
32,5 до < 40	400	две капсули от 200 mg
≥ 40	600	една таблетка от 600 mg ИЛИ три капсули от 200 mg

При деца, които не могат да погълнат капсулите, лекарят може да препоръча отваряне на твърдата капсула и смесване на съдържанието ѝ с малко количество (1 – 2 чаени лъжички) храна (например кисело мляко). Капсулите трябва да бъдат отваряни внимателно, за да се избегне разсипването и разпиляването на съдържанието във въздуха. Дръжте капсулата с капачката нагоре и отделете капачката от тялото на капсулата. За смесването използвайте малък съд. Дайте сместа на детето възможно най-бързо и не по-късно от 30 минути след смесването. Уверете се, че детето е изяло цялото количество от сместа на храна със съдържанието на капсулата. Добавете малко количество храна (приблизително 2 чаени лъжички) в празния съд за смесване, като разотърквате, за да се уверите, че няма остатъци от лекарството в съда и дайте на детето да изяде отново цялото количество. Детето не трябва да се консумира допълнително храна в продължение на 2 часа. Лекарят може да препоръча този метод на прием на SUSTIVA и при възрастни, които не могат да погълнат капсулите.

Указания за метода на отваряне и изсипване на съдържанието на капсулата:

1	Избягвайте прилагането на дневната доза SUSTIVA до 1 час след хранене.	
2	Измийте и подсушете ръцете си преди и след отварянето и изсипването на съдържанието на капсулата.	
3	Изберете мека храна, която детето харесва. Примери за мека храна включват ябълково пюре, желе от грозде, кисело мляко или хуманизирано мляко. В проучване на вкусовите предпочитания при възрастни, най-добра оценка получава смесването на SUSTIVA с желе от грозде.	
4	Поставете 1-2 чаени лъжички от храната в малък съд (илюстрация а).	
5	Капсулите SUSTIVA трябва да се отварят внимателно над съда с храна, както е описано в стъпки 6-7, така че да не се разсипе съдържанието.	
6	С ръка над съда, дръжте капсулата с капачето нагоре (вижте илюстрация б).	

7	Внимателно издърпайте капачето от тялото на капсулата (илюстрация с).		
8	Изсипете съдържанието на капсулата върху храната (илюстрация d).		
9	Ако дневната доза се състои от повече от една капсула, следвайте стъпки 5-8 за всяка капсула. Не добавяйте повече храна.		
10	Смесете съдържанието на капсулата с храната (илюстрация е).		
Стъпки 11-14 трябва да се изпълнят до 30 минути след смесването:			
11	Дайте сместа от храната и съдържанието на капсулата на детето, като се уверите, че то е погълнало цялото количество (илюстрация f).		
12	Добавете още малко количество храна (приблизително 2 чаени лъжички) в празния съд за смесване (илюстрация а).		
13	Разбъркайте, за да се уверите, че няма остатъци от лекарството в съда (илюстрация е).		
14	Дайте на детето да изяде отново цялото количество (илюстрация f).		
15	Детето не трябва да консумира допълнително храна в продължение на 2 часа.		

Ако сте приели повече от необходимата доза SUSTIVA

Ако поемете много голямо количество SUSTIVA, трябва да се обадите на своя лекар или в най-близкото спешно отделение. Носете опаковката с вас, за да можете по-лесно да покажете какво сте взели.

Ако сте пропуснали да приемете SUSTIVA

Опитайте се да не пропускате приемите на лекарството. **Ако все пак пропуснете един прием**, вземете следващата капсула възможно най-скоро, но не удвоявайте дозата, за да наваксате забравената доза. Ако се нуждаете от съвет за планиране на най-доброто време за взимане на лекарството, можете да се допитате до Вашия лекар или фармацевт.

Ако спрете да приемате SUSTIVA

Когато наличният Ви SUSTIVA започне да се изчерпва, трябва да получите още от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, тъй като при спиране на лекарството дори и за кратко, количеството на вирусите в кръвта може да започне да се увеличава. След това повлияването на вируса може да стане по-трудно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При лечение на HIV инфекция, не винаги е възможно да се разпознае, дали някои от нежеланите реакции са причинени от SUSTIVA или от други лекарства, които приемате едновременно, или от самото HIV заболяване.

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Най-съществените нежелани реакции, докладвани при употребата на SUSTIVA в съчетание с други лекарства против HIV, са кожен обрив и неврологични симптоми.

Ако получите обрив, трябва да потърсите съдействието на Вашия лекар, тъй като някои обриви могат да бъдат сериозни. Повечето обриви обаче отзвучават, без да се налага каквато и да е промяна в лечението със SUSTIVA. Обривите се наблюдават по-често при деца, отколкото при възрастни, лекувани със SUSTIVA.

Неврологичните симптоми обикновено се наблюдават при започване на лечението за първи път и най-често стихват в първите няколко седмици. В едно проучване, неврологичните симптоми често се появяват през първите 1-3 часа след приемане на дозата. Ако имате такива оплаквания, Вашият лекар може да Ви предложи да взимате SUSTIVA преди сън и на празен стомах. Някои пациенти имат по-сериозни симптоми, които могат да засегнат настроението или способността за трезво мислене. Някои пациенти действително са извършили самоубийство. Тези проблеми по-често настъпват при пациенти, които имат данни за предшестващо душевно заболяване. Винаги съобщавайте незабавно на Вашия лекар за тези или каквито и да е други нежелани реакции по време на лечението със SUSTIVA.

Уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (засягат повече от 1 потребител на 10)

- кожен обрив

Чести (засягат 1 до 10 потребители на 100)

- ярки сънища, затруднена концентрация, замайване, главоболие, затруднения със съня, сънливост, проблеми с координацията или баланса
- стомашна болка, диария, гадене, повръщане
- сърбеж
- уморяемост
- тревожно усещане, депресия

Изследванията може да покажат:

- повишени чернодробни ензими в кръвта
- повишени триглицериди (мастни киселини) в кръвта

Нечести (засягат 1 до 10 потребители на 1 000)

- нервност, забравяне, обърканост, гърчове, неестествени мисли
- замъглено виждане
- усещане за световъртеж (вертиго)
- болка в корема (стомаха) причинена от възпаление на панкреаса
- алергична реакция (свръхчувствителност), която може да причини тежки кожни реакции (еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson)
- пожълтяване на кожата или очите, сърбеж или болка в корема (стомаха), причинени от възпаление на черния дроб
- уголемяване на гърдите при мъже

- гневно поведение, засягане на настроението, виждане или чуване на нещо което в действителност не съществува (халюцинации), мания (психично състояние характеризиращо се с пристъпи на свръхактивност, превъзбуденост или раздразнителност), параноя, суицидни мисли, кататония (състояние, при което пациентът за определено време е неподвижен и безмълвен)
- свирене, звънтене или друг постоянен шум в ушите
- тремор (треперене)
- зачервяване

Изследванията може да покажат:

- повишен холестерол в кръвта

Редки (засягат 1 до 10 потребители на 10 000)

- сърбящ обрив, причинен от реакция към слънцето
- чернодробна недостатъчност, в някои случаи водеща до смърт или трансплантация на черен дроб, е настъпила с ефавиренц. Повечето случаи са при пациенти, които вече са имали чернодробно заболяване, но има и няколко случая при пациенти без налични чернодробни заболявания.
- необяснимо чувство на дистрес, несвързано с халюцинации, но което може да затрудни ясното и разумно мислене
- самоубийство

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате SUSTIVA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и върху картонената опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа SUSTIVA

- Всяка твърда капсула SUSTIVA съдържа 200 mg от активното вещество ефавиренц.
- Другите съставки на съдържанието на твърдата капсула са: натриев лаурилсулфат, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат и натриев нишестен гликолат.
- Обвивката на капсулата съдържа: желатин, натриев лаурилсулфат, жълт железен оксид (E172) и силициев диоксид (E551).
- Текстът върху капсулите е отпечатан с мастила, които съдържат яркочервена карминова киселина (E120), индиго кармин (E132) и титанов диоксид (E171).

Как изглежда SUSTIVA и какво съдържа опаковката

Капсулите SUSTIVA 200 mg са в бутилки с 90 капсули и в опаковки от 42 x 1 капсули в алуминиеви, перфорирани еднодозови блистери. Не всички опаковки може да са на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката:**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**SUSTIVA 600 mg филмирани таблетки
ефавиренц (efavirenz)**

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява SUSTIVA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете SUSTIVA
3. Как да приемате SUSTIVA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате SUSTIVA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява SUSTIVA и за какво се използва

SUSTIVA, който съдържа ефавиренц като активно вещество, е представител на група антиретровирусни лекарства, наречени нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ). Той представлява **антиретровирусно лекарство, което повлиява инфекцията с човешки имунодефицитен вирус (HIV-1)** посредством намаляване на количеството на вируса в кръвта. Използва се при възрастни, юноши и деца на възраст 3 месеца и по-големи, и с телесно тегло най-малко 3,5 kg.

Вашият лекар Ви е предписал SUSTIVA, тъй като имате HIV инфекция. В съчетание с други антиретровирусни лекарства SUSTIVA намалява нивото на HIV в кръвта. Това ще подсили имунната Ви система и ще намали риска от развитие на заболявания, свързани с HIV инфекция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете SUSTIVA

Не приемайте SUSTIVA

- **ако сте алергични** към ефавиренц или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Потърсете Вашия лекар или фармацевт за съвет.
- **ако имате тежко чернодробно заболяване.**
- **ако имате проблеми със сърцето, като промяна в сърдечния ритъм или сърдечната честота, забавен сърдечен ритъм или тежко сърдечно заболяване.**
- ако някой от членовете на Вашето семейство (родители, баби и дядовци, братя или сестри) внезапно е починал от сърдечен проблем или е бил роден със сърдечни проблеми.
- ако Вашият лекар Ви е казал, че имате високи или ниски стойности на електролити в кръвта, като калий или магнезий.
- **ако в момента приемате някое от следните лекарства (вижте, също “Други лекарства и Sustiva”):**
 - **астемизол или терфенадин** (използвани за лечение на алергични симптоми)
 - **бепридил** (използван за лечение на сърдечно заболяване)
 - **цизаприд** (използван за лечение на киселини)
 - **ерготаминови алкалоиди** (например ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин

- или метилергоновин) (използвани за лечение на мигрена и клъстърно главоболие)
- **мидазолам** или **триазолам** (използвани за по-добър сън)
- **пимозид, имипрамин, амитриптилин или кломипрамин** (използван за лечение на определени психични заболявания)
- **елбасвир или гразопревир** (използвани за лечение на хепатит С)
- **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*) (билка използвана при депресия и тревожност)
- **флекаинид, метопролол** (използвани за лечение на неравномерен сърдечен ритъм)
- **определени антибиотици** (макролиди, флуороквинолони, имидазол)
- **триазолови противогъбични средства**
- някои **антималарийни средства**
- **метадон** (използван за лечение на опиатна зависимост)

Ако приемате някое от тези лекарства, незабавно информирайте Вашия лекар.

Приемането на тези лекарства едновременно със SUSTIVA може да създаде възможност за сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции или да преустанови нормалното действие на SUSTIVA.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете SUSTIVA

- **SUSTIVA трябва да се приема с други лекарства, които действат срещу HIV вируса.** Ако SUSTIVA е започнат, поради това, че досегашното лечение не е довело до предпазване от вирусното размножаване, трябва да бъде започнато по същото време и друго лекарство, неприемано до момента.
- Това лекарство не може да излекува HIV инфекцията и Вие може да продължите да развивате инфекции или други заболявания, свързани с HIV.
- Вие трябва да бъдете под наблюдение от Вашия лекар, докато взимате SUSTIVA.
- **Моля, кажете на Вашия лекар:**
 - **ако сте имали предшестващо психично заболяване**, включително депресия или наркотична или алкохолна зависимост. Информирайте незабавно вашия лекар, ако се чувствате депресирани, имате мисли за самоубийство или странни мисли (вижте точка 4. *Възможни нежелани реакции*).
 - **ако сте имали предходни гърчове** или ако сте провеждали противогърчово лечение с лекарства като карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин. Ако приемате или сте приемали някое от тези лекарства, може да се наложи Вашият лекар да провери нивото на тези лекарства в кръвта, за да се увери, че то не се повлиява, докато приемате SUSTIVA. Вашият лекар може да Ви даде друго противогърчово лекарство.
 - **ако сте имали предшестващо чернодробно заболяване, включително активен хроничен хепатит.** При пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинация от антиретровирусни средства, съществува повишен риск от развитие на тежки и потенциално животозастрашаващи чернодробни проблеми. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да провери как функционира черния Ви дроб или може да смени лекарството Ви с друго. **Ако имате тежко чернодробно заболяване, не приемайте SUSTIVA** (вижте точка 2. *Не приемайте SUSTIVA*).
 - **ако имате сърдечно нарушение, като необичаен електрически сигнал, наречен удължаване на QT интервала.**

■ След като започнете да приемате SUSTIVA, внимавайте за:

- **признаци на замайване, затруднения със съня, сънливост, затруднена концентрация или ярки сънища.** Тези нежелани реакции могат да се проявят през първите 1 или 2 дни от лечението и обикновено отминават след първите 2 до 4 седмици.
- **каквито и да било признаци на кожен обрив.** Ако забележите някакви признаци на тежък обрив с мехури или висока температура, преустановете приемането на SUSTIVA и незабавно уведомете Вашия лекар. Ако сте имали обрив при лечение с друг ННИОТ, може да сте с по-висок риск за получаване на обрив при лечение със SUSTIVA.
- **каквито и да било признаци на възпаление или инфекция.** При някои пациенти с напреднала HIV инфекция (СПИН) и анамнеза за опортюнистична инфекция, признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции могат да възникнат скоро след като анти-HIV терапията е започната. Предполага се, че тези симптоми се дължат на засилен имунен отговор, което дава възможност на организма да се бори срещу съществуващи инфекции без изразена симптоматика. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция, моля веднага информирайте Вашия лекар. В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на HIV инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.
- **проблеми с костите.** При някои от пациентите, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имunosупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

Деца и юноши

SUSTIVA не се препоръчва при деца на възраст под 3 месеца или с телесно тегло под 3,5 kg, тъй като той не е адекватно проучван при тези пациенти.

Други лекарства и SUSTIVA

Не трябва да приемате SUSTIVA с определени лекарства. Те са изброени в Не приемайте SUSTIVA, в началото на точка 2. Те включват някои често употребявани лекарства и една билка (жълт кантарион), които могат да предизвикат значителни взаимодействия.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

SUSTIVA може да взаимодейства с други лекарства, включително растителни препарати като екстракти от Гинко билоба. В резултат, количествата SUSTIVA или други лекарства в кръвта Ви могат да бъдат чувствително повлияни. Това може да попречи на правилното действие на

лекарството или да влоши нежеланите реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да промени дозата или да провери нивата в кръвта. **Важно е да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:**

- **Други лекарства, използвани при HIV инфекция:**
 - протеазни инхибитори: дарунавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, атазанавир подсилен с ритонавир, саквинавир или фозампренавир/саквинавир. Вашият лекар може да реши да Ви даде друго лекарство или да промени дозата на протеазните инхибитори.
 - маравирок
 - комбинираната таблетка, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир не трябва да се приема със SUSTIVA, освен ако Вашият лекар не Ви е препоръчал, тъй като последният съдържа ефавиренц, което е активното вещество в SUSTIVA.
- **Лекарства, използвани за лечение на инфекция с хепатит С вирус:** боцепревир, телапревир, елбасвир/гразопревир, симепревир, софосбувир/велпатасвир, софосбувир/велпатасвир/воксилапревир, глекапревир/пибрентасвир.
- **Лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции, включително туберкулоза и СПИН-свързан микобактериум авиум комплекс:** кларитромицин, рифабутин, рифампицин. Вашият лекар може да прецени дали да промени дозата или да Ви даде алтернативен антибиотик. Освен това Вашият лекар може да Ви предпише по-висока доза SUSTIVA.
- **Лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (противогъбични):**
 - вориконазол. SUSTIVA може да понижи количеството на вориконазол в кръвта, а вориконазол може да повиши количеството на SUSTIVA в кръвта Ви. Ако вземате тези две лекарства едновременно, дозата вориконазол трябва да бъде повишена, а дозата ефавиренц да бъде намалена. Първо трябва да се консултирате с Вашия лекар.
 - итраконазол. SUSTIVA може да намали количеството на итраконазол в кръвта Ви.
 - позаконазол. SUSTIVA може да намали количеството на позаконазол в кръвта Ви.
- **Лекарства, използвани за лечение на паразитни инфекции:**
 - Празиквантел. SUSTIVA може да понижи количеството на празиквантел в кръвта Ви. Ако приемате тези две лекарства едновременно, Вашият лекар може да препоръча увеличаване на дозата празиквантел, ако е необходимо.
- **Лекарства, използвани за лечение на малария:**
 - артемесер/лумефантрин: SUSTIVA може да намали количеството на артемесер/лумефантрин в кръвта Ви.
 - атоваквон/прогванил: SUSTIVA може да намали количеството на атоваквон/прогванил в кръвта Ви.
- **Лекарства, използвани за лечение на гърчове/пристъпи (антиконвулсанти):** карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал. SUSTIVA може да намали или увеличи количеството на антиконвулсантите в кръвта Ви. Карбамазепин може да стане причина за възможно по-слаб ефект на SUSTIVA. Вашият лекар може да прецени необходимостта да Ви даде друг антиконвулсант.
- **Лекарства, използвани за понижаване нивото на мастите в кръвта (наречени още статини):** аторвастатин, правастатин, симвастатин. SUSTIVA може да намали количеството на статините в кръвта Ви. Вашият лекар ще провери нивото на холестерола Ви и ще прецени дали се налага промяна на дозата на статина.

- **Метадон** (лекарство, използвано за лечение на опиатна зависимост): Вашият лекар може да препоръча алтернативно лечение.
- **Метамизол**, лекарство, използвано за лечение на болка и висока температура.
- **Сертралин** (лекарство, използвано за лечение на депресия): Вашият лекар може да реши да промени Вашата доза сертралин.
- **Бупропион** (лекарство, използвано за лечение на депресия или което Ви помага да спрете да пушите): може да се наложи Вашият лекар да промени Вашата доза бупропион.
- **Дилтиазем или подобни лекарства (наречени блокери на калциевите канали, които са лекарства, обикновено използвани за високо кръвно налягане или сърдечни проблеми):** когато започнете да приемате SUSTIVA, може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на блокера на калциевите канали.
- **Имуносупресанти като циклоспорин, сиролимус или такролимус** (лекарства, използвани за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган): когато започнете или спрете да приемате SUSTIVA Вашият лекар ще наблюдава стриктно Вашите плазмени нива на имуносупресанта и може да се наложи да коригира дозата.
- **Хормонални контрацептиви, като например хапчета против забременяване и инжекционни контрацептиви (например Депо-Провера) или имплантирани контрацептиви (например Импланон):** трябва също да използвате и надеждни бариерни методи за контрацепция (вижте Бременност, кърмене и фертилитет). SUSTIVA може да намали действието на хормоналните контрацептиви. При жени, приемащи SUSTIVA, е настъпвала бременност докато са използвали имплантиран контрацептив, въпреки че не е установено, че лечението със SUSTIVA е причина за неуспешната контрацепция.
- **Варфарин или аценокумарол** (лекарства, използвани за намаляване на способността на кръвта да се съсирва): може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на варфарин или аценокумарол.
- Екстракти от Гинко билоба (растителен препарат)
- **Лекарства, които влияят на съредния ритъм:**
 - **Лекарства, използвани за лечение на проблеми на сърдечния ритъм: като флекаинид или метопролол.**
 - **Лекарства, използвани за лечение на депресия, като имипрамин, амитриптилин или кломипрамин.**
 - **Антибиотици, включващи следните видове: макролиди, флуороквинолони или имидазоли.**

SUSTIVA с храна и напитки

Приемът на SUSTIVA на празен стомах може да намали нежеланите лекарствени реакции. Сокът от грейпфрут трябва да се избягва при прием на SUSTIVA.

Бременност и кърмене

Жените не трябва да забременяват при провеждане на лечение със SUSTIVA и 12 седмици след това. Вашият лекар може да поиска да направи изследване за бременност, за да е сигурен, че не сте бременна преди да започнете лечение със SUSTIVA.

Ако има възможност да забременеете докато получавате SUSTIVA, трябва да използвате надежден бариерен контрацептивен метод (например, презерватив) с други контрацептивни методи включително перорален (хапче) или други хормонални контрацептиви (например имплантати, инжекция). Ефавиренц може да остане в кръвта известно време след спиране на

лечението. Поради това трябва да продължите да използвате контрацептивни мерки, като описаните по-горе, 12 седмици след като спрете лечението със SUSTIVA.

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или имате намерение да забременявате. Ако сте бременна може да приемате SUSTIVA само в случай, че решите заедно с Вашия лекар, че лечението е абсолютно необходимо. Обърнете се за съвет към Вашия лекар или фармацевт преди да приемате което и да е лекарство.

Сериозни вродени дефекти на плода са наблюдавани при неродени животни и при бебета на жени, лекувани по време на бременността с ефавиренц или с комбинирано лекарство, съдържащо ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир. Ако сте приемали SUSTIVA или комбинирана таблетка, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир по време на бременността, Вашият лекар може да иска да се направят редовни изследвания на кръвта и други диагностични изследвания за наблюдение развитието на Вашето дете.

Не трябва да кърмите Вашето бебе, ако приемате SUSTIVA.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

SUSTIVA съдържа ефавиренц и може да причини замайване, нарушена концентрация и сънливост. Ако имате подобни оплаквания, трябва да избягвате да шофирате или работите с машини.

SUSTIVA съдържа

250 mg лактоза в дневната доза от 600 mg.

Ако Вашият лекар Ви е уведомил, че имате непоносимост към някои захари, преди да вземате този продукт уведомете Вашия лекар.

3. Как да приемате SUSTIVA

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Препоръчва се таблетката да се преглътне цяла с вода. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще Ви даде инструкции за точното дозиране.

- Дозата за възрастни е 600 mg еднократно дневно.
- Може да се наложи дозата на SUSTIVA да бъде увеличена или намалена, ако освен него приемате и определени лекарства (вижте Други лекарства и SUSTIVA).
- SUSTIVA е за перорално приложение. Препоръчва се SUSTIVA да се приема на празен стомах, за предпочитане преди лягане. Това може да направи някои нежелани реакции (например замайване, сънливост) по-малко неприятни. "На празен стомах" обикновено означава 1 час преди или два часа след хранене.
- Препоръчва се капсулата да се погълта цяла с вода.
- SUSTIVA трябва да се взима всеки ден.
- SUSTIVA не трябва да се използва никога самостоятелно при лечението на HIV.
- SUSTIVA трябва винаги да се използва в съчетание с други лекарства против HIV.

Употреба при деца и юноши

- SUSTIVA филмирани таблетки не са подходящи за деца с тегло под 40 kg.
- Дозата при деца с телесно тегло 40 kg или повече е 600 mg веднъж дневно

Ако сте приели повече от необходимата доза SUSTIVA

Ако поемете много голямо количество SUSTIVA, трябва да се обадите на своя лекар или в най-близкото спешно отделение. Носете опаковката с Вас, за да можете по-лесно да покажете какво сте взели.

Ако сте пропуснали да приемете SUSTIVA

Опитайте се да не пропускате приемите на лекарството. **Ако все пак пропуснете един прием**, вземете следващата капсула възможно най-скоро, но не удвоявайте дозата, за да наваксате забравената доза. Ако се нуждаете от съвет за планиране на най-доброто време за взимане на лекарството, можете да се допитате до Вашия лекар или фармацевт.

Ако спрете да приемате SUSTIVA

Когато наличният Ви SUSTIVA започне да се изчерпва, трябва да получите още от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, тъй като при спиране на лекарството дори и за кратко, количеството на вирусите в кръвта може да започне да се увеличава. След това повлияването на вируса може да стане по-трудно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При лечение на HIV инфекция, не винаги е възможно да се разпознае, дали някои от нежеланите реакции са причинени от SUSTIVA или от други лекарства, които приемате едновременно, или от самото HIV заболяване.

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Най-съществените нежелани реакции, докладвани при употребата на SUSTIVA в съчетание с други лекарства против HIV, са кожен обрив и неврологични симптоми.

Ако получите обрив, трябва да потърсите съдействието на Вашия лекар, тъй като някои обриви могат да бъдат сериозни. Повечето обриви обаче отзвучават, без да се налага каквато и да е промяна в лечението със SUSTIVA. Обривите се наблюдават по-често при деца, отколкото при възрастни, лекувани със SUSTIVA.

Неврологичните симптоми обикновено се наблюдават при започване на лечението за първи път и най-често стихват в първите няколко седмици. В едно проучване, неврологичните симптоми често се появяват през първите 1-3 часа след приемане на дозата. Ако имате такива оплаквания, Вашият лекар може да Ви предложи да взимате SUSTIVA преди сън и на празен стомах. Някои пациенти имат по-сериозни симптоми, които могат да засегнат настроението или способността за трезво мислене. Някои пациенти действително са извършили самоубийство. Тези проблеми по-често настъпват при пациенти, които имат данни за предшестващо душевно заболяване. Винаги съобщавайте незабавно на Вашия лекар за тези или каквито и да е други нежелани реакции по време на лечението със SUSTIVA.

Уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (засягат повече от 1 потребител на 10)

– кожен обрив

Чести (засягат 1 до 10 потребители на 100)

- ярки сънища, затруднена концентрация, замайване, главоболие, затруднения със съня, сънливост, проблеми с координацията или баланса
- стомашна болка, диария, гадене, повръщане
- сърбеж
- уморяемост
- тревожно усещане, депресия

Изследванията може да покажат:

- повишени чернодробни ензими в кръвта
- повишени триглицериди (мастни киселини) в кръвта

Нечести (засягат 1 до 10 потребители на 1 000)

- нервност, забравяне, обърканост, гърчове, неестествени мисли
- замъглено виждане
- усещане за световъртеж (вертиго)
- болка в корема (стомаха) причинена от възпаление на панкреаса
- алергична реакция (свръхчувствителност), която може да причини тежки кожни реакции (еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson)
- пожълтяване на кожата или очите, сърбеж или болка в корема (стомаха), причинени от възпаление на черния дроб
- уголемяване на гърдите при мъже
- гневно поведение, засягане на настроението, виждане или чуване на нещо което в действителност не съществува (халюцинации), мания (психично състояние характеризиращо се с пристъпи на свръхактивност, претъждено или раздразнителност), параноя, суицидни мисли, кататония (състояние, при което пациентът за определено време е неподвижен и безмълвен)
- свирене, звънтене или друг постоянен шум в ушите
- тремор (треперене)
- зачервяване

Изследванията може да покажат:

- повишен холестерол в кръвта

Редки (засягат 1 до 10 потребители на 10 000)

- сърбящ обрив, причинен от реакция към слънцето
- чернодробна недостатъчност, в някои случаи водеща до смърт или трансплантация на черен дроб, е настъпила с ефавиренц. Повечето случаи са при пациенти, които вече са имали чернодробно заболяване, но има и няколко случая при пациенти без налични чернодробни заболявания.
- необяснимо чувство на дистрес, несвързано с халюцинации, но което може да затрудни ясното и разумно мислене
- самоубийство

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате SUSTIVA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и върху картонената опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа SUSTIVA

- Всяка филмирана таблетка SUSTIVA съдържа 600 mg от активното вещество ефавиренц.
- Другите съставки на съдържанието на филмираната таблетка са: кроскармелоза натрий, микрокристална целулоза, натриев лаурилсулфат, хидроксипропилцелулоза, лактоза монохидрат и магнезиев стеарат.
- Филмираното покритие на таблетката съдържа: хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), макрогол 400, жълт железен оксид (E172) и восък.
- Текстът върху филм таблетките е отпечатан с мастила, които съдържат хипромелоза (E464), пропилен гликол, яркочервена карминова киселина (E120), индиго кармин (E132) и титанов диоксид (E171).

Как изглежда SUSTIVA и какво съдържа опаковката

Филмирани таблетки SUSTIVA 600 mg са бутилки по 30 таблетки.

SUSTIVA 600 mg филмирани таблетки се предлагат и в опаковки с 30 x 1 или групови опаковки от 90 (3 опаковки от 30 x 1) филмирани таблетки в алуминиеви блистери с единична доза. Не всички опаковки може да са на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>