

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ефавиренц Teva 600 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg ефавиренц (efavirenz).

### Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 9,98 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка

Жълта, с форма на капсула филмирана таблетка, с вдлъбнато релефно означение “Teva” от едната страна на таблетката и “7541” от другата.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Ефавиренц е показан за комбинирано антиретровирусно лечение на възрастни, юноши и деца на 3 години и повече, заразени с човешки имунодефицитен вирус-1 (HIV-1).

Ефавиренц не е адекватно проучван при пациенти с напреднало HIV заболяване, по-конкретно при пациенти с CD<sub>4</sub> брой < 50 клетки/mm<sup>3</sup> 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 комбинираната терапия базирана на ПИ след неефективна терапевтична схема, включваща ефавиренц 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 се препоръчва прием на лекарството преди сън (вж. точка 4.8).

*Възрастни и подрастващи с тегло над 40 kg*

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

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

#### *Корекция на дозата*

Ако ефавиренц се прилага едновременно с вориконазол, поддържащата доза на вориконазол трябва да се увеличава до 400 mg на всеки 12 часа, а дозата на ефавиренц трябва да бъде намалена с 50%, т.е. до 300 mg веднъж дневно. Когато лечението с вориконазол се прекрати 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 на ефавиренц до 800 mg дневно (вж. точка 4.5).

#### Специални популации

##### *Бъбречно увреждане*

Фармакокинетиката на ефавиренц не е проучвана при пациенти с бъбречна недостатъчност; все пак по-малко от 1% от дозата ефавиренц се екскретира непроменена в урината, поради което влиянието на бъбречното увреждане върху 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 препоръчаната за тях доза ефавиренц. Пациентите трябва да бъдат мониторирани внимателно за свързани с дозата нежелани реакции, особено симптоми от страна на нервната система (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Начин на приложение

Препоръчително е Ефавиренц Teva да се приема на гладно. Повишените концентрации на ефавиренц, наблюдавани след приложение на Ефавиренц Teva 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 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, триазолам, 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 животозастрашаващи нежелани реакции (например сърдечна аритмия, трайно седиране или потискане на дишането) (вж. точка 4.5).

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

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Ефавиренц не трябва да се прилага като монотерапия за лечение на HIV или да се добавя като единствено средство към неефекасна терапевтична схема. Бързо се появява резистентен вирус, когато ефавиренц се прилага като монотерапия. При избор на нови антиретровирусни средства,

които да се използват заедно с ефавиренц, трябва да се вземе предвид възможността за кръстосана резистентност (вж. точка 5.1).

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

Едновременното приложение 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.

Макар че ефективното вирусно потискане с антиретровирусна терапия доказано значително намалява риска от предаване по полов път, не може да бъде изключен остатъчен риск. Трябва да се вземат предпазни мерки за предотвратяване на предаването в съответствие с националните указания.

Ако приложението на някой от антиретровирусните лекарствени продукти от комбинираната терапия се прекъсне, поради подозирана непоносимост, трябва сериозно да се обмисли прекратяване употребата на всички антиретровирусни лекарствени продукти. Приложението на антиретровирусните лекарствени продукти трябва да се възстанови едновременно с отзвучаване на проявите на непоносимост. Междинна монотерапия и последователно въвеждане на антиретровирусните средства не е препоръчително, поради повишен риск от селекция на резистентни вируси.

### Обрив

В клинични проучвания с ефавиренц има описани случаи на лек до средно тежък кожен обрив, които обикновено отзвучават в хода на лечението. Подходящи антихистамини и/или кортикостероиди може да подобрят поносимостта и да ускорят изчистването на обрива. Тежък обрив свързан с образуване на мехури, влажни ерозии или улцерации е наблюдаван при по-малко от 1% от пациентите на лечение с ефавиренц. Честотата на поява на еритема мултиформе или синдром на Stevens-Johnson е приблизително 0,1%. Лечението с ефавиренц трябва да се прекрати при пациенти, при които се развива тежък обрив с везикулация, десквамация, засягане на лигавиците или треска. Ако лечението с ефавиренц се прекрати, трябва да се обмисли прекъсване 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 животозастрашаваща кожна реакция (напр. синдром на Stevens-Johnson), докато са приемали друг ННИОТ.

### Психични симптоми

Докладвани са психични нежелани реакции при пациенти на лечение 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 постмаркетинговия период са докладвани случаи на тежка депресия, самоубийство, делузии и наподобяващо психоза поведение. Пациентите трябва да бъдат посъветвани, ако наблюдават 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 надвишава ползата от нея (вж. точка 4.8).

## Неврологични симптоми

Симптоми, които включват, но не се ограничават до замаяност, безсъние, сънливост, нарушена концентрация и кошмарни сънища са често докладвани нежелани реакции при пациенти, които са получавали ефавиренц 600 mg дневно в клинични проучвания (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 ако наблюдават 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, които получават ефавиренц, основно при наличие на известна анамнеза за припадъци. При пациенти, които успоредно получават антиконвулсивни лекарствени продукти, метаболизирани предимно през черния дроб като фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал, може да е необходимо периодично мониториране на плазмените им нива. В проучване върху лекарствените взаимодействия, плазмените концентрации на карбамазепин се понижават когато карбамазепин се прилага едновременно с ефавиренц (вж. точка 4.5). Трябва да се предприемат 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 рискови фактори, които може да бъдат установени (вж. точка 4.8). Трябва да се обмисли проследяване на чернодробните ензими при пациенти без предшестващи чернодробни нарушения или други рискови фактори.

## Ефект на храната

Прилагането на Ефавиренц Teva с храна може да увеличи експозицията на ефавиренц (вж. точка 5.2) и да доведе до увеличаване честотата на нежеланите реакции (вж. точка 4.8). Препоръчва се Ефавиренц Teva 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 локализиращи микобактериални инфекции и пневмония предизвикана от *Pneumocystis jiroveci* (известна преди като *Pneumocystis carinii*). Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и при необходимост 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 (включително приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, 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 недостатъчни данни за определяне необходимостта от корекция на дозата. Поради значителния метаболизъм на ефавиренц по пътя на цитохром P450 и ограничения опит при пациенти с хронично чернодробно заболяване, трябва да се внимава при приложение на ефавиренц при пациенти с леко чернодробно увреждане. Пациентите трябва да бъдат мониторираны внимателно за свързани с дозата нежелани 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 и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, съществува повишен риск от развитие на тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани 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 мониторираны според стандартната практика. Ако са налице данни за влошаване на чернодробното заболяване или продължително повишаване стойностите на серумните трансминази 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 прекратяване на терапията (вж. точка 4.8).

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

#### *Бъбречно увреждане*

Фармакокинетиката на ефавиренц не е проучвана при пациенти с бъбречна недостатъчност; все пак, по-малко от 1% от дозата ефавиренц се екскретира непроменена в урината, така че влиянието на бъбречното увреждане върху елиминиране 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 проучвания не е достатъчен, за да може да се прецени дали те реагират по различен начин от по-младите пациенти.

### Педиатрична популация

Обрив е съобщен при 26 от 57 деца (46%) на лечение с ефавиренц по време на 48-седмичен период, като при три от тях той е бил тежък. Може да се обмисли профилактика с подходящи антихистамини преди започване на лечението с ефавиренц при деца.

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 *in vivo* е индуктор на CYP3A4, CYP2B6 и UGT1A1. При едновременно прилагане с ефавиренц плазмените концентрации на съединения, които са субстрати на тези ензими, може 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 приложение с жълт кантарион е противопоказано (вж. точка 4.3). Едновременното приложение с екстракти от Гинко билоба не се препоръчва (вж. точка 4.4).

### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията 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, животозастрашаващи събития. (вж. точка 4.3).

### Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

Едновременно приложение на ефавиренц и жълт кантарион или растителни продукти, които съдържат жълт кантарион е противопоказано. При едновременно приложение с жълт кантарион, плазмените нива на ефавиренц може да се понижат, поради индуциране от жълтия кантарион на метаболизиращи лекарството ензими и/или транспортни протеини. Ако пациент вече приема жълт кантарион, той трябва да спре употребата на жълтия кантарион и да се проверят 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 на 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 неантиретровирусни лекарствени продукти са описани в Таблица 1 по-долу (повишаването е отбелязано с “↑”, понижаването с “↓”, без промяна с “↔”, 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 проведени със здрави доброволци, освен ако е посочено друго.

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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> с доверителни интервали, ако са налични <sup>a</sup> (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
<b>ПРОТИВОИНФЕКЦИОЗНИ</b>		
<b>Антиретровирусни</b>		
<i>Протеазни инхибитори (ПИ)</i>		
Атазанавир/ритонавир/ефавиренц (400 mg веднъж дневно/100 mg веднъж дневно/600 mg веднъж дневно, всички приемани с храна)	Атазанавир (pm): AUC: ↔* (↓ 9 до ↑ 10) C <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8 до ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓ 31 до ↓ 51)	Едновременно приложение на ефавиренц с атазанавир/ритонавир не се препоръчва. Ако е необходимо едновременно приложение на атазанавир и ННИОТ, може да се обмисли увеличаване 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 веднъж дневно/200 mg веднъж дневно/600 mg веднъж дневно, всички приемани с храна)	Атазанавир (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 до ↑ 26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5 до ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 12*/** (↓ 16 до ↑ 49) (CYP3A4 индукция). * Когато се сравнява с атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно вечер, без ефавиренц. Това понижаване в C <sub>min</sub> 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 <sub>min</sub> : ↓ 31% C <sub>max</sub> : ↓ 15 % (CYP3A4 индукция) Ефавиренц: AUC : ↑ 21% C <sub>min</sub> : ↑ 17% (CYP3A4 потискане) C <sub>max</sub> : ↑ 15%	Ефавиренц в комбинация с дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно може да доведе до субоптимални стойности на C <sub>min</sub> 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 се прилага с



Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> с доверителни интервали, ако са налични <sup>a</sup> (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
		внимание. Вижте също реда за ритонавир по-долу.
Фозампренавир/ритонавир/ефавиренц (700 mg два пъти дневно/100 mg два пъти дневно/600 mg веднъж 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 веднъж дневно)	Индинавир: AUC: ↓ 31% (↓ 8 до ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 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, която съдържа едновременно ефавиренц и индинавир.
Индинавир/ритонавир/ефавиренц (800 mg два пъти дневно/100 mg два пъти дневно/600 mg веднъж дневно)	Индинавир: AUC: ↓ 25% (↓ 16 до ↓ 32) <sup>b</sup> C <sub>max</sub> : ↓ 17% (↓ 6 до ↓ 26) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> : ↓ 50% (↓ 40 до ↓ 59) <sup>b</sup> Ефавиренц: Няма клинично значимо взаимодействие. Средната геометричната C <sub>min</sub> за индинавир (0,33 mg/l), когато се прилага с ритонавир и ефавиренц е по-висока от историческите данни за средна C <sub>min</sub> (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	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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> с доверителни интервали, ако са налични <sup>a</sup> (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
	неинфектирани доброволци.	
<p>Лопинавир/ритонавир меки капсули или перорален разтвор/ефавиренц</p> <p>Лопинавир/ритонавир таблетки/ефавиренц (400/100 mg два пъти дневно/600 mg веднъж дневно)</p> <p>(500/125 mg два пъти дневно/600 mg веднъж дневно)</p>	<p>Значително намаление на експозицията на лопинавир.</p> <p>Лопинавир концентрации: ↓ 30-40%</p> <p>Лопинавир концентрации: подобни на лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно без ефавиренц.</p>	<p>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 вместо 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 на лопинавир/ритонавир таблетки трябва да се увеличат до 500/125 mg два пъти дневно, когато се прилагат с ефавиренц 600 mg веднъж дневно. Вижте също реда за ритонавир по-долу.</p>
<p>Нелфинавир/ефавиренц (750 mg q8h/600 mg веднъж дневно)</p>	<p>Нелфинавир: AUC: ↑ 20% (↑ 8 до ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↑ 21% (↑ 10 до ↑ 33) Комбинацията общо взето се понася добре.</p>	<p>Не се налага корекция на дозата за който и да е от тези лекарствени продукти.</p>
<p>Ритонавир/ефавиренц (500 mg два пъти дневно/600 mg веднъж дневно)</p>	<p>Ритонавир: Сутрешна AUC: ↑ 18% (↑ 6 до ↑ 33) Вечерна AUC: ↔ Сутрешна C<sub>max</sub>: ↑ 24% (↑ 12 до ↑ 38) Вечерна C<sub>max</sub>: ↔ Сутрешна C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 9 до ↑ 86)<sup>б</sup> Вечерна C<sub>min</sub>: ↑ 24% (↑ 3 до ↑ 50)<sup>б</sup></p> <p>Ефавиренц: AUC: ↑ 21% (↑ 10 до ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↑ 14% (↑ 4 до ↑ 26) C<sub>min</sub>: ↑ 25% (↑ 7 до ↑ 46)<sup>б</sup> (инхибиране на CYP-медиран окислителен метаболизъм) Когато ефавиренц се прилага едновременно с ритонавир 500 mg или 600 mg два пъти</p>	<p>Когато се използва ефавиренц с ниска доза ритонавир, трябва да се има предвид възможността от повишаване честотата на свързаните с ефавиренц нежелани събития, поради възможното фармакодинамично взаимодействие.</p>

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> с доверителни интервали, ако са налични <sup>a</sup> (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
	дневно, комбинацията не се понася добре (например появяват се замаяност, гадене, парестезия и повишени чернодробни ензими). Няма достатъчно данни за поносимостта на ефавиренц с ниска доза ритонавир (100 mg веднъж или два пъти дневно).	
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.
<i>CCR5 антагонист</i>		
Маравирок/ефавиренц (100 mg два пъти дневно/600 mg веднъж дневно)	Маравирок: AUC <sub>12</sub> : ↓ 45% (↓ 38 до ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 51% (↓ 37 до ↓ 62) Концентрацията на ефавиренц не е измерена, не се очаква ефект.	Направете справка с КХП на продукти, които съдържат маравирок.
<i>Интегразни инхибитори</i>		
Ралтегравир/ефавиренц (400 mg еднократна доза/-)	Ралтегравир: AUC ↓ 36% C <sub>12</sub> : ↓ 21% C <sub>min</sub> : ↓ 36% (UGT1A1 индукция)	Не се налага корекция на дозата ралтегравир.
<i>НИОТ и ННИОТ</i>		
НИОТ/ефавиренц	Не са провеждани специални проучвания за взаимодействието между ефавиренц и НИОТ, освен ламивудин, зидовудин и тенофовир дизопростил фумарат. Не се очакват клинично значими взаимодействия, тъй като НИОТ се метаболизира 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

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> с доверителни интервали, ако са налични <sup>a</sup> (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
		ефикасност и безопасност, едновременното приложение на ефавиренц и друг ННИОТ не се препоръчва.
<b>Хепатит С антивирусни средства</b>		
Боцепревир/Ефавиренц (800 mg 3 пъти дневно/600 mg веднъж дневно)	Боцепревир: AUC: ↔ 19 %* C <sub>max</sub> : ↔ 8 % C <sub>min</sub> : ↓ 44 % Ефавиренц: AUC: ↔ 20 % C <sub>max</sub> : ↔ 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 приложение 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 <sub>max</sub> : ↓ 14 % (↓ 3 до ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25 % (↓ 14 до ↓ 34)% Ефавиренц: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 до ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 15 до ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10 % (↑ 1 до ↓ 19)% (CYP3A индукция от ефавиренц)	При едновременно приложение 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 <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 46 до ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91 % (↓ 88 до ↓ 92) Ефавиренц: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Без ефект (↔) равно на понижаване на средното изчислено отношение ≤ 20 % или повишаване на средното изчислено отношение ≤ 25 %  (CYP3A4 индукция от ефавиренц)	Едновременното приложение 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 приложение на симепревир и ефавиренц.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> с доверителни интервали, ако са налични <sup>a</sup> (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
<b>Антибиотици</b>		
Азитромицин/ефавиренц (600 mg еднократна доза/400 mg веднъж 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 веднъж дневно)	<p>Кларитромицин: AUC: ↓ 39% (↓ 30 до ↓ 46) C<sub>max</sub>: ↓ 26% (↓ 15 до ↓ 35)</p> <p>Кларитромицин 14-хидроксиметаболит: AUC: ↑ 34% (↑ 18 до ↑ 53) C<sub>max</sub>: ↑ 49% (↑ 32 до ↑ 69)</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 11% (↑ 3 до ↑ 19) (CYP3A4 индукция) Обрив се развива при 46% от неинфектирани доброволци получили ефавиренц и кларитромицин.</p>	Клиничната значимост на тези промени в плазмените нива на кларитромицин 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.
<b>Антимикобактериални средства</b>		
Рифабутин/ефавиренц (300 mg веднъж дневно/600 mg веднъж дневно)	<p>Рифабутин: AUC: ↓ 38% (↓ 28 до ↓ 47) C<sub>max</sub>: ↓ 32% (↓ 15 до ↓ 46) C<sub>min</sub>: ↓ 45% (↓ 31 до ↓ 56)</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 12% (↓ 24 до ↑ 1) (CYP3A4 индукция)</p>	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 веднъж дневно/600 mg веднъж дневно)	Ефавиренц: AUC: ↓ 26% (↓ 15 до ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 до ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 до ↓ 46) (CYP3A4 и CYP2B6 индукция)	Когато се взема с рифампицин от 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 прием без

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> с доверителни интервали, ако са налични <sup>a</sup> (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
		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.
<b>Противогъбични средства</b>		
Итраконазол/ефавиренц (200 mg q12h/600 mg веднъж дневно)	Итраконазол: AUC: ↓ 39% (↓ 21 до ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20 до ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27 до ↓ 58) (понижаване концентрациите на итраконазол: СУРЗА4 индукция)  Хидроксиитраконазол: AUC: ↓ 37% (↓ 14 до ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12 до ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18 до ↓ 60)  Ефавиренц: Няма клинично значима фармакокинетична промяна.	Тъй като не може да се направи препоръка за дозата на итраконазол, трябва да се обмисли алтернативно противогъбично лечение.
Позаконазол/ефавиренц --/400 mg веднъж дневно	Позаконазол: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (UDP-G индукция)	Едновременното приложение на позаконазол и ефавиренц трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента надвишава риска.
Вориконазол/ефавиренц (200 mg два пъти дневно/400 mg веднъж дневно)  Вориконазол/ефавиренц (400 mg два пъти дневно/300 mg веднъж дневно)	Вориконазол: AUC: ↓ 77% C <sub>max</sub> : ↓ 61% Ефавиренц: AUC: ↑ 44% C <sub>max</sub> : ↑ 38% Вориконазол: AUC: ↓ 7% (↓ 23 до ↑ 13)* C <sub>max</sub> : ↑ 23% (↓ 1 до ↑ 53)* Ефавиренц: AUC: ↑ 17% (↑ 6 до ↑ 29)** C <sub>max</sub> : ↔** *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 на 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 веднъж дневно. Когато лечението с вориконазол се прекрати, трябва да се възстанови началната доза ефавиренц.

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> с доверителни интервали, ако са налични <sup>a</sup> (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
Флуконазол/ефавиренц (200 mg веднъж дневно/400 mg веднъж 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.
<b>АНТИМАЛАРИЙНИ СРЕДСТВА</b>		
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 <sub>max</sub> : ↓ 21 % Дихидроартемизинин: AUC: ↓ 46 % C <sub>max</sub> : ↓ 38 % Лумефантрин: AUC: ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↔ Ефавиренц: AUC: ↓ 17 % C <sub>max</sub> : ↔ (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 антималярийната ефикасност.
Атоваквон и прогванил хидрохлорид/Ефавиренц (250/100 mg еднократна доза/600 mg веднъж дневно)	Атоваквон: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 до ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44 % (↓ 20 до ↓ 61)  Прогванил: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 до ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Едновременното приложение на атоваквон/прогванил с ефавиренц трябва да се избягва, когато е възможно.
<b>СРЕДСТВА, НАМАЛЯВАЩИ КИСЕЛИНОСТТА</b>		
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 приложение на ефавиренц с лекарствени продукти, които променят стомашното рН не се очаква да повлияе върху абсорбцията на ефавиренц.
<b>СРЕДСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ТРЕВОЖНИ СЪСТОЯНИЯ</b>		
Лоразепам/ефавиренц (2 mg еднократна доза/600 mg веднъж дневно)	Лоразепам: AUC: ↑ 7% (↑ 1 до ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 2 до ↑ 32) Тези промени не са отчетени като клинично значими.	Не се налага корекция на дозата и за двата лекарствени продукта.
<b>АНТИКОАГУЛАНТИ</b>		
Варфарин/ефавиренц Аценокумарол/Ефавиренц	Взаимодействието не е проучено. Възможно е ефавиренц да повиши или	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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> с доверителни интервали, ако са налични <sup>a</sup> (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
	понижи плазмените концентрации и ефектите на варфарин или аценокумарол.	
<b>АНТИКОНВУЛСАНТИ</b>		
Карбамазепин/ефавиренц (400 mg веднъж дневно/600 mg веднъж дневно)	<p>Карбамазепин: AUC: ↓ 27% (↓ 20 до ↓ 33) C<sub>max</sub>: ↓ 20% (↓ 15 до ↓ 24) C<sub>min</sub>: ↓ 35% (↓ 24 до ↓ 44)</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↓ 36% (↓ 32 до ↓ 40) C<sub>max</sub>: ↓ 21% (↓ 15 до ↓ 26) C<sub>min</sub>: ↓ 47% (↓ 41 до ↓ 53) (понижени концентрации на карбамазепин: CYP3A4 индукция; понижени концентрации на ефавиренц: CYP3A4 и CYP2B6 индукция) В стационарно състояние AUC, C<sub>max</sub> и C<sub>min</sub> на активния епоксид метаболит на карбамазепин остават непроменени. Едновременното прилагане на по-високи дози ефавиренц или карбамазепин не е проучвано.</p>	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 веднъж 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	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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> с доверителни интервали, ако са налични <sup>a</sup> (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
	метаболитни ензими и пътища на елиминиране с ефавиренц.	
<b>АНТИДЕПРЕСАНТИ</b>		
<b>Селективни инхибитори на обратния захват на серотонин (SSRI)</b>		
Сертралин/ефавиренц (50 mg веднъж дневно/600 mg веднъж дневно)	Сертралин: AUC: ↓ 39% (↓ 27 до ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 до ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 до ↓ 58) Ефавиренц: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 до ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4 индукция)	Увеличаването на дозата на сертралин трябва да бъде водено от клиничния отговор. Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Пароксетин/ефавиренц (20 mg веднъж дневно /600 mg веднъж 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.
<b>Инхибитор на обратното захващане на норепинефрин и допамин</b>		
Бупропион/Ефавиренц [150 mg еднократна доза (с удължено освобождаване)/600 mg веднъж дневно]	Бупропион: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 до ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34 % (↓ 21 до ↓ 47) Хидроксипропион: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50 % (↑ 20 до ↑ 80) (CYP2B6 индукция)	Увеличаването на дозата на 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.
<b>АНТИХИСТАМИНИ</b>		
Цетиризин/ефавиренц (10 mg еднократна доза/600 mg веднъж дневно)	Цетиризин: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 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.
<b>СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ СРЕДСТВА</b>		
<b>Блокери на калциевите канали</b>		
Дилтиазем/ефавиренц (240 mg веднъж)	Дилтиазем: AUC: ↓ 69% (↓ 55 до ↓ 79)	Корекцията на дозата на дилтиазем трябва да бъде

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> с доверителни интервали, ако са налични <sup>a</sup> (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
дневно/600 mg нъж дневно)	<p>C<sub>max</sub>: ↓ 60% (↓ 50 до ↓ 68) C<sub>min</sub>: ↓ 63% (↓ 44 до ↓ 75)</p> <p>Деацетил дилтиазем: AUC: ↓ 75% (↓ 59 до ↓ 84) C<sub>max</sub>: ↓ 64% (↓ 57 до ↓ 69) C<sub>min</sub>: ↓ 62% (↓ 44 до ↓ 75)</p> <p>N-монодезметил дилтиазем: AUC: ↓ 37% (↓ 17 до ↓ 52) C<sub>max</sub>: ↓ 28% (↓ 7 до ↓ 44) C<sub>min</sub>: ↓ 37% (↓ 17 до ↓ 52)</p> <p>Ефавиренц: AUC: ↑ 11% (↑ 5 до ↑ 18) C<sub>max</sub>: ↑ 16% (↑ 6 до ↑ 26) C<sub>min</sub>: ↑ 13% (↑ 1 до ↑ 26) (CYP3A4 индукция) Повишаването на фармакокинетичните параметри на ефавиренц не се счита за клинично значимо.</p>	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 блокер на калциевите канали, който е субстрат на CYP3A4 ензима, има потенциал за понижаване плазмените концентрации на блокера на калциевите канали.	Корекцията на дозата на блокерите на калциевите канали трябва да се ръководи от клиничния отговор (прочетете Кратката характеристика на продукта за съответния блокер на калциевите канали).
<b>ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, ПОНИЖАВАЩИ ЛИПИДИТЕ</b>		
<b>HMG Co-A редуктазен инхибитор</b>		
Аторвастатин/ефавиренц (10 mg веднъж дневно /600 mg веднъж дневно)	<p>AUC: ↓ 43% (↓ 34 до ↓ 50) C<sub>max</sub>: ↓ 12% (↓ 1 до ↓ 26)</p> <p>2-хидрокси аторвастатин: AUC: ↓ 35% (↓ 13 до ↓ 40) C<sub>max</sub>: ↓ 13% (↓ 0 до ↓ 23)</p> <p>4-хидрокси аторвастатин: AUC: ↓ 4% (↓ 0 до ↓ 31) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 9 до ↓ 51)</p> <p>Общо активност на HMG Co-A редуктазни инхибитори: AUC: ↓ 34% (↓ 21 до ↓ 41) C<sub>max</sub>: ↓ 20% (↓ 2 до ↓ 26)</p>	Периодично трябва да се проследява нивото 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 веднъж дневно /600 mg веднъж дневно)	<p>Правастатин: AUC: ↓ 40% (↓ 26 до ↓ 57) C<sub>max</sub>: ↓ 18% (↓ 59 до ↑ 12)</p>	Периодично трябва да се проследява нивото на холестерол. Може да се

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> с доверителни интервали, ако са налични <sup>a</sup> (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
		наложи корекция на дозата на правастатин (прочетете кратката характеристика на продукта правастатин). Не се налага корекция на дозата ефавиренц.
Симвастатин/ефавиренц (40 mg веднъж дневно /600 mg веднъж дневно)	Симвастатин: AUC: ↓ 69% (↓ 62 до ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63 до ↓ 79)  Симвастатин киселина: AUC: ↓ 58% (↓ 39 до ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32 до ↓ 58)  Обща активност на HMG Co-A редуказни инхибитори: AUC: ↓ 60% (↓ 52 до ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55 до ↓ 78) (CYP3A4 индукция) Едновременното прилагане на ефавиренц с аторвастатин, правастатин или симвастатин не повлиява стойностите за AUC или C <sub>max</sub> на ефавиренц.	Периодично трябва да се проследява нивото на холестерол. 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.
<b>ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ</b>		
Перорално: Етинилестрадиол+ норгестимат / ефавиренц (0,035 mg+0,25 mg веднъж дневно/600 mg веднъж дневно)	Етинилестрадиол: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8% (↑ 14 до ↓ 25)  Норелгестромин (активен метаболит): AUC: ↓ 64% (↓ 62 до ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46% (↓ 39 до ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82% (↓ 79 до ↓ 85)  Левоноргестрел (активен метаболит): AUC: ↓ 83% (↓ 79 до ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80% (↓ 77 до ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86% (↓ 80 до ↓ 90) (индукция на метаболизма)  Ефавиренц: няма клинично значимо взаимодействие	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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> с доверителни интервали, ако са налични <sup>a</sup> (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
	Клиничната значимост на тези ефекти не е известна.	
Инжекция: Депомедроксипрогестерон ацетат (DMPA)/ ефавиренц (150 mg i.m. еднократна доза DMPA)	В 3-месечно проучване на лекарствени взаимодействия не са открити значими различия във фармакокинетичните параметри на МРА при участниците в проучването, 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 в 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	Взаимодействието не е проучвано. 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).
<b>ИМУНОСУПРЕСОРИ</b>		
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 имуносупресор. Препоръчва се внимателно проследяване концентрациите на имуносупресора за период не по-малък от 2 седмици (до постигане на стабилни концентрации), когато се започва или прекратява лечение с ефавиренц.
<b>ОПИОИДИ</b>		
Метадон/ефавиренц (стабилно поддържане, 35-100 mg веднъж дневно /600 mg веднъж дневно)	Метадон: AUC: ↓ 52% (↓ 33 до ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25 до ↓ 59) (CYP3A4 индукция)	Пациентите трябва да се проследяват за симптоми на отнемане и дозата метадон да бъде увеличена ако се

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза)	Ефекти върху нивата на лекарствата Средна промяна в проценти в AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> с доверителни интервали, ако са налични <sup>a</sup> (механизъм)	Препоръки за едновременно приложение с ефавиренц
	В проучване на инфектирани с HIV венозни наркомани, едновременното прилагане на ефавиренц и метадон води до понижени плазмени нива на метадон и прояви на опиатна абстиненция. Дозата метадон е увеличена средно с 22% за да се облекчат симптомите на отнемане.	налага, за да се облекчат симптомите на отнемане.
Бупренорфин/налуксон/ефавиренц	Бупренорфин: AUC: ↓ 50%  Норбупренорфин: AUC: ↓ 71%  Ефавиренц: Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия.	Независимо от намаляването на експозицията на бупренорфин, няма пациенти, които проявяват симптоми на отнемане. При едновременно приложение може да не се наложи корекция на дозата бупренорфин или ефавиренц.

<sup>a</sup> 90% доверителни интервали, ако не е посочено друго.

<sup>b</sup> 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

##### Жени с детероден потенциал

Вижте по-долу и точка 5.3. Ефавиренц не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на пациентката изисква такова лечение. Жени с детероден потенциал трябва да направят тест за бременност преди да се започне лечение с ефавиренц.

##### Контрацепция при мъже и жени

Винаги трябва да се използва и 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

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, емтрацитабин 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-следствената връзка на тези събития с употребата на ефавиренц не е установена и знаменателят е неизвестен. 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 от 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 на лечение 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 новородените не може да бъде изключен. Кърменето трябва да бъде прекратено по време на лечение с ефавиренц. Препоръчва се инфектираните с HIV майки да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

### Фертилитет

Ефектът на ефавиренц върху мъжкия и женския фертилитет при плъхове е оценен при дози, при които се постига системна експозиция към лекарството, При децанатата при хора, които са получавали препоръчителната доза ефавиренц. В тези проучвания ефавиренц не е нарушавал чифтосването или фертилитета на мъжките, или женските плъхове (доза до 100 mg/kg/два пъти дневно) и не е повлиявал 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 замаяност, нарушения на концентрацията и/или сънливост. На пациентите трябва да бъде обяснено, че ако получат някой от тези симптоми, трябва да избягват рискови занимания като шофиране и работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Резюме на профила за безопасност

Проведени са клинични проучвания с ефавиренц при над 9 000 пациенти. В група от 1 008 възрастни пациенти на лечение с ефавиренц 600 mg дневно в съчетание с ПИ и/или НИОТ в контролирани клинични проучвания, най-често съобщаваните нежелани реакции, най-малко средно тежко изразени при не по-малко от 5% от пациентите са били обрив (11,6%), замаяност (8,5%), гадене (8,0%), главоболие (5,7%) и умора (5,5%). Най-проявените нежелани реакции свързвани с приложение на ефавиренц са обрив и неврологични 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 пациентина

лечение с ефавиренц. Употребата на ефавиренц с храна може да увеличи експозицията на ефавиренц и да доведе до повишена честота на нежеланите реакции (вж. точка 4.4).

Проследеният в дългосрочен план профил на безопасност на лечебните схеми, включващи ефавиренц е оценен в контролирано 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 нежеланите реакции с умерена и по-голяма тежест, с най-малко вероятна връзка със схемата на лечение (на база на оценката на изследователя), съобщени в клинични проучвания с ефавиренц прилаган в препоръчаната доза в рамките на комбинирана терапия (n= 1 008). Освен това, в италиански са изброени нежеланите реакции след пускане на пазара, които са свързани с ефавиренц съдържащи антиретровирусни схеми на лечение. Честотата е дефинирана на базата на следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) или много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

<i>Нарушения на имунната система</i>	
Нечести	Свърхчувствителност
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
Чести	Хипертриглицеридемия*
Нечести	Хиперхолестеролемия*
<i>Психични нарушения</i>	
Чести	Патологични сънища, тревожност, депресия, безсъние*
Нечести	Емоционална лабилност, агресия, състояние на обърканост, еуфорично настроение, халюцинации, мания, параноя, <i>психоза</i> <sup>†</sup> , суицидни опити, суицидна идеация*
Редки	<i>Делюзия</i> <sup>†</sup> , <i>невроза</i> <sup>†</sup> , <i>извършено самоубийство</i> <sup>†,*</sup>
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Чести	<i>Нарушение на церебеларната координация и равновесието</i> <sup>†</sup> , 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> <sup>†</sup>
<i>Нарушения на очите</i>	
Нечести	Замъглено виждане
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	
Нечести	<i>Шум в ушите</i> <sup>†</sup> , вертиго
<i>Съдови нарушения</i>	
Нечести	<i>Зачервяване</i> <sup>†</sup>
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Чести	Коремна болка, диария, гадене, повръщане
Нечести	Панкреатит
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Чести	Повишена аспартат аминотрансфераза (АСАТ)*, повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ)*, повишена гама-глутамилтрансфераза (ГГТ)*
Нечести	Остър хепатит
Редки	<i>Чернодробна недостатъчност</i> <sup>†,*</sup>
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Много чести	Обрив (11,6%)*
Чести	Сърбеж
Нечести	Еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson*
Редки	<i>Фотоалергичен дерматит</i> <sup>†</sup>

<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	
Нечести	Гинекомастия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Чести	Умора

\*,<sup>†,‡</sup> Вижте точка в. *Описание на избрани нежелани реакции* за повече подробности.

## Описание на избрани нежелани реакции

### *Информация относно постмаркетингово наблюдение*

<sup>†</sup> Тези нежелани реакции са установени при наблюдението след пускане на пазара; все пак честотата е определена на базата на данните от 16 клинични проучвания (n=3 969).

<sup>‡</sup> Тези нежелани реакции са установени при наблюдението след пускане на пазара, но не са съобщени като свързани с лекарството събития за пациенти на лечение с ефавиренц в 16 клинични проучвания. Категорията за честота "редки" е определена въз основа на указанията в 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 участници на лечение с ефавиренц в тези клинични проучвания (n=3 969).

### *Обрив*

В клинични проучвания 26% от пациентите на лечение с ефавиренц 600 mg са получили обрив в сравнение със 17% от лекуваните пациенти в контролните групи. Кожен обрив 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 обрив. Честотата на поява на еритема мултиформе и синдром 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 пациенти обривът отзвучава с продължаване на лечението в рамките на един месец. Употребата на 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. Съобщената честота 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 на лечение с ефавиренц в клинични проучвания (вж. точка 4.4).

### *Психични симптоми*

Сериозни психични нежелани реакции са докладвани при пациенти на лечение с ефавиренц. В контролирани клинични проучвания 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%

Пациенти с анамнеза за психични разстройства са с по-висок риск за поява на тези сериозни психични нежелани 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 и наподобяващо психоза поведение.

#### *Неврологични симптоми*

В контролирани клинични проучвания често съобщаваните нежелани реакции включват, но не се свеждат само до: замаяност, безсъние, сънливост, нарушено внимание и необичайни сънища. Умерено тежко до тежко изразени неврологични симптоми са съобщавани при 19% (тежки 2%) от пациентите в сравнение с 9% (тежки 1%) при пациенти, получаващи контролни схеми. В клинични проучвания 2% от пациентите на лечение с ефавиренц са прекъснали 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. В проучване с неинфектирани доброволци, медианата на времето на поява на характерния неврологичен симптом е 1 час след прием на дозата, а медианата на продължителността е 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). Прием 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 намаляване на дозата или разделяне 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 пациенти на лечение 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 при 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:* АСАТАЛАТ повече от пет пъти над горната референтна граница (ГРГ) е наблюдавано при 3% от 1 008 пациенти на лечение с ефавиренц 600 mg (5-8% след продължително лечение в проучване 006). Подобно повишаване е наблюдавано при пациенти лекувани с контролните схеми на лечение (5% след продължително лечение). Повишаване 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 повишаване 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, които засягат хепатобилиарната система.

*Амилаза:* В клинично проучваната група от 1 008 пациенти е наблюдавано безсимптомно повишаване на серумните нива на амилазата повече от 1,5 пъти над горната граница на нормата при 10% от пациентите на лечение с ефавиренц и 6% от контролните групи пациенти. Клиничното значение на безсимптомното повишаване 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 коинфектирани 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, а 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 лекарството 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: J05AG03.

#### 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 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  или  $\delta$ ).

#### Противовирусна активност

Необходимата свободна 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, мононуклеарни 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 стократно 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 в клинични проучвания на ефавиренц заедно с индинавир или зидовудин + ламивудин. Тази мутация е наблюдавана при 90% от пациентите на лечение с ефавиренц с вирусологичен неуспех. 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 аминокиселини остатъци в молекулата на обратната транскриптаза свързана с резистентност към ефавиренц, не показва зависимост от другите противовирусни лекарства 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 мононуклеарни 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 CD<sub>4</sub> брой < 50 клетки/mm<sup>3</sup> или след терапевтичен режим, включващ ПИ или ННИОТ. Клиничния опит от контролираните проучвания на комбинации, включващи диданозин или залцитабин е ограничен.

Две контролирани проучвания (006 и АСТГ 364) с продължителност приблизително една година с ефавиренц в комбинация с НИОТ и/или ПИ са показали редуция на вирусния товар под прага на чувствителност на тестовете и повишаване на CD<sub>4</sub> лимфоцитите при нелекувани с антиретровирусна терапия и лекувани с НИОТ пациенти, инфектирани с HIV. Проучване 020 е показало подобна активност при лекуваните с НИОТ пациенти за период от 24 седмици. В тези проучвания ефавиренц е прилаган в доза 600 mg веднъж дневно; дозата на 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 на нелфинавир е била 750 mg три пъти дневно. Във всички проучвания 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. Средният начален брой на CD<sub>4</sub> клетките е 341 клетки/mm<sup>3</sup> и средното начално ниво на HIV-РНК 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 2. При анализ 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-РНК, което да е предшествано, или последвано от измерване на стойности над границата за количествена оценка, се приема, че имат HIV-РНК над 50 или над 400 копия/ml по време на пропуснатите времеви точки.

Таблица 2: Резултати за ефикасност от проучване 006

Схеми на лечение <sup>d</sup>	n	Честота на респонденти (отговорили) (NC = F <sup>a</sup> )		Средна промяна спрямо изходния брой CD <sub>4</sub> клетки/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>c</sup> )
		Плазмена HIV РНК		
		< 400 копия/ml (95% С.И. <sup>b</sup> ) 48 седмици	< 50 копия/ml (95% С.И. <sup>b</sup> ) 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)

<sup>a</sup> NC = F, незавършил = неуспешно лечение.

<sup>b</sup> С.И., доверителен интервал.

<sup>c</sup> S.E.M., стандартна грешка на средната стойност.

<sup>d</sup> EFV, ефавиренц; ZDV, зидовудин; 3TC, ламивудин; IDV, индинавир.

Дългосрочните резултати на 168 седмица в клинично проучване 006 (160 пациента са завършили проучването при лечение с EFV + IDV, 196 пациента с EFV + ZDV + ЗТС и 127 съответно с IDV + ZDV + ЗТС) 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 CD<sub>4</sub> клетките.

Резултатите за ефикасност от проучванията АСТГ 364 и 020 са посочени в Таблица 3. Проучването АСТГ 364 обхваща 196 пациенти, които са лекувани с НИОТ, но не с ПИ или ННИОТ. Проучването 020 обхваща 327 пациенти, които са лекувани с НИОТ, но не с ПИ или с ННИОТ. На лекуващите е позволено да променят режима на НИОТ на пациентите си при включването в проучването. 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 <sup>b</sup>	n	Честота на респонденти (отговорили) (NC = F <sup>a</sup> ) Плазмена HIV РНК				Средна промяна спрямо изходния брой CD <sub>4</sub> клетки	
		%	(95% С.І. <sup>c</sup> )	%	(95% С.І. <sup>c</sup> )	клетки/mm <sup>3</sup>	(S.E.M. <sup>d</sup> )
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)

<sup>a</sup> NC = F, незавършили = неуспешно лечение.

<sup>b</sup> EFV, ефавиренц; ZDV, зидовудин; ЗТС, ламивудин; IDV, индинавир; НИОТ, нуклеозиди инхибитори на обратна транскриптаза; NFV, нелфинавир.

<sup>c</sup> С.І., доверителен интервал за частта от пациентите в отговора.

<sup>d</sup> 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 ефавиренц 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 с ефавиренц. На изходното ниво, средната плазмена HIV-1 РНК е 5,88 log<sub>10</sub> копия/ml, средният брой CD4<sup>+</sup> клетки е 1 144 клетки/mm<sup>3</sup>, а средният процент на CD4<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> на седмица 48 е 215 клетки/mm<sup>3</sup>, а средното увеличение в процента на CD4<sup>+</sup> е 6%.

Проучване РАСТГ 1021 е отворено проучване за оценка на фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и антивирусната активност на ефавиренц 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 ефавиренц. На изходното ниво, средната плазмена HIV-1 РНК е  $4,8 \log_{10}$  копия/ml, средният брой CD4+ клетки е 367 клетки/mm<sup>3</sup>, 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/mm<sup>3</sup>, 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 ефавиренц 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 с ефавиренц. 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<sup>3</sup>, 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 ИТТ-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<sup>3</sup>, а средното увеличение в процента на CD4+ е 5%.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

При здрави доброволци пикови плазмени нива от 1,6-9,1  $\mu\text{M}$  се постигат 5 часа след еднократна перорална доза от 100 до 1 600 mg. Пиковата плазмена концентрация и площта под кривата нарастват в зависимост от дозата 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 пациенти при стационарно състояние, средната  $C_{\max}$ , средната  $C_{\min}$ , средната AUC показват линейна зависимост при дневни дози 200, 400 и 600 mg. При 35 болни на лечение с ефавиренц 600 mg веднъж 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%) и площта под кривата AUC е  $184 \pm 73 \mu\text{M.h}$  (40%).

### Ефект на храната

AUC и  $C_{\max}$  на еднократна доза ефавиренц филмирани таблетки от 600 mg при здрави доброволци нараства съответно с 28% (90% CI; 22–33%) и 79% (90% CI; 58–102%) след прием с богата на мазнини храна в сравнение с доза приложена 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) на лечение с ефавиренц 200 до 600 mg веднъж дневно в продължение най-малко 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* проучвания с микросоми от човешки хепатоцити са показали, 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* са показали, че основните изоензими ангажирани в обмяната на ефавиренц са CYP3A4 и CYP2B6 и че той инхибира P450 изоензими 2C9, 2C19 и 3A4. В *in vitro* проучвания 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 от такава асоциация не са известни; все пак 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 and CYP2B6 като по този начин индуцира и собствения си метаболизъм, което може да бъде от клинично значение при някои пациенти. Десетдневно приложение на 200-400 mg дневно при здрави доброволци е довело до акумулиране по-ниско от очакваното (с 22-42% по-ниско) и до по-кратък терминален 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 1). 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 е показало, 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 пациенти от Азия и Тихоокеанските острови, може да имат по-висока експозиция на ефавиренц, но не са показали по-малка поносимост спрямо ефавиренц. Фармакокинетични проучвания при пациенти в старческа възраст не са правени.

## Педиатрична популация

При 49 педиатрични пациенти получавали доза, еквивалентна на 600 mg ефавиренц веднъж дневно (доза, изчислена според площта на тялото въз основа на телесното тегло),  $C_{max}$  в стационарно състояние е 14,1  $\mu\text{M}$ ,  $C_{min}$  в стационарно състояние е 5,6  $\mu\text{M}$ , и AUC е 216  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ . Фармакокинетиката на ефавиренц при деца е сходна с тази при възрастни.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

В 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 - микрофтальмия, при трети - цепка на небцето. При фетусите на плъхове и зайци третиран с ефавиренц не са наблюдавани малформации.

Билиарна хиперплазия е наблюдавана при маймуни циномолгус третиран с дози ефавиренц в продължение на  $\geq 1$  година, осигуряващи средна площ под кривата около 2 пъти по-висока от тази при хора лекувани с препоръчаната доза. Билиарната хиперплазия е регресирана 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  $\geq 1$  година е прилаган ефавиренц в дози, осигуряващи плазмени AUC стойности 4 до 13 пъти по-високи от тези при хора лекувани с препоръчаната 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

#### Ядро

Целулоза, микрокристална  
Хидроксипропилцелулоза  
Натриев лаурилсулфат  
Натриев нишестен гликолат (Тип А)  
Полоксамер 407  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

Хипромелоза бсР (НРМС 2910)  
Лактоза монохидрат  
Титанов диоксид  
Макрогол/PEG 3350  
Триацетин 3  
Железен оксид, жълт

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо



### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бели, непрозрачни PVC/PVdC-алуминиеви или алуминий-алуминиеви блистери в картонена кутия, съдържаща 30 или 90 филмирани таблетки.

30 x 1 филмирана таблетка в бели непрозрачни PVC/PVdC- алуминиеви или алуминий-алуминиеви перфорирани еднодозови блистери.

Групова опаковка (пакет) съдържаща 90 филмирани таблетки (3 опаковки от 30 x 1 филмирана таблетка) в бели непрозрачни PVC/PVdC- алуминий или алуминий-алуминиеви перфорирани еднодозови блистери.

Групова опаковка (картонена кутия) съдържаща 90 филмирани таблетки (3 опаковки от 30 x 1 филмирана таблетка) в бели непрозрачни PVC/PVdC- алуминиеви или алуминий-алуминиеви перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem , Нидерландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/742/001-011

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

Дата на първо разрешаване: 09 януари 2012 г

Дата на последно подновяване: 09 септември 2016 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

<{ММ/ГГГГ}>

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

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

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

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Pliva Croatia Ltd.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10000 Zagreb,  
Хърватска

**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)**

Неприложимо

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

**A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕРИ СЪДЪРЖАЩИ <30><30x1><90> EFAVIRENZ TEVA 600 mg ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ефавиренц Teva 600 mg филмирани таблетки  
Ефавиренц

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg ефавиренц.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Тя съдържа и лактоза монохидрат. За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
30 x 1 филмирана таблетка  
90 x 1 филмирани таблетки  
90 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/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 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**

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/742/001 (30 x 1 – блистер PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/002 (30 – блистер PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/003 (90 – блистер PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/006 (30 x 1 – блистер alu/alu)

EU/1/11/742/007 (30 – блистер alu/alu)

EU/1/11/742/008 (90 – блистер alu/alu)

EU/1/11/742/011 (90 x 1 – blister PVC/PVDC/alu)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ефавиренц Teva 600 mg филмирани таблетки

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:

SN:

NN:

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШЕН ЕТИКЕТ ЗА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА ОТ 90 (3 ОПАКОВКИ ОТ 30 x 1 ФИЛМИРАНА ТАБЛЕТКА) – С BLUE BOX**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ефавиренц Teva 600 mg филмирани таблетки  
Ефавиренц

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

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg ефавиренц.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Таблетката съдържа също и лактоза монохидрат. За допълнителна информация прочетете листовката.

**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/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ 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 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**

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/742/004 (групова опаковка – блистер PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/009 (групова опаковка – блистер alu/alu)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ефавиренц Teva 600 mg филмирани таблетки

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:

SN:

NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА ОТ 90 (3 ОПАКОВКИ ОТ 30 x 1 ФИЛМИРАНА ТАБЛЕТКА) – С BLUE BOX**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ефавиренц Teva 600 mg филмирани таблетки  
Ефавиренц

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

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg ефавиренц.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Таблетката съдържа също и лактоза монохидрат. За допълнителна информация прочетете листовката.

**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/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ 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 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**

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/742/005 (картонена кутия групова опаковка – блистер PVC/PVDC/alu)  
EU/1/11/742/010 (картонена кутия групова опаковка – блистер alu/alu)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ефавиренц Teva 600 mg филмирани таблетки

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ОПАКОВКА**

**КОМПОНЕНТ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА ОТ 90 (3 ОПАКОВКИ ОТ 30 x 1 ФИЛМИРАНА ТАБЛЕТКА) – БЕЗ BLUE BOX**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ефавиренц Teva 600 mg филмирани таблетки  
Ефавиренц

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

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg ефавиренц.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Таблетката съдържа също и лактоза монохидрат. За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 x 1 филмирана таблетка. Компонент на групова опаковка, не може да бъде продаван самостоятелно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ 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 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**

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/742/001 (30 x 1 – блистер PVC/PVDC/alu)  
EU/1/11/742/006 (30 x 1 – блистер alu/alu)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ефавиренц Teva 600 mg филмирани таблетки

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**EFAVIRENZ TEVA 600 mg ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ: БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ефавиренц Teva 600 mg филмирани таблетки  
Ефавиренц

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

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

#### 1. Какво представлява Ефавиренц Teva и за какво се използва

Ефавиренц Teva, 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 и повече години.

Вашият лекар Ви е предписал Ефавиренц Teva, тъй като имате HIV инфекция. В съчетание с други антиретровирусни лекарства, Efavirenz Teva намалява нивото на вируса 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 Ефавиренц Teva

##### Не приемайте Ефавиренц Teva

- **Ако сте алергични** към ефавиренц или някоя от другите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Свържете се с Вашия лекар или фармацевт за съвет.
- **Ако имате тежко чернодробно заболяване**
- **Ако в момента приемате някое от следните лекарства:**
  - **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** (използван за лечение на определени психични състояния)



- **Жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*) (билка използвана при депресия и тревожност)

Ако приемате някое от тези лекарства, кажете на Вашия лекар незабавно. Прием на тези лекарства едновременно с Ефавиренц Тева може да създаде възможност за сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции или да спре нормалното действие на Ефавиренц Тева.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Ефавиренц Тева.

- **Ефавиренц Тева трябва да се приема с други лекарства, които действат срещу HIV вируса.** Ако лечението с Efavirenz Teva е започнато, тъй като досегашното лечение не е довело до предпазване от размножаване на вируса, едновременно трябва да бъде започнато лечение и с друго лекарство, които не сте приемали до момента.
- Когато приемате това лекарство, **все още сте в състояние да предавате заразата с HIV**, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия. Необходимо е да вземате предпазни мерки, за да избегнете заразяването на други хора чрез полов контакт или кръвопреливане. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора. 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 приемате Ефавиренц Тева.
- **Моля, кажете на Вашия лекар:**
  - **ако сте имали предшествашо психично заболяване**, включително депресия или наркотична, или алкохолна зависимост. Кажете на Вашия лекар незабавно, ако се чувствате депресирани, имате суицидни намерения или странни мисли (вижте т. 4 *Възможни нежелани реакции*).
  - **ако сте имали предходни гърчове (припадък или пристъп)** или ако сте провеждали противогърчово лечение с лекарства като карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин. Ако приемате някое от тези лекарства, може да се наложи Вашият лекар да провери нивата на противогърчовите лекарства в кръвта Ви, за да се увери, че те няма да се повлияят, докато приемате Ефавиренц Тева. Вашият лекар може да ви даде друго противогърчово лекарство.
  - **ако сте имали предшествашо чернодробно заболяване, включително активен хроничен хепатит.** При пациенти с хроничен хепатит В или С на лечение с комбинация от антиретровирусни средства, съществува повишен риск от развитие на тежки и потенциално животозастрашаващи чернодробни проблеми. Вашият лекар може да Ви 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 Тева** (вижте точка 2 *Не приемайте Ефавиренц Тева*).
- **След като започнете да приемате Ефавиренц Тева, внимавайте за:**
  - **признаци на замаяност, проблеми със съня, сънливост, затруднено концентриране или необичайни сънища.** Тези нежелани реакции може да се проявят през първите 1 или 2 дни от лечението и обикновено отминават след първите 2 до 4 седмици.
  - **всякакви признаци на кожен обрив.** Ако забележите прояви на тежък обрив с мехури или висока температура, прекратете приема на Ефавиренц Тева и незабавно кажете на Вашия лекар. Ако сте имали обрив при лечение с друг ННИОТ, може да сте с по-висок риск да получите обрив при лечение с Ефавиренц Тева.

- **всякаква 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 може да възникнат скоро след като анти-HIV лечението е започнало. 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 кажете на Вашия лекар незабавно. 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. Признаците на остеонекроза 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 кажете на Вашия лекар.

## Деца и юноши

Ефавиренц Teva филмирани таблетки не се препоръчват при деца на възраст под 3 години или с телесно тегло под 40 kg.

## Други лекарства и Ефавиренц Teva

**Не трябва да приемате Ефавиренц Teva с определени лекарства.** Те са изброени в “Не приемайте Ефавиренц Teva“ в началото на точка 2. Те включват някои често приемани лекарства и една билка (жълт кантарион), които може да предизвикат значителни взаимодействия.

**Кажете на Вашия лекар,** фармацевт или медицинска сестра ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Ефавиренц Teva може да взаимодейства с други лекарства. В резултат на това количеството на Teva или други лекарства в кръвта Ви може да бъдат повлияни. Това може да попречи на правилното действие на лекарството или да влоши която и да е от нежеланите реакции. В някои случаи Вашият лекар може да бъде принуден да промени дозата Ви или да провери нивата в кръвта Ви. **Важно е да кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от следните:**

- **Други лекарства използвани при HIV инфекция:**
  - протеазни инхибитори: дарунавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, атазанавир усилен с ритонавир, саквинавир или фозампренавир/саквинавир. Вашият лекар може да прецени да Ви даде друго лекарство или да промени дозата на протеазните инхибитори.
  - маравирок
  - комбинирана таблетка, съдържаща ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир, която по настоящем е позната като Atripla, не трябва да се приема с Ефавиренц Teva, освен ако Вашият лекар не Ви е препоръчал, тъй като тя съдържа ефавиренц, което е активното вещество в Ефавиренц Teva.

- **Лекарства, използвани за лечение на инфекция с хепатит С вирус:** боцепревир, телапревир , симепревир.
- **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. В допълнение, Вашият лекар може да ви предпише по-висока доза Ефавиренц Teva.
- **Лекарства използвани за лечение на гъбични инфекции (противогъбични):**
  - вориконазол. Ефавиренц Teva може да понижи количеството на вориконазол в кръвта, а вориконазол може да повиши количеството на ефавиренц в кръвта Ви. Ако приемате тези две лекарства едновременно, дозата вориконазол трябва да бъде повишена, а дозата ефавиренц да бъде намалена. Първо трябва да проверите при Вашия лекар.
  - итраконазол. Ефавиренц Teva може да намали количеството на итраконазол в кръвта Ви.
  - позаконазол. Ефавиренц Teva може да намали количеството на позаконазол в кръвта Ви.
- **Лекарства, използвани за лечение на малария:**
  - артеметер/лумефантрин: Ефавиренц Teva може да намали количеството на артеметер/лумефантрин в кръвта Ви.
  - атоваквон/прогванил: Ефавиренц Teva може да намали количеството на атоваквон/прогванил в кръвта Ви.
- **Лекарства използвани за лечение на гърчове/пристъпи (антиконвулсанти):** карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал. Ефавиренц Teva може да намали или увеличи количеството на антиконвулсантите в кръвта Ви. Карбамазепин може да стане причина за възможно по-слаб ефект на Ефавиренц Teva. Вашият лекар може да прецени необходимостта да Ви даде друг антиконвулсант.
- **Лекарства използвани за понижаване нивото на мазнините в кръвта (наречени още статини):** аторвастатин, правастатин, симвастатин. Ефавиренц Teva може да намали количеството на статините в кръвта Ви. Вашият лекар ще провери нивото на холестерола Ви и ще прецени необходимостта от промяна на дозата на статина.
- **Метадон** (лекарство използвано за лечение на опиатна зависимост): Вашият лекар може да реши да промени Вашата доза метадон.
- **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 Ефавиренц Teva, може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на блокера на калциевите канали.
- **Имуносупресанти като циклоспорин, сиролимус или такролимус** (лекарства използвани за предотвратяване отхвърлянето на органа трансплантация): когато започнете или спрете да приемате Ефавиренц Teva, Вашият лекар ще наблюдава непрекъснато Вашите плазмени нива на имуносупресанта и може да се наложи да промени дозата.
- **Хормонални контрацептиви като например хапчета против забременяване, инжекционни контрацептиви (например Депо-Провера) или имплантирани контрацептиви (например Импланон):** Вие трябва да използвате и надеждни бариерни методи за контрацепция (вижте Бременност, кърмене и фертилитет). Ефавиренц Teva може да намали действието на хормоналните контрацептиви. При жени, които приемат Ефавиренц Teva е настъпвала бременност, докато са използвали имплантиран контрацептив, въпреки че не е установено, че лечението с Ефавиренц Teva 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)  
Ефавиренц Тева с храна и напитки**

Прием на Ефавиренц Тева на празен стомах може да намали нежеланите реакции. Сокът от грейпфрут трябва да се избягва при прием на Ефавиренц Тева.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

**Жените не трябва да забременяват по време на лечение с Ефавиренц Тева, както 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 с Ефавиренц Тева.

**Ако има възможност да забременеете, докато получавате Ефавиренц Тева,** 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 Ви известно време след прекратяване на лечението. Поради това трябва да продължите да използвате контрацептивни мерки като описаните по-горе 12 седмици след като прекратите лечението с Ефавиренц Тева.

**Кажете на Вашия лекар незабавно, ако сте бременна или планирате да забременеете.** Ако сте бременна може да приемате Ефавиренц Тева само в случай, че Вие и Вашият лекар решите, че лечението е абсолютно необходимо. Обърнете се за съвет към Вашия лекар или фармацевт преди да приемате каквото и да е лекарство.

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

**Вие не трябва да кърмите Вашето бебе, ако приемате Ефавиренц Тева.**

### **Шофиране и работа с машини**

**Ефавиренц Тева съдържа ефавиренц и може да причини замаяност, нарушена концентрация и сънливост.** Ако имате подобни оплаквания, не шофирайте и не използвайте каквито и да е инструменти или машини.

### **Ефавиренц Тева съдържа**

9,98 mg лактоза (като монохидрат) в дневната доза от 600 mg.

Ако Вашият лекар Ви е уведомил, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар преди да приемете този лекарствен продукт.

### **3. Как да приемате Ефавиренц Тева**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни, посъветвайте с Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще Ви даде инструкции за правилно дозиране.

- Дозата за възрастни е 600 mg веднъж дневно.
- Може да се наложи дозата на Ефавиренц Тева да бъде увеличена или намалена, ако приемате и други определени лекарства (вижте Други лекарства и Ефавиренц Тева). Ефавиренц Тева е за перорално приложение. Препоръчва се да се приема на празен

стомах, за предпочитане преди лягане. Това може да направи някои нежелани реакции (например замаяност, 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.
- Ефавиренц Teva трябва да се приема всеки ден.
- Ефавиренц Teva не трябва да се използва никога самостоятелно при лечение на HIV. Трябва винаги да се използва в комбинация с други лекарства против HIV.

#### **Употреба при деца и юноши**

Ефавиренц Teva 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 Ефавиренц Teva**

Ако сте приели много голямо количество Ефавиренц Teva, свържете се с Вашия лекар или в най-близкото спешно отделение за съвет. Носете опаковката с Вас, за да може по-лесно да покажете какво сте приели.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Ефавиренц Teva**

Опитайте се да не пропускате приема на лекарството. **Ако сте пропуснали доза**, вземете следващата доза възможно най-скоро, но вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата. Ако се нуждаете от помощ, за да планирате най-доброто време за прием на лекарството, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **Ако сте спрели приема на Ефавиренц Teva**

**Когато наличния Ефавиренц Teva започне да се изчерпва**, вземете допълнително количество от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, тъй като ако спрете лекарството дори и за кратко време, количеството на вируса 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 невинаги е възможно да се каже дали някои от нежеланите реакции са причинени от Ефавиренц Teva 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 ефавиренц 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 може да бъдат сериозни. Повечето обриви обаче отзвучават без да се налага каквато и да е

промяна в лечението с Ефавиренц Teva. Обрив се наблюдава по-често при деца, отколкото при възрастни лекуване с ефавиренц.

Неврологичните симптоми обикновено се наблюдават при започване на лечението за първи път и най-често изчезват през първите няколко седмици. В едно проучване неврологичните симптоми често се появяват през първите 1-3 часа след прием на дозата. Ако имате такива оплаквания, Вашият лекар може да Ви предложи да приемате Ефавиренц Teva преди сън и на празен стомах. Някои пациенти имат по-сериозни симптоми, които може 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 на Вашия лекар незабавно за тези или каквито и да е други нежелани реакции, докато приемате Ефавиренц Teva.

**Кажете на 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)**

- необичайни сънища, затруднена концентрация, замаяност, главоболие, проблеми 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 бялото на очите, сърбеж или болка в корема (стомаха) причинени от възпаление на черния дроб
- уголемяване на гърдите при мъже
- гневно поведение, повлияванена 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
- заглъхване, звънтене или друг постоянен шум в ушите
- тремор (треперене)
- почервяване

*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 Ефавиренц Teva**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху картонената кутия и блистера, 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. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Efavirenz Teva**

- Всяка филмирана таблетка Ефавиренц Teva съдържа 600 mg от активното вещество ефавиренц.
- Другите съставки са микрокристална целулоза, хидроксипропилцелулоза, натриев лаурилсулфат, натриев нишестен гликолат (типА), поллоксамер 407 и магнезиев стеарат в ядрото на таблетката. Филмовото покритие съдържа хипромелоза, лактоза монохидрат, титанов диоксид, макрогол/PEG 3350, триацетин и жълт железен оксид.

### **Как изглежда Ефавиренц Teva и какво съдържа опаковката**

- Филмирана таблетка: жълта, с форма на капсула филмирана таблетка, с вдлъбнато релефно означение “Teva” от едната страна на таблетката и “7541” от другата.
- Ефавиренц Teva е в опаковки от, 30, 90 или 30 x 1 филмирани таблетки (в перфорирани едnodозови блистери) или групова опаковка или картонена кутия, съдържаща 90 филмирани таблетки (3 опаковки от 30 x 1 филмирана таблетка). Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Нидерландия

### **Производител**

Pliva Croatia Ltd, Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Хърватска

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

<b>Belgique/België/Belgien</b> Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG	<b>Lietuva</b> UAB “Sicor Biotech”
--	---------------------------------------

Tel/Τέλ: +32 3 820 73 73	Telephone: +370 5 266 02 03
<b>България</b> Teva Фармасютикълс България ЕООД Телефон: +359 2 489 95 82	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Belgique/Belgien Tel/Τέλ: +32 3 820 73 73
<b>Česká republika</b> Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o Telephone: +(420) 251 007 111	<b>Magyarország</b> Teva Gyógyszergyár Zrt. Tel: +(36) 1 288 6400
<b>Danmark</b> Teva Denmark A/S Telephone: +(45) 4498 5511	<b>Malta</b> Teva Pharmaceuticals Ireland L-Irlanda Tel: +353 51 321740
<b>Deutschland</b> ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02	<b>Nederland</b> Teva Nederland B.V. Tel: +31 (0) 800 0228 400
<b>Eesti</b> Teva Eesti esindus UAB “Sicor Biotech” Eesti filiaal Telephone: +372 661 0801	<b>Norge</b> Teva Norway AS Telephone: +(47) 66 77 55 90
<b>Ελλάδα</b> Teva Ελλάς Α.Ε. Τηλ: +30 210 72 79 099	<b>Österreich</b> ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Telephone: +43 1 97 0070
<b>España</b> Teva Pharma, S.L.U. Telephone: +(34) 91 387 32 80	<b>Polska</b> Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o Telephone: +(48) 22 345 93 00
<b>France</b> Teva Santé Telephone: +(33) 1 55 91 7800	<b>Portugal</b> Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Telephone: +351 214 767 550
<b>Hrvatska</b> Pliva Hrvatska d.o.o. Tel:+ 385 1 37 20 000	<b>România</b> Teva Pharmaceuticals S.R.L Telephone: +4021 230 65 24
<b>Ireland</b> Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 (0) 51 321 740	<b>Slovenija</b> Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 1 58 90 390
<b>Ísland</b> ratiopharm Oy Finnland Puh/Tel: +358 20 180 5900	<b>Slovenská republika</b> Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Telephone: +(421) 2 5726 7911
<b>Italia</b> Teva Italia S.r.l. Telephone: (39) 028917981	<b>Suomi/Finland</b> ratiopharm Oy Puh/Tel: +358 20 180 5900
<b>Κύπρος</b>	<b>Sverige</b>



Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα Τηλ: +30 210 72 79 099	Teva Sweden AB Telephone: +(46) 42 12 11 00
<b>Latvija</b> UAB “Sicor Biotech” filiāle Latvija Telephone: +371 67 323 666	<b>United Kingdom</b> Teva UK Limited Telephone: (44) 1977 628 500

**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>.