

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Efavirenz Teva 600 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje efavirenzum 600 mg.

### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 9,98 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Žlutá, potahovaná tableta ve tvaru tobolky, na jedné straně je vyraženo „Teva“ a na druhé straně „7541“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Efavirenz je indikován ke kombinované antivirové léčbě dospělých, mladistvých a dětí ve věku 3 let a starších, infikovaných virem lidské imunodeficience (HIV-1).

Efavirenz dosud nebyl dostatečně hodnocen u pacientů v pokročilém stádiu onemocnění HIV, tedy u pacientů s počtem buněk CD4 < 50 buněk/mm<sup>3</sup> nebo po selhání léčebných režimů využívajících inhibitory proteáz (PI). I když nebyla pozorována zkřížená rezistence efavirenz s PI, není v současnosti k dispozici dostatek údajů o účinnosti následného použití kombinované terapie založené na použití PI po selhání léčebných režimů, při nichž byl použit efavirenz.

Přehled klinických a farmakodynamických informací: viz bod 5.1.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii musí zahájit lékař se zkušenostmi s léčbou infekce HIV.

#### Dávkování

Efavirenz je nutno podávat v kombinaci s jinými antiretrovirovými přípravky (viz bod 4.5).

Aby pacienti lépe snášeli neurologické nežádoucí účinky, doporučuje se užívat přípravek před spaním (viz bod 4.8).

#### *Dospělí a dospívající s hmotností větší než 40 kg*

Doporučená dávka efavirenz v kombinaci s inhibitory reverzní transkriptázy na bázi nukleosidových analogů (nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor, NRTI) s nebo bez PI (viz bod 4.5) je 600 mg per os jednou denně.

Efavirenz ve formě potahovaných tablet není vhodný pro děti s hmotností nižší než 40 kg. Pro tyto pacienty je k dispozici efavirenz ve formě tvrdých tobolek.

### Úprava dávkování

Pokud se efavirenz podává současně s vorikonazolem, musí se udržovací dávka vorikonazolu zvýšit na 400 mg každých 12 hodin a dávka efavirenzu se musí snížit o 50%, t.j. na 300 mg jednou denně. Pokud je léčba vorikonazolem ukončena, musí se efavirenz začít podávat v původním dávkování (viz bod 4.5).

Pokud se efavirenz podává současně s rifampicinem pacientům vážícím 50 kg nebo více, je možno zvážit zvýšení dávky efavirenzu na 800 mg/den (viz bod 4.5).

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetika efavirenzu nebyla studována u pacientů s renální nedostatečností; nicméně, protože méně než 1% efavirenzu se vylučuje močí v nezměněné formě, vliv renálního poškození na vylučování efavirenzu by měl být minimální (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce jater*

Pacienti s mírnou chorobou jater mohou být léčeni běžně doporučovanou dávkou efavirenzu. Pacienti musí být pečlivě sledováni ohledně na dávce závislých nežádoucích účinků, zvláště příznaků u nervového systému (viz body 4.3 a 4.4).

### Způsob podání

Doporučuje se užívat efavirenz nalačno. Zvýšené koncentrace efavirenzu pozorované následně po podání efavirenzu spolu s jídlem mohou vést ke zvýšení četnosti nežádoucích účinků (viz body 4.4 a 5.2).

## **4.3 Kontraindikace**

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (třída C Child-Pughovy klasifikace) (viz bod 5.2).

Současné podávání s terfenadinem, astemizolem, cisapridem, midazolamem, triazolamem, pimozidem, bepridilem nebo námelovými alkaloidy (např. ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin a methylergometrin), protože kompetice efavirenzu o CYP3A4 by mohla vést k inhibici metabolismu a případným závažným a/nebo život ohrožujícím nežádoucím účinkům (například poruchy srdečního rytmu, prodloužení sedace nebo deprese dechové funkce) (viz bod 4.5).

Bylinné přípravky obsahující třezalku (*Hypericum perforatum*) se v době užívání efavirenzu nesmí užívat kvůli riziku snížených plazmatických koncentrací a snížených klinických účinků efavirenzu (viz bod 4.5).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Při léčbě infekce HIV se efavirenz nesmí používat samostatně ani se nesmí přidávat jako jediný další přípravek k selhávajícímu léčebnému režimu. Dochází rychle ke vzniku rezistence viru, pokud se efavirenz podává jako monoterapie. Při volbě nového antiretrovirového přípravku (antiretrovirových přípravků), podávaného v kombinaci s efavirenzem, je nutno vzít v úvahu možnost zkřížené rezistence viru (viz bod 5.1).

Současné podávání efavirenzu s tabletovou fixní kombinací obsahující efavirenz, emtricitabin a tenofovir-disoproxil-fumarát, se nedoporučuje, pokud není potřebné pro úpravu dávky (například s rifampicinem).

Současně užívání výtažků *Ginkgo biloba* se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Při předepisování léčivých přípravků současně s efavirenzem se lékař musí seznámit s příslušným Souhrnem údajů o přípravku.

Ačkoliv bylo u efektivní virové suprese antiretrovirovou terapií prokázáno postupné snížení rizika sexuálního přenosu, reziduální riziko nemůže být vyloučeno. Měla by být přijata opatření k zabránění přenosu v souladu s národními pokyny.

Jestliže se pro podezření na nesnášenlivost vysadí z kombinovaného léčebného režimu některý antiretrovirový léčivý přípravek, je třeba pečlivě zvážit současné vysazení všech antiretrovirových léčivých přípravků. Opětovnou aplikaci antiretrovirových léčivých přípravků je nutno zahájit současně, po vymizení symptomů nesnášenlivosti. Přerušovaná monoterapie a následné opětovné nasazování antiretrovirových přípravků není vhodné, protože se tak zvyšuje možnost selekce rezistentních virů.

### Vyrážka

V klinických studiích s efavirenzem byl hlášen rozvoj mírné až středně těžké vyrážky, která obvykle při pokračování terapie vymizela. Podávání vhodných antihistaminik a/nebo kortikosteroidů může zlepšit snášenlivost a urychlit vymizení vyrážky. Závažná vyrážka s tvorbou puchýřů, vlhkou deskvamací nebo s tvorbou vředů byla popsána u méně než 1% nemocných léčených efavirenzem. Incidence erythema multiforme nebo Stevensova-Johnsonova syndromu dosahovala přibližně 0,1%. U pacientů se závažnou vyrážkou provázenou tvorbou puchýřů, deskvamací, postižením sliznic nebo horečkou se musí podávání efavirenzu přerušit. Pokud se terapie efavirenzem přeruší, je třeba také zvážit přerušení léčby dalšími antiretrovirovými přípravky, aby se zabránilo vývoji rezistentních virů (viz bod 4.8). Zkušenosti s efavirenzem u pacientů, kteří vysadili jiná antiretrovirová léčiva ze třídy NNRTI, jsou omezené (viz bod 4.8). Efavirenz se u pacientů, kteří během užívání jiného léčiva ze skupiny NNRTI měli život ohrožující kožní reakce (např. Stevens-Johnsonův syndrom), nedoporučuje.

### Psychiatrické symptomy

U pacientů léčených efavirenzem byly popsány nežádoucí psychiatrické účinky. Zdá se, že riziko těchto závažných psychiatrických nežádoucích účinků je větší u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze. Hlavně těžká deprese se vyskytovala častěji u jedinců s depresí v anamnéze. Po uvedení přípravku na trh se objevila i hlášení o těžké depresi, dokonané sebevraždě, bludech a chování připomínajícím psychózu. Pacienty je nutno poučit, aby v případě, že se u nich objeví symptomy jako těžká deprese, psychóza nebo sebevražedné sklony, okamžitě vyhledali svého lékaře, který zjistí, zda mohou uvedené symptomy souviset s užíváním efavirenzu, a v kladném případě rozhodne, zda rizika pokračování léčby převažují nad přínosem (viz bod 4.8).

### Neurologické symptomy

Symptomy včetně - ne však pouze - závratí, nespavosti, ospalosti, poruchy soustředění a „divokých“ snů představují často uváděné nežádoucí účinky u pacientů, kteří v klinických studiích dostávali efavirenz v dávce 600 mg denně (viz bod 4.8). Neurologické symptomy se obvykle začínají objevovat během jednoho nebo dvou dnů terapie a obvykle ustupují po prvních 2-4 týdnech. Pacienty je nutno informovat o tom, že, pokud se tyto časté symptomy vyskytnou, nejspíše se v dalším průběhu terapie zmírní a neznamená to, že následně dojde k rozvoji některého z méně častých psychiatrických symptomů.

### Záchvaty

U dospělých a pediatrických pacientů užívajících přípravky efavirenz byly pozorovány konvulze, obvykle v případě známé anamnézy záchvatů. U pacientů kterým jsou současně podávány antikonvulzní léčivé přípravky primárně metabolizované játry, jako je fenytoin, karbamazepin a fenobarbital, může být nutné pravidelně monitorovat plazmatické koncentrace. Ve studii na lékové

interakce došlo k poklesu plazmatické koncentrace karbamazepinu, když byl karbamazepin podán spolu s efavirenzem (viz bod 4.5). Opatrnosti je třeba u všech pacientů se záchvaty v anamnéze.

### Jaterní příhody

U pacientů bez stávající choroby jater nebo jiných identifikovatelných rizikových faktorů bylo po uvedení na trh hlášeno několik případů selhání jater (viz bod 4.8). U pacientů se stávající dysfunkcí jater nebo s jinými rizikovými faktory je nutno zvážit monitoring jaterních enzymů.

### Vliv jídla

Podávání přípravku Efavirenz Teva spolu s jídlem může zvyšovat expozici efavirenzu (viz bod 5.2) a může vést ke zvýšení četnosti nežádoucích účinků (viz bod 4.8). Doporučuje se užívat přípravek Efavirenz Teva nalačno, nejlépe před spaním.

### Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy, CART*) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis jiroveci* (dříve známá jako *Pneumocystis carinii*). Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba. Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

### Tělesná hmotnost a metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

### Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Jaterní onemocnění*

Efavirenz je u pacientů s těžkou poruchou funkce jater kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2) a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje, protože není k dispozici dostatek údajů, na základě kterých by bylo možno určit, zda není nutná úprava dávky. Vzhledem k extenzivnímu metabolismu efavirenzu zprostředkovanému cytochromem P450 a k omezeným klinickým zkušenostem u pacientů s chronickým onemocněním jater si podávání efavirenzu nemocným s mírnou poruchou funkce jater vyžaduje opatrnost. Pacienty je třeba pozorně sledovat zda u nich nedochází k rozvoji nežádoucích účinků závislých na dávce, zvláště neurologických symptomů. Za účelem hodnocení stavu onemocnění jater je nutno pravidelně provádět laboratorní testy (viz bod 4.2).

U pacientů s existujícími významnými poruchami funkce jater nebyla bezpečnost a účinnost efavirenzu stanovena. U pacientů s chronickou hepatitidou typu B nebo C léčených kombinovanou antiretrovirovou terapií existuje zvýšené riziko závažných a potenciálně fatálních hepatálních nežádoucích účinků. Pacienti s již přítomnou dysfunkcí jater včetně chronické aktivní hepatitidy mají během kombinované antiretrovirové terapie zvýšený výskyt poruch jaterní funkce, a měli by být sledováni způsobem odpovídajícím běžné praxi. Pokud se objeví důkazy o zhoršení jaterního onemocnění nebo o trvalém zvýšení sérových transamináz na více než pětinásobek horní hranice normálního rozmezí, je nutno posoudit přínos pokračování léčby efavirenzem oproti potenciálním rizikům významné hepatální toxicity. U těchto nemocných je nutno zvážit přerušení nebo ukončení léčby (viz bod 4.8).

Sledování jaterních enzymů se doporučuje i u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky spojené s jaterní toxicitou. V případě současné antivirové terapie hepatitidy typu B nebo C je třeba seznámit se s odpovídajícími informacemi o těchto přípravcích.

#### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetika efavirenzu nebyla zjišťována u pacientů s renální nedostatečností; v nezměněné podobě se však močí vylučuje méně než 1% dávky efavirenzu, takže by důsledky poruchy renální funkce na vylučování efavirenzu měly být minimální (viz bod 4.2). K dispozici nejsou žádné zkušenosti u pacientů se závažným renálním selháním, proto se doporučuje tuto populaci pozorně sledovat z hlediska bezpečnosti.

#### *Starší pacienti*

V klinických studiích nebyl hodnocen dostatečný počet starších jedinců, aby bylo možné stanovit, zda starší nemocní reagují jinak, než mladší pacienti.

#### *Pediatrická populace*

Vyrážka byla hlášena u 26 z 57 dětí (46%), léčených efavirenzem po dobu 48 týdnů, přičemž u tří pacientů byla závažná. Před zahájením terapie efavirenzem u dětí lze zvážit možnost profylaxe vhodnými antihistaminiky.

Vyrážka byla hlášena u 59 ze 182 dětí (32%) léčených efavirenzem, přičemž u šesti pacientů byla závažná. Před zahájením terapie efavirenzem u dětí lze zvážit možnost profylaxe vhodnými antihistaminiky.

#### Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpčí glukózo-galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Efavirenz je *in vivo* induktorem CYP3A4, CYP2B6 a UGT1A1. Sloučeniny, které jsou substráty těchto enzymů, mohou mít snížené plazmatické koncentrace, pokud se podávají spolu s efavirenzem. *In vitro* je efavirenz rovněž inhibítoem CYP3A4. Efavirenz proto teoreticky může zpočátku zvyšovat expozici substrátům CYP3A4, přičemž u substrátů CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem je nutná opatrnost (viz bod 4.3). Efavirenz může být induktorem CYP2C19 a CYP2C9; nicméně *in vitro* lze rovněž pozorovat inhibici, přičemž čistý výsledek současného podávání se substráty těchto enzymů není jasný (viz bod 5.2).

Expozice efavirenzu se může zvýšit, pokud se podává s léčivými přípravky (např. ritonavirem) nebo potravinami (např. s grapefruitovou šťávou), které inhibují aktivitu CYP3A4 nebo CYP2B6. Sloučeniny nebo rostlinné přípravky (například výtažky z *Ginkgo biloba* a třezalky tečkované), které indukují tyto enzymy, mohou vést ke snížení plazmatických koncentrací efavirenzu. Současné užívání třezalky tečkované je kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné užívání výtažků z *Ginkgo biloba* se nedoporučuje (viz bod 4.4).

## Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

## Kontraindikace současného podávání

Efavirenz se nesmí podávat současně s terfenadinem, astemizolem, cisapridem, midazolamem, triazolamem, pimozidem, bepridilem nebo námelovými alkaloidy (např. ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin a methylegometrin), protože inhibice jejich metabolismu může vést k závažným, život ohrožujícím příhodám (viz bod 4.3).

### *Třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum)*

Současné podávání efavirenzu a třezalky tečkované nebo bylinných přípravků s obsahem třezalky tečkované je kontraindikováno. Plazmatické hladiny efavirenzu mohou být současným podáváním třezalky tečkované sníženy v důsledku indukce enzymů metabolizujících léčivo a/nebo transportních proteinů třezalkou tečkovanou. Pokud pacient již třezalku tečkovanou užívá, vysadte ji, zkontrolujte virové hladiny, a pokud je to možné, hladiny efavirenzu. Hladiny efavirenzu se mohou při vysazení třezalky tečkované zvýšit a dávku efavirenzu může být nutné upravit. Indukční účinky třezalky tečkované mohou přetrvávat po dobu nejméně 2 týdnů po ukončení léčby (viz bod 4.3).

## Další interakce

Interakce mezi efavirenzem a inhibitory proteázy, jinými antiretrovirými látkami než jsou inhibitory proteázy a dalšími neantiretrovirými léčivy jsou uvedeny v Tabulce 2 dále (zvýšení je označeno symbolem “↑”, pokles symbolem “↓”, beze změny symbolem “↔” a jednou za 8 nebo 12 hodin jako “à 8h” respektive “à 12h”). Pokud jsou k dispozici, jsou 90% nebo 95% intervaly spolehlivosti uvedeny v kulatých závorkách. Studie byly provedeny na zdravých dobrovolnících, pokud není uvedeno jinak.

**Tabulka 1: Interakce mezi efavirenzem a dalšími léčivy u dospělých**

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici <sup>a</sup> (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
<b>ANTIINFECTIVA</b>		
<b>HIV antivirotika</b>		
<i>Inhibitory proteázy (PI)</i>		
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg jednou denně/100 mg jednou denně/600 mg jednou denně, všechny podávané s jídlem)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 až ↑ 10) C <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8 až ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓ 31 až ↓ 51)	Současné podávání efavirenzu s atazanavirem/ritonavirem se nedoporučuje. Jestliže je současné podávání atazanaviru s NNRTI nutné, může být zváženo zvýšení dávky

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici <sup>a</sup> (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg jednou denně/200 mg jednou denně/600 mg jednou denně, všechny podávané s jídlem)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 až ↑ 26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5 až ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 12%*/** (↓ 16 až ↑ 49) (indukce CYP3A4). * Pokud se srovnává s atazanavirem 300 mg/ritonavirem 100 mg jednou denně večer bez efavirenu. Toto snížení C <sub>min</sub> atazanaviru může mít negativní vliv na účinnost atazanaviru. ** na základě historického srovnání	atazanaviru na 400 mg a ritonaviru na 200 mg v kombinaci s efavirenzem za důkladného klinického sledování.
Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg dvakrát denně*/100 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně) *nižší než doporučené dávky, podobná zjištění se očekávají při doporučených dávkách	Darunavir: AUC : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 31% C <sub>max</sub> : ↓ 15% (indukce CYP3A4) Efavirenz: AUC : ↑ 21% C <sub>min</sub> : ↑ 17% C <sub>max</sub> : ↑ 15% (indukce CYP3A4)	Efavirenz v kombinaci s darunavirem/ritonavirem 800/100 mg jednou denně může vést k suboptimální C <sub>min</sub> danuraviru. Pokud se efavirenz má použít v kombinaci s darunavirem/ritonavirem, musí se použít dávkovací režim darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denně. Tato kombinace by se měla podávat s opatrností. Viz také ritonavir níže.
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg dvakrát denně/100 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně) Fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz  Fosamprenavir/saquinavir/efavirenz	Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.  Interakce nebyly studovány  Interakce nebyly studovány	U žádného z těchto léčivých přípravků není úprava dávky nezbytná. Viz také řádek pro ritonavir níže.  U žádného z těchto léčivých přípravků není úprava dávky nezbytná.  Nedoporučuje se, protože se očekává, že expozice oběma inhibitorům proteázy bude významně snížena.
Indinavir/efavirenz (800 mg à 8h/200 mg jednou denně)	Indinavir: AUC : ↓ 31% (↓ 8 až ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40% Podobné snížení expozic indinaviru bylo pozorováno, pokud se podávalo 1 000 mg indinaviru à 8h s 600 mg efavirenu denně. (CYP3A4 indukce)  Efavirenz: Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.	Zatímco klinický význam snížených koncentrací indinaviru nebyl dosud stanoven, je nutno při volbě režimu zahrnujícího jak efavirenz, tak indinavir brát v potaz rozsah pozorovaných farmakokinetických interakcí. Při podávání s indinavirem nebo kombinací indinavir/ritonavir není žádná úprava dávky efavirenu nezbytná.

<b>Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)</b>	<b>Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici<sup>a</sup> (mechanismus)</b>	<b>Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem</b>
Indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg dvakrát denně/100 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně)	Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 až ↓ 32) <sup>b</sup> C <sub>max</sub> : ↓ 17% (↓ 6 až ↓ 26) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> : ↓ 50% (↓ 40 až ↓ 59) <sup>b</sup> Efavirenz: Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce. Střední geometrická hodnota C <sub>min</sub> indinaviru (0,33 mg/l) při podávání s ritonavirem a efavirenzem byla vyšší než střední historická C <sub>min</sub> (0,15 mg/l) při podávání indinaviru samotného v dávce 800 mg à 8h. U pacientů infikovaných HIV-1 (n = 6) byly farmakokinetiky indinaviru a efavirenu obecně porovnatelné s farmakokinetikami zjištěnými u neinfikovaných dobrovolníků.	Viz také ritonavir o řádek níže.
Lopinavir/ritonavir měkké tobolky nebo perorální roztok/efavirenz  Lopinavir/ritonavir tablety/efavirenz (400/100 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně) (500/125 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně)	Podstatný pokles expozice lopinaviru.  Koncentrace lopinaviru: ↓ 30-40% Koncentrace lopinaviru: podobné jako u lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně bez efavirenu.	V případě podávání spolu s efavirenzem je nutno zvážit zvýšení dávek kombinace lopinavir/ritonavir v měkkých tobolkách nebo v perorálním roztoku o 33% (4 tobolky/~6,5 ml dvakrát denně místo 3 tobolek/5 ml dvakrát denně). Je třeba opatrnosti, protože tato úprava dávky nemusí být u některých pacientů dostačující. Dávka tablet lopinaviru/ritonaviru by měla být zvýšena na 500/125 mg dvakrát denně, pokud se podává s efavirenzem 600 mg jednou denně. Viz také řádek pro ritonavir uvedený dále.
Nelfinavir/efavirenz (750 mg à 8h/600 mg jednou denně)	Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 až ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 21% (↑ 10 až ↑ 33) Tato kombinace byla obecně dobře snášena.	U žádného z léčivých přípravků není úprava dávky potřebná.
Ritonavir/efavirenz (500 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně)	Ritonavir: Ranní AUC: ↑ 18% (↑ 6 až ↑ 33) Večerní AUC: ↔ Ranní C <sub>max</sub> : ↑ 24% (↑ 12 až ↑ 38) Večerní C <sub>max</sub> : ↔ Ranní C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 9 až ↑ 86) <sup>b</sup> Večerní C <sub>min</sub> : ↑ 24% (↑ 3 až ↑ 50) <sup>b</sup>	Při používání efavirenu s ritonavirem v nízkých dávkách je nutno zvážit možnost zvýšení incidence nežádoucích účinků souvisejících s efavirenzem, a to v důsledku možných farmakodynamických

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici <sup>a</sup> (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
	Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 až ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 14% (↑ 4 až ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 25% (↑ 7 až ↑ 46) b (inhibice oxidačního metabolismu zprostředkovaného CYP) Pokud byl efavirenz podáván s ritonavirem v dávce 500 nebo 600 mg dvakrát denně, nebyla tato kombinace dobře snášena (vyskytlo se například točení hlavy, nauzea, parestézie a zvýšení jaterních enzymů). O snášenlivosti efavirenu v kombinaci s ritonavirem v nízkých dávkách (100 mg, jednou nebo dvakrát denně) není k dispozici dostatek údajů.	interakcí.
Saquinavir/ritonavir/efavirenz	Interakce nebyly studovány	Údaje pro doporučení dávky nejsou k dispozici. Viz také řádek pro ritonavir výše. Podávání efavirenu v kombinaci se sachinavirem jako jediným inhibitorem proteázy se nedoporučuje.
<i>Antagonisté CCR5</i>		
Maravirok/efavirenz (100 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně)	Maravirok: AUC <sub>12</sub> : ↓ 45% (↓ 38 až ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37 až ↓ 62) Koncentrace efavirenu nebyly měřeny, není očekáván žádný vliv.	Viz Souhrn údajů o přípravku pro léčivý přípravek obsahující maravirok.
<i>Inhibitor přenosu řetězce integrázou</i>		
Raltegravir/efavirenz (400 mg jednotlivá dávka/ -)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C <sub>12</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (indukce UGT1A1)	U raltegraviru není úprava dávky potřebná.
<i>NRTI a NNRTI</i>		
NRTI/efavirenz	Specifické interakční studie s efavirenzem a NRTI s výjimkou lamivudinu, zidovudinu a tenofoviridisoproxil-fumarátu nebyly provedeny. Klinicky významné interakce se nepředpokládají, protože NRTI se metabolizují jinou cestou než efavirenz a není pravděpodobné, že by soutěžily o stejné metabolické enzymy a eliminační	U žádného z těchto léčivých přípravků není nutné dávku upravovat.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici <sup>a</sup> (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
	cesty.	
NNRTI/efavirenz	Interakce nebyly studovány.	Jelikož se použití dvou NNRTI z hlediska účinnosti a bezpečnosti neprokázalo jako přínosné, současné podávání efavirenzu a dalšího NNRTI se nedoporučuje.
<b>Antivirotika proti hepatitidě C</b>		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg 3krát denně/600 mg jednou denně)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C <sub>max</sub> : ↔ 8% C <sub>min</sub> : ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C <sub>max</sub> : ↔ 11% (indukce CYP3A – účinek na boceprevir) *0-8 hodin Žádný účinek (↔) se rovná poklesu střední hodnoty odhadu o ≤20% nebo zvýšení střední hodnoty odhadu o ≤25%	Minimální plazmatická koncentrace bocepreviru byly při současném podávání s efavirenzem sníženy. Klinické důsledky tohoto pozorovaného snížení minimálních koncentrací bocepreviru nebyly přímo hodnoceny.
Telaprevir/Efavirenz (1,125 mg každých 8h/600mg jednou denně)	Telaprevir (ve vztahu k 750 mg každých 8h): AUC : ↓ 18% (↓ 8 až ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14% (↓ 3 až ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25% (↓ 14 až ↓ 34)% Efavirenz : AUC : ↓ 18% (↓ 10 až ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 15 až ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10% (↑ 1 až ↓ 19)% (indukce CYP3A efavirenzem)	Pokud se efavirenz a telaprevir podávají současně, musí se telaprevir podávat v dávce 1,125 mg každých 8 hodin.
Simeprevir/Efavirenz (150 mg jednou denně /600 mg jednou denně)	Simeprevir: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 až ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 46 až ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91 % (↓ 88 až ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Žádný účinek (↔) se rovná poklesu střední hodnoty odhadu o ≤ 20 % nebo zvýšení střední hodnoty odhadu o ≤ 25 % (indukce enzymu CYP3A4)	Současné podávání simepreviru s efavirenzem vedlo, vzhledem k indukci CYP3A4 efavirenzem, k významnému poklesu plazmatických koncentrací simepreviru, který může mít za následek ztrátu terapeutické účinnosti simepreviru. Současné podávání simepreviru s efavirenzem se nedoporučuje.
<b>Antibiotika</b>		
Azithromycin/efavirenz (600 mg jediná dávka /400 mg jednou denně)	Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.	U žádného z léčivých přípravků není úprava dávky potřebná.
Klarithromycin/efavirenz	Klarithromycin:	Klinický význam těchto změn

<b>Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)</b>	<b>Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici<sup>a</sup> (mechanismus)</b>	<b>Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem</b>
(500 mg à 12h/400 mg jednou denně)	<p>AUC: ↓ 39% (↓ 30 až ↓ 46) C<sub>max</sub>: ↓ 26% (↓ 15 až ↓ 35)</p> <p>14-hydroxymetabolit klarithromycinu: AUC: ↑ 34% (↑ 18 až ↑ 53) C<sub>max</sub>: ↑ 49% (↑ 32 až ↑ 69)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 11% (↑ 3 až ↑ 19) (Indukce CYP3A4) U 46% neinfikovaných dobrovolníků, kterým byl podán efavirenz a klarithromycin vznikla vyrážka.</p>	plazmatických hladin klarithromycinu není znám. Je možno zvážit alternativy klarithromycinu (např. azithromycin). Pro efavirenz není žádná úprava dávky potřebná.
Další makrolidová antibiotika (např. erythromycin)/efavirenz	Interakce nebyly studovány	Údaje pro doporučení dávky nejsou k dispozici.
<b>Antimykobakteriální látky</b>		
Rifabutin/efavirenz (300 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	<p>Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 až ↓ 47) C<sub>max</sub>: ↓ 32% (↓ 15 až ↓ 46) C<sub>min</sub>: ↓ 45% (↓ 31 až ↓ 56)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 12% (↓ 24 až ↑ 1) (Indukce CYP3A4)</p>	Denní dávku rifabutinu je nutno při podávání s efavirenzem zvýšit o50%. Zvažte zdvojnásobení dávky rifabutinu v režimech, kde je rifabutin podáván 2- nebo 3krát týdně v kombinaci s efavirenzem. Klinické účinky této úpravy dávky nebyly odpovídajícím způsobem hodnoceny. Při úpravě dávky je nutno zvážit individuální snášenlivost a virologickou odpověď (viz bod 5.2)
Rifampicin/efavirenz (600 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	<p>Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 až ↓ 36) C<sub>max</sub>: ↓ 20% (↓ 11 až ↓ 28) C<sub>min</sub>: ↓ 32% (↓ 15 až ↓ 46) (indukce CYP3A4 a CYP2B6)</p>	Pokud se užívá s rifampicinem u pacientů vážících 50 kg nebo více, může zvýšení denní dávky efavirenzu na 800 mg poskytnout expozici podobnou denní dávce 600 mg při použití bez rifampicinu. Klinický efekt této úpravy dávky nebyl odpovídajícím způsobem vyhodnocen. Při úpravě dávky je nutno zvážit individuální snášenlivost a virologickou odpověď (viz bod 5.2). U rifampicinu není žádná úprava dávky potřebná.
<b>Antimykotika</b>		
Itrakonazol/efavirenz (200 mg à 12h/600 mg jednou)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 až ↓ 53)	Jelikož u itraconazolu nelze dát žádné doporučení ohledně

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici <sup>a</sup> (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
denně)	<p>C<sub>max</sub>: ↓ 37% (↓ 20 až ↓ 51) C<sub>min</sub>: ↓ 44% (↓ 27 až ↓ 58) (pokles koncentrací itraconazolu: indukce CYP3A4)</p> <p>Hydroxyitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 až ↓ 55) C<sub>max</sub>: ↓ 35% (↓ 12 až ↓ 52) C<sub>min</sub>: ↓ 43% (↓ 18 až ↓ 60)</p> <p>Efavirenz: Žádná klinicky významná farmakokinetická změna.</p>	dávky, je nutno zvážit alternativní antimykotickou léčbu.
Posakonazol/Efavirenz --/400 mg jednou denně	Posakonazol: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (indukce UDP-G)	Současného podávání posakonazolu a efavirenzu je třeba se vyvarovat, pokud prospěch pro pacienta nepřeváží riziko.
Vorikonazol/efavirenz (200 mg dvakrát denně/400 mg jednou denně)  Vorikonazol/efavirenz (400 mg dvakrát denně/300 mg jednou denně)	<p>Vorikonazol: AUC: ↓ 77% C<sub>max</sub>: ↓ 61%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 44% C<sub>max</sub>: ↑ 38%</p> <p>Vorikonazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 až ↑ 13) * C<sub>max</sub>: ↑ 23% (↓ 1 až ↑ 53) *</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 až ↑ 29)** C<sub>max</sub>: ↔**</p> <p>*v porovnání s 200 mg dvakrát denně samotným ** v porovnání se 600 mg jednou denně samotným (kompetitivní inhibice oxidativního metabolismu)</p>	Při současném podávání efavirenzu s vorikonazolem musí být udržovací dávka vorikonazolu zvýšena na 400 mg dvakrát denně a dávka efavirenzu musí být snížena o 50%, tj. na 300 mg jednou denně. Při ukončení léčby vorikonazolem musí být obnovena původní dávka efavirenzu.
Flukonazol/efavirenz (200 mg jednou denně/400 mg jednou denně)	Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.	Úprava dávky není nezbytná pro žádný z těchto dvou léčivých přípravků.
Ketokonazol a další imidazolová antimykotika	Interakce nebyly studovány	Údaje pro doporučení dávky nejsou k dispozici.
<b>Antimalarika</b>		
Artemether/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tableta, 6 dávek po 4 tabletách více než 3 dny/600 mg jednou denně)	Artemether: AUC: ↓ 51 % C <sub>max</sub> : ↓ 21 % Dihydroartemisinin: AUC: ↓ 46 % C <sub>max</sub> : ↓ 38 %	Jelikož snížené koncentrace artemetheru, dihydroartemisininu nebo lumefantrinu mohou vést ke snížení účinnosti antimalarik, je při současném podávání tablet efavirenzu a

<b>Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)</b>	<b>Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici<sup>a</sup> (mechanismus)</b>	<b>Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem</b>
	Lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17 % C <sub>max</sub> : ↔ (indukce CYP3A4)	artemetheru/lumefantrinu doporučována opatrnost.
Atovachon a proguanil hydrochlorid/efavirenz (250/100 mg jednorázová dávka/600 mg jednou denně)	Atovachon : AUC : ↓ 75% (↓ 62 až ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20 až ↓ 61) Proguanil : AUC : ↓ 43% (↓ 7 až ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Současnému podávání kombinace atovachon/proguanil s efavirenzem je nutno se pokud možno vyhnout.
<b>ANTACIDA</b>		
Antacidum hydroxid hlinitý-hydroxid hořečnatý – simetikon /efavirenz (30 ml jednotlivá dávka/400 mg jednotlivá dávka) Famotidin/efavirenz (40 mg jednotlivá dávka/400 mg jednotlivá dávka)	Ani antacida na bázi hydroxidu hlinitého/hořečnatého, ani famotidin absorpci efavirenzu nenarušovaly.	Nepředpokládá se, že by současné podávání efavirenzu s léčivými přípravky, které upravují žaludeční pH, ovlivňovalo absorpci efavirenzu.
<b>ANXIOLYTIKA</b>		
Lorazepam/efavirenz (2 mg jednotlivá dávka/600 mg jednou denně)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 až ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 2 až ↑ 32) Tyto změny se nepovažují za klinicky významné.	U žádného z léčiv není úprava dávky potřebná.
<b>ANTIKOAGULANCIA</b>		
Warfarin/efavirenz Acenokumarol/efavirenz	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace a účinky warfarinu nebo acenokumarolu mohou být efavirenzem zvýšeny nebo sníženy.	Může být nutné upravit dávku warfarinu nebo acenokumarolu.
<b>ANTI KONVULZIVA</b>		
Karbamazepin/efavirenz (400 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 až ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15 až ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24 až ↓ 44)  Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 až ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15 až ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41 až ↓ 53) (pokles koncentrací karbamazepinu: indukce CYP3A4; pokles koncentrací efavirenzu: indukce CYP3A4 a CYP2B6)	Nelze dát žádné doporučení ohledně dávek. Je nutno zvážit alternativní antikonvulzivum. Plazmatické hladiny karbamazepinu musí být pravidelně sledovány.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici <sup>a</sup> (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
	AUC, C <sub>max</sub> a C <sub>min</sub> účinného epoxidového metabolitu karbamazepinu v rovnovážném stavu zůstaly nezměněny. Současné podávání vyšších dávek buď efavirenzu nebo karbamazepinu nebylo studováno.	
Fenytoin, fenobarbital a další antikonvulziva, která jsou substráty isoenzymů CYP450	Interakce nebyly studovány. Při současném podávání s efavirenzem je zde potenciál pro snížení nebo zvýšení plazmatických koncentrací fenytoinu, fenobarbitalu a dalších antikonvulziv, která jsou substráty isoenzymů CYP450.	Pokud se efavirenz podává současně s antikonvulzivem, které je substrátem isoenzymů CYP450, je nutno hladiny antikonvulziva pravidelně sledovat.
Kyselina valproová/efavirenz (250 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně)	Žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku efavirenzu. Omezená data naznačují, že neexistuje žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku kyseliny valproové.	Úprava dávky efavirenzu není nutná. Pacienti by měly být sledováni, zda se u nich neobjeví záchvaty.
Vigabatrin/efavirenz Gabapentin/efavirenz	Interakce nebyly studovány. Klinicky významné interakce se neočekávají, protože vigabatrin a gabapentin se eliminují výlučně nezměněny močí a není pravděpodobné, že by soutěžily o stejné metabolické enzymy a eliminační cesty s efavirenzem.	U žádného z těchto léčivých přípravků není úprava dávky nezbytná.
<b>ANTIDEPRESIVA</b>		
<b>Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)</b>		
Sertralin/efavirenz (50 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 až ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 až ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 až ↓ 58)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 až ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (Indukce CYP3A4)	Zvyšování dávky sertralinu se musí řídit klinickou odpovědí. U efavirenzu není žádná úprava dávky potřebná.
Paroxetin/efavirenz (20 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.	U žádného z léčiv není úprava dávky potřebná.
Fluoxetin/efavirenz	Interakce nebyly studovány. Jelikož fluoxetin sdílí s paroxetinem podobný metabolický profil, tj. silný inhibiční účinek na CYP2D6, předpokládá se u fluoxetinu	U žádného z léčiv není úprava dávky potřebná.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici <sup>a</sup> (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
	podobná nepřítomnost interakcí.	
<b>Inhibitory zpětného příjmu noradrenalinu a dopaminu</b>		
Bupropion/efavirenz [150 mg jednorázová dávka (prodloužené uvolňování)/600 mg jednou denně]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 až ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 až ↓ 47) Hydroxybupropion : AUC : ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 až ↑ 80) (Indukce CYP2B6)	Zvýšení dávky bupropionu se musí řídit klinickou odpovědí, nicméně maximální doporučená dávka bupropionu se nesmí překročit. U efavirenu není úprava dávky nutná.
<b>ANTIHIISTAMINIKA</b>		
Cetirizin/efavirenz (10 mg jednotlivá dávka/600 mg jednou denně)	Cetirizin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 18 až ↓ 30) Tyto změny se nepovažují za klinicky významné.  Efavirenz: Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.	U žádného z léčiv není úprava dávky potřebná.
<b>KARDIOVASKULÁRNÍ PŘÍPRAVKY</b>		
<b>Blokátory vápníkového kanálu</b>		
Diltiazem/efavirenz (240 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 až ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50 až ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44 až ↓ 75)  Desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 až ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57 až ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44 až ↓ 75)  N-monodesmetyldiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 až ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7 až ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17 až ↓ 52)  Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 až ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6 až ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1 až ↑ 26) (Indukce CYP3A4) Zvýšení farmakokinetických parametrů efavirenu se nepovažuje za klinicky významné.	Úprava dávky diltiazemu se musí řídit klinickou odpovědí (viz souhrn údajů o přípravku pro diltiazem). U efavirenu není žádná úprava dávky potřebná.
Verapamil, felodipin, nifedipin a nikardipin	Interakce nebyly studovány. Pokud se efavirenz podává současně s blokátorem vápníkového kanálu, který je substrátem enzymu CYP3A4, je zde potenciál pro snížení	Úprava dávky blokátoru vápníkového kanálu se musí řídit klinickou odpovědí (viz souhrn údajů o přípravku pro blokátor vápníkového kanálu).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici <sup>a</sup> (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
	plazmatických koncentrací blokátoru vápníkového kanálu.	
<b>HYPOLIPIDEMIKA</b>		
<b>Inhibitory HMG Co-A reduktázy</b>		
Atorvastatin/efavirenz (10 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	<p>Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 až ↓ 50) C<sub>max</sub>: ↓ 12% (↓ 1 až ↓ 26)</p> <p>2-hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 až ↓ 40) C<sub>max</sub>: ↓ 13% (↓ 0 až ↓ 23)</p> <p>4-hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 až ↓ 31) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 9 až ↓ 51)</p> <p>Celkové účinné inhibitory HMG Co-A reduktázy: AUC: ↓ 34% (↓ 21 až ↓ 41) C<sub>max</sub>: ↓ 20% (↓ 2 až ↓ 26)</p>	Hladiny cholesterolu je nutno pravidelně sledovat. Může být nutné upravit dávku atorvastatinu (viz souhrn údajů o přípravku pro atorvastatin). Dávku efavirenzu není nutné upravovat.
Pravastatin/efavirenz (40 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 až ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 až ↑ 12)	Hladiny cholesterolu by měly být pravidelně sledovány. Může být nutné upravit dávku pravastatinu (viz Souhrn údajů o přípravku pro pravastatin). Dávku efavirenzu není nutné upravovat.
Simvastatin/efavirenz (40 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	<p>Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 až ↓ 73) C<sub>max</sub>: ↓ 76% (↓ 63 až ↓ 79)</p> <p>Simvastatinová kyselina: AUC: ↓ 58% (↓ 39 až ↓ 68) C<sub>max</sub>: ↓ 51% (↓ 32 až ↓ 58)</p> <p>Celkové účinné inhibitory HMG Co-A reduktázy: AUC: ↓ 60% (↓ 52 až ↓ 68) C<sub>max</sub>: ↓ 62% (↓ 55 až ↓ 78) (Indukce CYP3A4)</p> <p>Současné podávání efavirenzu s atorvastatinem, pravastatinem nebo simvastatinem nemělo vliv na hodnoty AUC nebo C<sub>max</sub> efavirenzu.</p>	Hladiny cholesterolu by měly být pravidelně sledovány. Může být nutné upravit dávku simvastatinu (viz Souhrn údajů o přípravku pro simvastatin). Dávku efavirenzu není nutné upravovat.
Rosuvastatin/efavirenz	Interakce nebyla studována. Rosuvastatin je převážně vylučován v nezměněné formě stolicí, proto se interakce s efavirenzem neočekává.	Pro tyto léčivé přípravky není nezbytná úprava dávky.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici <sup>a</sup> (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
<b>HORMONÁLNÍ KONTRACEPTIVA</b>		
Perorální: Ethinylestradiol+Norgestimát/ Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8% (↑ 14 až ↓ 25)  Norelgestromin (aktivní metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 až ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46% (↓ 39 až ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82% (↓ 79 až ↓ 85)  Levonorgestrel (aktivní metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 až ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80% (↓ 77 až ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86% (↓ 80 až ↓ 90) (indukce metabolismu)  Efavirenz: žádná klinicky významná interakce. Klinický význam těchto účinků není znám.	Vedle hormonálních kontraceptiv musí být používána spolehlivá bariérová antikoncepční metoda (viz bod 4.6).
Injekce: Depomedroxyprogesteron-acetát (DMPA)/efavirenz (150 mg i.m. jednorázová dávka DMPA)	V 3-měsíční studii lékových interakcí nebyly významné rozdíly ve farmakokinetických parametrech MPA mezi jedinci, kteří dostali antiretrovirální terapii obsahující efavirenz, a jedinci, kterým nebyla antivirotika podávána. Podobné výsledky byly zjištěny dalšími investigátory, avšak plazmatické hladiny MPA byly ve druhé studii více proměnlivé. V obou studiích zůstaly plazmatické hladiny progesteronu u jedinců užívajících efavirenz a DMPA nízké v souladu se supresí ovulace.	Protože jsou k dispozici pouze omezené údaje, musí být kromě hormonálních kontraceptiv používána spolehlivá bariérová antikoncepční metoda (viz bod 4.6).
Implantát: Etonogestrel/Efavirenz	Interakce nebyla studována. Může se očekávat snížená expozice etonogestrelu (indukce CYP3A4). Vyskytla se ojedinělá postmarketingová hlášení selhání kontraceptiv s etonogestrem u pacientek, kterým byl podáván efavirenz.	Vedle hormonálních kontraceptiv musí být používána spolehlivá bariérová antikoncepční metoda (viz bod 4.6).
<b>IMUNOSUPRESIVA</b>		
Imunosupresiva metabolizovaná CYP3A4 (např. cyklosporin, takrolimus,	Interakce nebyly studovány. Je možno očekávat snížení expozice imunopresivu (indukce CYP3A4).	Mohou být nutné úpravy dávek imunopresiv. Při zahájení nebo ukončení léčby

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici <sup>a</sup> (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
sirolimus)/efavirenz	Neočekává se, že tato imunosupresiva ovlivňují expozici efavirenu.	efavirenzem se doporučuje pečlivé sledování koncentrací imunosupresiva po dobu nejméně 2 týdnů (dokud se nedosáhne stálé koncentrace).
<b>OPIOIDY</b>		
Methadon/efavirenz (stabilní udržovací, 35-100 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Methadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 až ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25 až ↓ 59) (Indukce CYP3A4)  Ve studii na uživatelích intravenózních drog infikovaných HIV vedlo současné podávání efavirenu s methadonem k poklesu plazmatických hladin methadonu a k projevům opiátových abstinčních příznaků. K úlevě od abstinčních příznaků byla dávka methadonu zvýšena o střední hodnotu 22%.	Pacienty je nutno sledovat s ohledem na projev abstinčních příznaků a jejich dávku methadonu je nutno k jejich úlevě podle potřeby zvýšit.
Buprenorfin/naloxon/efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50%  Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71%  Efavirenz: Žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.	Navzdory snížení expozice buprenorfinu neměl žádný zúčastněný pacient abstinční příznaky. Úprava dávky buprenorfinu ani efavirenu není nezbytná, pokud se podávají současně.

<sup>a</sup> 90% interval spolehlivosti, pokud není uvedeno jinak.

<sup>b</sup> 95% interval spolehlivosti.

Ostatní interakce: Efavirenz se neváže na receptory pro kanabinoidy. Falešně pozitivní výsledky na přítomnost kanabinoidů v moči byly hlášeny s některými screeningovými testy u neinfikovaných a HIV-infikovaných subjektů, kterým byl podáván efavirenz. V takových případech se doporučují potvrzující testy za využití specifitějších metod, jako je plynová chromatografie/hmotnostní spektrometrie.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Ženy v reprodukčním věku

Viz níže a bod 5.3. Efavirenz se během těhotenství nemá užívat, ledaže klinický stav pacientky takovou léčbu vyžaduje. Ženy v plodném věku musí před zahájením léčby efavirenzem podstoupit těhotenský test.

## Mužská a ženská antikoncepce

Zásadně je nutno používat bariérovou antikoncepci spolu s jinými metodami antikoncepce (například perorální nebo jinou hormonální antikoncepcí, viz bod 4.5). V důsledku dlouhého biologického poločasu efavirenzu se doporučuje používání odpovídajících antikoncepčních opatření 12 týdnů po ukončení léčby efavirenzem.

## Těhotenství

Bylo sedm retrospektivních hlášení, která odpovídala zjištění vad neurální trubice, včetně meningomyelokély, všechna u matek vystavených v prvním trimestru režimům zahrnujícím efavirenz (s výjimkou jakýchkoli tablet s fixní kombinací dávek obsahujících efavirenz). U tablety s fixní kombinací dávek obsahující efavirenz, emtricitabin a tenofovir–disoproxil–fumarát byly hlášeny dva další případy (1 - prospektivní a 1 - retrospektivní) včetně příhod, které odpovídaly nálezům vad neurální trubice. Příčinná souvislost těchto příhod s podáním efavirenzu nebyla stanovena, přičemž společný jmenovatel není znám. Jelikož k vadám neurální trubice dochází během prvních 4 týdnů vývoje plodu (kdy se nervová trubice uzavírá), toto potenciální riziko by se týkalo žen vystavených efavirenzu v prvním trimestru těhotenství.

Registr těhotenství, vystavených antiretrovirům (Antiretroviral Pregnancy Registry - APR) obdržel do července 2013 prospektivní hlášení o 904 těhotenstvích, která byla v prvním trimestru vystavena režimům zahrnujícím efavirenz, jenž vedla k 766 porodům živých dětí. U jednoho dítěte byla hlášena vada neurální trubice, přičemž četnost a charakter jiných vrozených vad byly podobné jako u dětí, které byly vystaveny režimům neobsahujícím efavirenz, i u dětí s HIV negativními nálezy. Incidence vad neurální trubice v celkové populaci se pohybuje v rozmezí od 0,5 do 1 případu na 1 000 živě narozených dětí.

U plodů opic ošetřovaných efavirenzem byly pozorovány malformace (viz bod 5.3).

## Kojení

Bylo prokázáno, že je efavirenz vylučován do lidského mateřského mléka. Informace o účincích efavirenzu na novorozence/děti jsou nedostatečné. Riziko pro dítě nelze vyloučit. Během léčby efavirenzem se musí kojení přerušit. Doporučuje se, aby matky infikované virem HIV nekojily za žádných okolností, aby se zabránilo přenosu HIV.

## Fertilita

Účinky efavirenzu na samčí a samičí fertilitu u potkanů byly hodnoceny pouze v dávkách, při kterých bylo dosaženo stejných nebo nižších hladin léčiva, než jsou hladiny (expozice), kterých je dosaženo při podávání doporučených dávek efavirenzu u člověka. V těchto studiích efavirenz nenarušoval páření ani fertilitu samců ani samic potkanů (dávky do 100 mg/kg/dvakrát denně) a neovlivňoval spermie ani potomstvo samců potkanů vystavených působení efavirenzu (dávky do 200 mg/dvakrát denně). Reprodukční schopnosti potomstva narozeného samicím potkanů, kterým byl podáván efavirenz, nebyly ovlivněny.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Efavirenz může vyvolávat závratě, poruchy schopnosti soustředění, a/nebo ospalost. Pacienty je nutno poučit o tom, že pokud u sebe zjistí uvedené příznaky, nesmí vykonávat potenciálně nebezpečné činnosti, jako je řízení vozidel nebo obsluha strojů.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Efavirenz byl hodnocen u více než 9 000 pacientů. V podskupině 1 008 dospělých pacientů, kteří v kontrolovaných klinických studiích dostávali 600 mg efavirenzu denně v kombinaci s PI a/nebo NRTI, patřily mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky alespoň středně závažné intenzity a uváděné minimálně u 5% pacientů vyrážka (11,6%), závratě (8,5%), nauzea (8,0%), bolesti hlavy (5,7%) a únava (5,5%). Nejvýznamnějšími nežádoucími účinky v souvislosti s podáváním efavirenzu jsou vyrážka a neurologické symptomy. Neurologické symptomy obvykle nastupují brzy po zahájení léčby a obvykle vymizí po prvních 2 až 4 týdnech. U pacientů léčených efavirenzem byly hlášeny těžké kožní reakce, jako je Stevens-Johnsonův syndrom a erythema multiforme; psychiatrické nežádoucí účinky, včetně těžkých depresí, úmrtí v důsledku sebevraždy a psychóze podobného chování; a záchvaty křečí. Podávání efavirenzu spolu s jídlem může zvyšovat expozici efavirenzu a může vést ke zvýšení četnosti nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

Profil dlouhodobé bezpečnosti léčebných protokolů obsahujících efavirenz byl hodnocen v kontrolované studii (006), v níž pacienti dostávali efavirenz + zidovudin + lamivudin (n = 412, medián trvání 180 týdnů), efavirenz + indinavir (n = 415, medián trvání 102 týdnů) nebo indinavir + zidovudin + lamivudin (n = 401, medián trvání 76 týdnů). Dlouhodobé užívání efavirenzu v této studii nevyvolalo žádné nové obavy o jeho bezpečnost.

### Tabulka se seznamem nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky střední nebo větší závažnosti s alespoň možným vztahem k léčebnému režimu (dle úsudku zkoušejícího) hlášené v klinických studiích s efavirenzem v doporučeném dávkování v kombinované terapii (n = 1 008) jsou uvedeny níže. Kurzívou jsou rovněž uvedeny nežádoucí účinky v souvislosti s antiretrovirovými léčebnými režimy obsahujícími efavirenz pozorované po uvedení přípravku na trh. Frekvence je definována s použitím těchto konvencí: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$ ) nebo velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ).

<i>Poruchy imunitního systému</i>	
méně časté	hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
časté	hypertriglyceridemie*
méně časté	hypercholesterolemie*
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
časté	abnormální sny, úzkost, deprese, nespavost*
méně časté	náladovost, agresivita, stavy zmatenosti, euforie, halucinace, mánie, paranoia, <i>psychóza</i> <sup>†</sup> , pokusy o sebevraždu, suicidální představy*
četnost není známa	<i>bludy</i> <sup>‡</sup> , <i>neuróza</i> <sup>‡</sup> , <i>dokonaná sebevražda</i> <sup>‡,*</sup>
<i>Poruchy nervového systému</i>	
časté	<i>poruchy mozečkové koordinace a rovnováhy</i> <sup>†</sup> , poruchy udržení pozornosti (3,6%), závratě (8,5%), bolesti hlavy (5,7%), somnolence (2,0%)*
méně časté	agitovanost, amnézie, ataxie, poruchy koordinace, konvulze, abnormální myšlení*, <i>třes</i> <sup>†</sup>
<i>Poruchy oka</i>	
méně časté	rozmazané vidění
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
méně časté	<i>tinitus</i> <sup>†</sup> , vertigo
<i>Cévní poruchy</i>	
méně časté	<i>návaly horka - zarudnutí</i> <sup>†</sup>
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
časté	bolest břicha, průjem, nauzea, zvracení

méně časté	pankreatitida
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
časté	zvýšení aspartátaminotransferázy (AST)*, zvýšení alaninaminotransferázy (ALT)*, zvýšení gamaglutamyltransferázy (GGT)*
méně časté	akutní hepatitida
vzácné	<i>selhání jater<sup>†,*</sup></i>
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
velmi časté	vyrážka (11,6%)*
časté	pruritus
méně časté	erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom*
vzácné	<i>fotoalergická dermatitida<sup>†</sup></i>
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
méně časté	gynekomastie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
časté	únava

<sup>\*,†,‡</sup> Viz část c. Popis vybraných nežádoucích účinků

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Informace týkající se studií po uvedení přípravku na trh*

<sup>†</sup> Tyto nežádoucí účinky byly zjištěny ve studiích po uvedení přípravku na trh; jejich četnosti však byly stanoveny za využití údajů ze 16 klinických hodnocení (n= 3 969).

<sup>‡</sup> Tyto nežádoucí účinky byly zjištěny ve sledování po uvedení přípravku na trh, ale v 16 klinických hodnoceních nebyly u pacientů léčených efavirenzem hlášeny jako nežádoucí příhody v souvislosti s podáváním léčiva. Kategorie četností "vzácné" byla definována podle Pokynu (SPC Guidline) k Souhrnu údajů o přípravku (rev. 2, září 2009) na základě odhadované horní hranice 95% intervalu spolehlivosti pro 0 příhod u daného počtu subjektů léčených efavirenzem v těchto klinických hodnoceních (n= 3 969).

#### *Vyrážka*

V klinických studiích došlo u 26% pacientů léčených efavirenzem v dávce 600 mg k rozvoji kožní vyrážky ve srovnání se 17% pacientů v kontrolních skupinách. Kožní vyrážka byla považována za související s léčbou u 18% nemocných léčených efavirenzem. Těžká vyrážka se vyskytla u méně než 1% pacientů léčených efavirenzem a v 1,7% případů byla léčba kvůli vyrážce ukončena. Incidence erythema multiforme nebo Stevensova-Johnsonova syndromu byla přibližně 0,1%.

V případě vyrážek se obvykle jedná o mírné až středně těžké makulopapulární kožní výsevy, které se objeví během prvních dvou týdnů od zahájení terapie efavirenzem. U většiny pacientů vyrážky vymizí při pokračující léčbě během jednoho měsíce. U pacientů, u nichž byl efavirenz vysazen kvůli vyrážce, lze léčbu znovu zahájit. Při opětovném zahájení léčby efavirenzem se doporučuje použití vhodných antihistaminik a/nebo kortikosteroidů.

Zkušenosti s podáváním efavirenu pacientům, u nichž byly vysazeny jiné antiretrovirové přípravky ze skupiny NNRTI, jsou omezené. Hlášené počty recidiv vyrážky po převedení z léčby nevirapinem na léčbu efavirenzem, primárně založené na údajích z retrospektivní kohorty, publikovaných v odborné literatuře, se pohybují v rozmezí od 13 do 18%, což je srovnatelné s frekvencí pozorovanou u pacientů léčených efavirenzem v klinických studiích (viz bod 4.4.).

#### *Psychiatrické symptomy*

U pacientů léčených efavirenzem byly hlášeny závažné psychiatrické nežádoucí účinky. V kontrolovaných studiích byla zjištěna následující četnost specifických závažných psychiatrických příhod:

	Léčebný režim zahrnující efavirenz (n=1008)	Kontrolní režim (n=635)
- těžká deprese	1,6%	0,6%
- suicidální myšlenky	0,6%	0,3%
- nefatální pokusy o sebevraždu	0,4%	0%
- agresivní chování	0,4%	0,3%
- paranoidní reakce	0,4%	0,3%
- manické reakce	0,1%	0%

Zdá se, že riziko těchto závažných psychiatrických nežádoucích účinků je větší u pacientů s anamnézou psychiatrických poruch, přičemž četnosti výše uvedených příhod se pohybují od 0,3% u manických reakcí, do 2,0% u těžkých depresí a sebevražedných myšlenek. Po uvedení přípravku na trh se objevila i hlášení o dokonané sebevraždě, bludech a chování připomínajícím psychózu.

#### *Neurologické příznaky*

V kontrolovaných klinických studiích byly často hlášeny tyto (ne však pouze) nežádoucí účinky: závratě, nespavost, ospalost, poruchy soustředění a abnormální snové stavy. Středně těžké až těžké neurologické příznaky byly zjištěny u 19% (těžké u 2%) subjektů ve srovnání s 9,0% (těžké u 1%) pacientů v kontrolních skupinách. V klinických studiích byla pro takové příznaky terapie ukončena u 2% pacientů léčených efavirenzem.

Neurologické příznaky se obvykle objevují během prvního nebo druhého dne léčby a obvykle vymizí po prvních 2-4 týdnech. Ve studii s neinfikovanými dobrovolníky měl reprezentativní neurologický příznak medián času do nástupu 1 hodinu po podání dávky a medián trvání 3 hodiny. Neurologické příznaky se mohou objevit častěji, pokud se efavirenz užívá s jídlem, nejspíše kvůli zvýšeným plazmatickým hladinám efavirenzu (viz bod 5.2). Zdá se, že podání přípravku před spaním zlepšuje snášenlivost těchto příznaků, a proto lze tento způsob podávání doporučit v prvních týdnech terapie a u pacientů, u nichž tyto příznaky přetrvávají (viz bod 4.2). Snížení dávky ani rozdělení denní dávky neprokázaly žádný příznivý vliv.

Analýza dlouhodobých údajů ukázala, že po 24. týdnu terapie dále byla incidence nově vzniklých neurologických příznaků u pacientů léčených efavirenzem celkově podobná jako u subjektů v kontrolním rameni.

#### *Selhání jater*

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno několik případů jaterního selhání, včetně několika případů selhání u pacientů bez onemocnění jater v anamnéze nebo bez jiných identifikovatelných rizikových faktorů. Tyto hlášené případy jaterních selhání měly fulminantní průběh, a v několika případech vedly k transplantaci nebo úmrtí.

#### *Syndrom imunitní reaktivace*

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

#### *Osteonekróza*

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici CART. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

#### *Abnormální hodnoty laboratorních testů*

*Jaterní enzymy:* zvýšení hladin AST a ALT na více než pětinasobek horní hranice normálního rozmezí (ULN) bylo zjištěno u 3% z 1008 pacientů léčených efavirenzem v dávce 600 mg (5-8% po dlouhodobé léčbě ve studii 006). Podobná zvýšení byla pozorována u pacientů léčených kontrolními

režimy (5% po dlouhodobé léčbě). Zvýšení hladin GMT na více než pětinasobek ULN bylo zjištěno u 4% všech pacientů léčených efavirenzem v dávce 600 mg a u 1,5 – 2% nemocných léčených kontrolními režimy (7% pacientů léčených efavirenzem a 3% pacientů s kontrolní terapií po dlouhodobé léčbě). Izolované zvýšení hladin GMT u pacientů užívajících efavirenz může být odrazem indukce enzymu. V dlouhodobé studii (006) ukončilo účast kvůli poruchám funkce jater nebo biliárního systému 1% pacientů v každé léčebné větvi.

*Amyláza:* v podskupině klinického hodnocení, která zahrnovala 1008 pacientů, byl u 10% pacientů léčených efavirenzem a u 6% pacientů, kteří sloužili jako kontrolní skupiny, pozorován asymptomatický vzestup hladin sérové amylázy nad 1,5 násobek horní hranice normálu. Klinický význam asymptomatického zvýšení sérové amylázy není znám.

#### *Metabolické parametry*

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace

Nežádoucí účinky u dětí byly obecně podobné jako u dospělých. U dětí byla častěji hlášena vyrážka (59 ze 182 pacientů [32 %] léčených přípravkem efavirenz) a byla častěji závažnější než u dospělých (závažná vyrážka byla hlášena u 6 ze 182 dětí [3,3 %]). Před zahájením léčby efavirenzem u dětí lze zvážit profylaxi vhodnými antihistaminiky.

#### Další zvláštní skupiny pacientů

##### *Jaterní enzymy u pacientů současně infikovaných hepatitidou B nebo C*

V souboru dlouhodobých údajů ze studie 006 bylo séropozitivních při vyšetření na přítomnost hepatitidy typu B (pozitivní na povrchový antigen) a/nebo hepatitidu typu C (pozitivní na protilátky proti hepatitidě typu C) 137 pacientů léčených režimy s efavirenzem (medián trvání terapie 68 týdnů) a 84 pacientů léčených kontrolním režimem (medián trvání terapie 56 týdnů). U pacientů s přidruženou infekcí ve studii 006 se hodnoty AST zvýšily na více než pětinasobek ULN u 13% pacientů léčených efavirenzem a u 7% pacientů v kontrolní skupině, přičemž ke zvýšení hodnot ALT na více než pětinasobek ULN došlo u 20, respektive 7% pacientů. Z pacientů s přidruženou infekcí ze studie vystoupila pro poruchy funkce jater 3% pacientů léčených efavirenzem a 2% subjektů v kontrolním rameni (viz bod 4.4).

##### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

## **4.9 Předávkování**

Někteří pacienti, kteří náhodně požili 600 mg dvakrát denně, uvedli zvýšenou intenzitu neurologických příznaků. Jeden pacient popsal mimovolné kontrakce svalů.

Při léčbě předávkování efavirenzem je nutno aplikovat obecná podpurná opatření, včetně monitorování vitálních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. K usnadnění vyloučení nevstřebaného efavirenzu lze podat živočišné uhlí. Pro předávkování efavirenzem neexistuje žádné specifické antidotum. Protože se vysoké procento efavirenzu váže na proteiny, nelze předpokládat, že by se dialýzou vyloučilo z krve významnější množství efavirenzu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémové podání, nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy. ATC kód: J05AG03

#### Mechanismus účinku

Efavirenz je NNRTI HIV-1. Efavirenz je nekompetitivní inhibitor reverzní transkriptázy (RT) HIV-1 a neinhibuje významným způsobem RT HIV-2 ani buněčné DNA polymerázy ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ani  $\delta$ ).

#### Antivirová aktivita

Koncentrace nevázaného efavirenzu, nutné k 90 – 95% inhibici izolovaných patogenů divokého typu nebo zidovudin-rezistentních laboratorních a klinických izolátů, se *in vitro* pohybovaly v rozmezí od 0,46 do 6,8 nM u linií lymfoblastoidních buněk, mononukleárních buněk periferní krve (PBMC) a kultur makrofágů/monocytů.

#### Rezistence

Účinnost efavirenzu v buněčných kulturách proti variantám virů s náhradou aminokyselin v pozicích 48, 108, 179, 181 nebo 236 v RT nebo variantách s náhradou aminokyselin v proteáze byla podobná jako účinnost proti virovým kmenům divokého typu. Náhrady jedné aminokyseliny, které vedly k nejvyšší rezistenci na efavirenz v buněčných kulturách, spočívaly ve výměně leucinu za isoleucin v pozici 100 (L100I, 17-22násobná rezistence) a lysinu za asparagin v pozici 103 (K103N, 18-33násobná rezistence). Vyšší než 100-násobná ztráta vnímavosti byla pozorována vůči variantám HIV s expresí K103N navíc k náhradě dalších aminokyselin v RT.

K103N byla nejčastěji pozorovanou náhradou v RT u virů izolovaných od pacientů, u nichž došlo k významnému opětovnému zvýšení ("rebound") virové zátěže v klinických studiích s efavirenzem v kombinaci s indinavirem nebo zidovudinem + lamivudinem. Tato mutace byla pozorována u 90% pacientů, kteří dostávali efavirenz, a u nichž byla léčba z virologického hlediska neúspěšná. Byly pozorovány i náhrady v pozicích RT 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 nebo 225, avšak méně často, a často pouze ve spojení s K103N. Náhrada aminokyselin v RT v souvislosti s rezistencí vůči efavirenzu nezávisela na ostatních antivirových přípravcích použitých v kombinaci s efavirenzem.

#### *Zkřížená rezistence*

Profily zkřížené rezistence efavirenzu, nevirapinu a delavirdinu v buněčných kulturách ukázaly, že náhrada K103N vede ke ztrátě vnímavosti vůči všem třem NNRTI. Dva ze tří klinicky izolovaných virů s rezistencí vůči delavirdinu vykazovaly zkříženou rezistenci vůči efavirenzu a byla u nich zjištěna náhrada K103N. Třetí izolovaný virus s náhradou v pozici 236 RT zkříženou rezistencí vůči efavirenzu nevykazoval.

Izolované viry, získané z PBMC pacientů, zařazených do klinických studií s efavirenzem, u nichž byly zjištěny známky selhání léčby ("rebound" virové zátěže), byly vyhodnoceny na vnímavost vůči NNRTI. Třináct izolovaných virů, které byly dříve označeny jako rezistentní vůči efavirenzu, vykazovaly rezistenci i vůči nevirapinu a delavirdinu. Ukázalo se, že pět z těchto izolovaných virů s rezistencí vůči NNRTI, má K103N nebo došlo k náhradě valinu za isoleucin v pozici 108 (V108I) v RT. Tři z testovaných virů, izolovaných v případě selhání léčby efavirenzem, zůstaly citlivé na efavirenz v buněčných kulturách a byly senzitivní i vůči nevirapinu a delavirdinu.

Možnost zkřížené rezistence mezi efavirenzem a PI je vzhledem k odlišným cílovým enzymům nízká. Možnost zkřížené rezistence mezi efavirenzem a NRTI je nízká vzhledem k odlišným cílovým vazebným místům a mechanismu účinku.

## Klinická účinnost

Efavirenz nebyl zkoušen v kontrolovaných studiích u pacientů s pokročilou formou onemocnění HIV, tedy u pacientů s počty  $CD_4 < 50$  buněk/ $mm^3$ , ani u pacientů, kteří byli již dříve léčeni PI nebo NNRTI. Klinické zkušenosti z kontrolovaných studií s kombinacemi s didanosinem nebo zalcitabinem jsou omezené.

Dvě kontrolované studie (006 a ACTG 364) s efavirenzem v kombinaci s NRTI a/nebo PI v délce přibližně jednoho roku prokázaly snížení virové zátěže pod hranici kvantifikace analýzou a zvýšené počty lymfocytů  $CD_4$  u HIV infikovaných pacientů dosud neléčených antiretrovirovou terapií a již dříve léčených NRTI. Studie 020 prokázala za dobu 24 týdnů podobný účinek u pacientů již dříve léčených NRTI. V těchto studiích byla dávka efavirenzu 600 mg jednou denně; dávka indinaviru byla 1000 mg každých 8 hodin při kombinaci s efavirenzem a 800 mg každých 8 hodin při podávání bez efavirenzu. Dávka nelfinaviru byla 750 mg, podávaná třikrát denně. V každé z těchto studií byly použity standardní dávky NRTI, podávané každých 12 hodin.

*Studie 006*, randomizovaná, otevřená studie, srovnávala efavirenz + zidovudin + lamivudin nebo efavirenz + indinavir s kombinací indinavir + zidovudin + lamivudin u 1266 pacientů, u nichž se požadovalo, aby nikdy v době před vstupem do studie neužívali efavirenz, lamivudin, NNRTI ani PI. Průměrný výchozí počet buněk  $CD_4$  byl 341 buněk/ $mm^3$  a průměrná výchozí hodnota HIV-RNA činila 60250 kopií/ml. Výsledky účinnosti ve studii 006 na podskupině 614 pacientů zařazených po dobu minimálně 48 týdnů, jsou uvedeny v Tabulce 2. V analýze počtů respondérů (jedinec, který léčbu neukončil, se rovná selhání léčby [analýza non-completer = failure, NC = F]), se předpokládalo, že u pacientů, kteří z jakéhokoli důvodu ukončili účast ve studii předčasně, nebo u nichž chybí naměřená hodnota HIV-RNA, jejíž hodnotě buď předcházela nebo po ní následovala hodnota nad hranicí kvantifikace vyšetření, byly v časových bodech s chybějícími údaji hodnoty HIV-RNA vyšší než 50 nebo vyšší než 400 kopií/ml.

**Tabulka 2: Výsledky účinnosti ve studii 006**

Léčebný protokol <sup>d</sup>	n	Procenta pacientů reagujících na léčbu (NC = F <sup>a</sup> )		Průměrná změna vůči výchozí hodnotě počtu buněk $CD_4/mm^3$ (S.E.M. <sup>c</sup> )
		HIV-RNA v plazmě		
		< 400 kopií/ml (95% C.I. <sup>b</sup> ) 48 týdnů	< 50 kopií/ml (95% C.I. <sup>b</sup> ) 48 týdnů	
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 (non-completer = failure) osoba, která nedokončila studii = selhání léčby.

<sup>b</sup> C.I. (confidence interval), interval spolehlivosti.

<sup>c</sup> S.E.M. (standard error of the mean), standardní chyba průměru.

<sup>d</sup> EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir.

Dlouhodobé výsledky po 168 týdnech studie 006 (160 pacientů dokončilo studii s léčbou EFV + IDV, 196 pacientů s EFV + ZDV + 3TC a 127 pacientů s IDV + ZDV + 3TC) naznačují trvanlivost odpovědi ve smyslu podílu pacientů s HIV RNA < 400 kopií/ml, HIV RNA < 50 kopií/ml a v průměrné změně počtu  $CD_4$  buněk vůči výchozí hodnotě.

Výsledky účinnosti ve studiích ACTG 364 a 020 jsou uvedeny v Tabulce 3. Do studie ACTG 364 bylo zařazeno 196 pacientů, kteří se již dříve léčili NRTI, ne však PI ani NNRTI. Do studie 020 bylo zařazeno 327 nemocných, kteří se již dříve léčili NRTI, ne však PI ani NNRTI. Lékaři směli pacientům po vstupu do studie změnit jejich léčebný protokol obsahující NRTI. Procenta jedinců s odpovědí na léčbu byly nejvyšší u pacientů, u nichž došlo ke změně NRTI.

**Tabulka 3: Výsledky účinnosti ve studiích ACTG 364 a 020**

Číslo studie/ Léčebné režimy <sup>b</sup>	n	Podíl pacientů (NC = F <sup>a</sup> ) HIV RNA v plazmě				Průměrná změna výchozí hodnoty počtu buněk CD <sub>4</sub> buněk/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>d</sup> )	
		%	(95% C.I. <sup>c</sup> )	%	(95% C.I. <sup>c</sup> )		
Studie ACTG 364		< 500 kopií/ml		< 50 kopií/ml			
48 týdnů							
EFV + NFV + NRTI	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTI	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTI	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Studie 020		< 400 kopií/ml		< 50 kopií/ml			
24 týdnů							
EFV + IDV + NRTI	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTI	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

<sup>a</sup> NC = F (non-completer = failure) osoba, která nedokončila studii = selhání léčby.

<sup>b</sup> EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy; NFV, nelfinavir.

<sup>c</sup> C.I. (confidence interval), interval spolehlivosti pro poměr pacientů s odpovědí.

<sup>d</sup> S.E.M. (standard error of the mean), standardní chyba průměru.

---, neprovedeno.

#### *Pediatrická populace*

Studie AI266922 byla otevřenou studií hodnotící farmakokinetické parametry, bezpečnost, snášenlivost a protivirovou aktivitu přípravku efavirenz podávaného v kombinaci s didanosinem a emtricitabinem pediatrickým pacientům, kterým dříve byly nebo nebyly podávány antiretrovirové přípravky. Přípravkem efavirenz bylo léčeno 37 pacientů ve věku 3 měsíce až 6 let (medián 0,7 let). Ve výchozím stavu byl medián HIV-1 RNA v plazmě 5,88 log<sub>10</sub> kopií/ml, medián počtu buněk CD4+ byl 1144 buněk/mm<sup>3</sup> a medián podílu CD4+ činil 25%. Medián doby léčby v rámci studie činil 132 týdnů; 27% pacientů ukončilo léčbu před 48. týdnem. Podle analýzy populace podle léčebného záměru (intent to treat, ITT) bylo ve 48. týdnu celkem 57% (21/37) pacientů s HIV RNA < 400 kopií/ml a 46% (17/37) pacientů s < 50 kopií/ml. Medián nárůstu počtu CD4+ od výchozího stavu do 48. týdne činil 215 buněk/mm<sup>3</sup> a medián nárůstu podílu CD4+ činil 6%.

Studie PACTG 1021 byla otevřenou studií hodnotící farmakokinetické parametry, bezpečnost, snášenlivost a protivirovou aktivitu přípravku efavirenz podávaného v kombinaci s didanosinem a emtricitabinem pediatrickým pacientům, kterým nebyly dříve podávány antiretrovirové přípravky. Přípravek efavirenz byl podáván 43 pacientům ve věku 3 měsíce až 21 let (medián 9,6 let). Ve výchozím stavu byl medián hodnoty HIV-1 RNA v plazmě 4,8 log<sub>10</sub> kopií/ml, medián počtu buněk CD4+ byl 367 buněk/mm<sup>3</sup> a medián podílu CD4+ činil 18%. Medián doby léčby v rámci studie činil 181 týdnů; 16% pacientů ukončilo léčbu před 48. týdnem. Podle analýzy populace ITT bylo ve 48. týdnu celkem 77% (33/43) pacientů s HIV RNA < 400 kopií/ml a 70% (30/43) pacientů s < 50 kopií/ml. Medián nárůstu počtu CD4+ od výchozího stavu do 48. týdne léčby činil 238 buněk/mm<sup>3</sup> a medián nárůstu podílu CD4+ činil 13%.

Studie PACTG 382 byla otevřenou studií hodnotící farmakokinetické parametry, bezpečnost, snášenlivost a protivirovou aktivitu přípravku efavirenz podávaného v kombinaci s nelfinavirem a NRTI pediatrickým pacientům, kterým nebyly nikdy podávány antiretrovirové přípravky, ale byli léčeni NRTI. Přípravkem efavirenz byli léčeni 102 pacienti ve věku 3 měsíce až 16 let (medián 5,7 let). Osmdesáti sedmi procentům pacientů byla dříve podána antiretrovirová léčba. Ve výchozím stavu byl medián hodnoty HIV-1 RNA v plazmě 4,57 log<sub>10</sub> kopií/ml, medián počtu buněk CD4+ byl 755 buněk/mm<sup>3</sup> a medián podílu CD4+ činil 30%. Medián doby léčby v rámci studie činil 118 týdnů; 25% pacientů ukončilo léčbu před 48. týdnem. Podle analýzy populace ITT bylo ve 48. týdnu celkem 57% (58/102) pacientů s HIV RNA < 400 kopií/ml a 43% (44/102) pacientů s < 50 kopií/ml. Medián

nárůstu počtu CD4+ od výchozího stavu do 48. týdne činil 128 buněk/mm<sup>3</sup> a medián nárůstu podílu CD4+ činil 5%.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Maximální koncentrace efavirenzu v plazmě 1,6-9,1 µM byly dosaženy za 5 hodin po podání jednorázové perorální dávky 100 mg až 1600 mg neinfikovaným dobrovolníkům. U dávek až do výše 1600 mg bylo v závislosti na dávce pozorováno zvyšování hodnot C<sub>max</sub> a AUC; toto zvyšování bylo méně než úměrné, což naznačuje snížené vstřebávání při vyšších dávkách. Doba do dosažení maximálních plazmatických koncentrací (3-5 hodin) se nezměnila ani po opakovaných dávkách, a ustálené plazmatické koncentrace byly dosaženy během 6-7 dnů.

U HIV-infikovaných pacientů v ustáleném stavu byla závislost průměrných hodnot C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> a AUC na dávkách 200 mg, 400 mg a 600 mg denně lineární. U 35 pacientů, kteří dostávali efavirenz v dávce 600 mg jednou denně, byly v ustáleném stavu hodnoty C<sub>max</sub> 12,9 ± 3,7 µM (29%) [průměr ± S.D. (% C.V.)], hodnoty C<sub>min</sub> v ustáleném stavu byly 5,6 ± 3,2 µM (57%), a hodnoty AUC byly 184 ± 73 µM.h (40%).

### Vliv jídla

AUC a C<sub>max</sub> jednorázové dávky 600 mg efavirenzu v potahované tabletě podaného neinfikovaným dobrovolníkům se zvýšila o 28% (90% CI: 22 – 33%), resp. 79% (90% CI: 58 - 102%) při současném požití jídla s vysokým obsahem tuku ve srovnání s dávkou podanou nalačno (viz bod 4.4).

### Distribuce v organismu

Efavirenz se ve velké míře (přibližně 99,5-99,75%) váže na plazmatické proteiny (převážně na albumin). U pacientů, infikovaných HIV-1 (n = 9), jimž byl efavirenz podáván v dávce 200 až 600 mg jednou denně po dobu minimálně jednoho měsíce, se koncentrace v mozkomíšním moku pohybovaly v rozmezí od 0,26 do 1,19% (průměr 0,69%) odpovídajících plazmatických koncentrací. Tato hodnota je přibližně trojnásobkem hodnoty volné (na protein nevázané) frakce efavirenzu v plazmě.

### Biotransformace

Studie provedené u lidí, a *in vitro* studie s použitím humánních jaterních mikrozomů prokázaly, že efavirenz je metabolizován převážně systémem cytochromu P450 na hydroxylované metabolity, které dále podléhají glukuronidaci. Tyto metabolity nejsou v podstatě účinné proti HIV-1. Studie provedené *in vitro* naznačují, že CYP3A4 a CYP2B6 jsou hlavními izoenzymy odpovědnými za metabolismus efavirenzu, a že efavirenz inhibuje izoenzymy 2C9, 2C19 a 3A4 systému cytochromu P450. V *in vitro* studiích efavirenz neinhiboval CYP2E1 a inhiboval CYP2D6 a CYP1A2 pouze při koncentracích značně vyšších, než jsou hodnoty dosahované v klinické praxi.

Plazmatická hladina efavirenzu může být zvýšena u pacientů s homozygotní G516T genetickou variantou izoenzymu CYP2B6. Klinické důsledky tohoto spojení nejsou známy, nicméně možnost zvýšeného výskytu a závažnosti nežádoucích účinků souvisejících s podáváním efavirenzu se nemůže vyloučit.

Ukázalo se, že efavirenz indukuje enzymy CYP3A4 a CYP2B6, výsledkem je indukce vlastního metabolismu, která může být u některých pacientů klinicky významná. U neinfikovaných dobrovolníků vedlo podávání dávek 200-400 mg denně po dobu 10 dní k nižší než předpokládané akumulaci (nižší o 22-42%) a ke kratšímu terminálnímu poločasu v porovnání s jednorázově podanou dávkou (viz dále). Rovněž bylo prokázáno, že efavirenz indukuje UGT1A1. Expozice raltegraviru (což je substrát UGT1A1) jsou za přítomnosti efavirenzu sníženy (viz bod 4.5, Tabulka 1).

I když *in vitro* údaje naznačují, že efavirenz inhibuje CYP2C9 a CYP2C19, existují protichůdná hlášení jak o zvýšení, tak o snížení expozic substrátům těchto enzymů, pokud se *in vivo* podávají spolu s efavirenzem. Čistý výsledek současného podávání není jasný.

### Eliminace z organismu

Efavirenz má poměrně dlouhý terminální poločas vylučování nejméně 52 hodin po jednorázové dávce a 40-55 hodin po opakovaných dávkách. Přibližně 14-34% radioaktivně značené dávky efavirenzu bylo zachyceno v moči a méně než 1% dávky se vyloučilo močí ve formě nezměněného efavirenzu.

### Porucha funkce jater

Ve studii s jedinou dávkou byl u jediného pacienta s těžkou poruchou funkce jater (třída C Child-Pughovy stupnice) zdvojnásoben biologický poločas, což ukazuje na potenciál pro mnohem větší stupeň akumulace. Studie s opakovanými dávkami žádný účinek na farmakokinetiku efavirenzu u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (třída A Child-Pughovy stupnice) v porovnání s kontrolami neprokázala. K určení, zda středně těžká nebo těžká porucha funkce jater (třída B nebo C Child-Pughovy stupnice) ovlivňuje farmakokinetiku efavirenzu není k dispozici dostatek údajů.

### Pohlaví, rasa, starší jedinci

I když omezené množství dat naznačuje možnost zvýšené expozice efavirenzu u žen, stejně jako u pacientů z Asie a Tichomoří, nezdá se, že by efavirenz snášeli hůře. Farmakokinetické studie u starších osob nebyly provedeny.

### Pediatrická populace

U 49 dětí, jimž byl podáván efavirenz v dávce odpovídající 600 mg (dávka byla upravena podle vypočítané velikosti těla na základě hmotnosti) dosahovaly v ustáleném stavu hodnoty  $C_{max}$  14,1  $\mu$ M,  $C_{min}$  5,6  $\mu$ M a AUC 216  $\mu$ M·h. Farmakokinetika efavirenzu u dětských pacientů byla podobná farmakokinetice u dospělých osob.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V konvenčních studiích genotoxicity nebyl efavirenz mutagenní ani klastogenní.

U potkanů indukoval efavirenz resorpci plodů. U 3 ze 20 plodů/novorozených mláďat samic makaků *Cynomolgus*, jimž byly podávány dávky zajišťující plazmatické koncentrace efavirenzu podobné hodnotám pozorovaným u lidí, byly zjištěny malformace. U jednoho plodu byla zjištěna anencefalie a unilaterální anoftalmie se sekundárním zvětšením jazyka, u druhého plodu se vyskytla mikrooftalmie a u třetího plodu došlo k rozštěpu patra. U potkanů ani králíků, jimž byl aplikován efavirenz, žádné malformace pozorovány nebyly.

Biliární hyperplazie byla zjištěna u makaků, jimž byl efavirenz aplikován po dobu jednoho roku a déle v dávce vedoucí k průměrným hodnotám AUC přibližně dvojnásobně vyšším než u osob užívajících doporučenou dávku. Po vysazení dávek došlo k regresi této biliární hyperplázie. U potkanů byla pozorována biliární fibróza. U některých opic, které dostávaly efavirenz po dobu jednoho roku a déle v dávkách, po nichž byly hodnoty AUC v plazmě 4 až 13 krát vyšší než u osob, jimž se podávala doporučená dávka, byly pozorovány nesetrválé křeče (viz body 4.4 a 4.8).

Studie karcinogenity prokázaly zvýšenou incidenci jaterních a plicních nádorů u myších samic, ne však u sameček. Mechanismus vzniku nádorů a případný význam u člověka nejsou známy.

Studie karcinogenity u myších sameček a sameček a samic potkanů byly negativní. I když není karcinogenní potenciál u člověka znám, tyto údaje naznačují, že klinický přínos efavirenzu převažuje nad potenciálním rizikem karcinogenity pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza  
Hyprolosa  
Natrium-lauryl-sulfát  
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)  
Poloxamer 407  
Magnesium-stearát

#### Potah tablety

Hypromelosa 6cP (HPMC 2910)  
Monohydrát laktózy  
Oxid titaničitý  
Makrogol/PEG 3350  
Triacetin 3  
Žlutý oxid železitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bílý opaktní PVC/PVdC-Al nebo Al-Al blistr v kartonové krabičce obsahující 30 nebo 90 potahovaných tablet.

30 x 1 potahovaná tableta v bílém opaktním PVC/PVdC-Al nebo Al-Al perforovaném jednodávkovém blistru.

90 x 1 potahovaná tableta v bílém opaktním PVC/PVdC-Al nebo Al-Al perforovaném jednodávkovém blistru.

Vícenásobné balení (multipack) (balíček) obsahující 90 potahovaných tablet (3 balení 30 x 1 potahovaná tableta) v bílém opaktním PVC/PVDC-Al nebo Al-Al perforovaném jednodávkovém blistru.

Vícenásobné balení (multipack) (kartonová krabička) obsahující 90 potahovaných tablet (3 balení 30 x 1 potahovaná tableta) v bílém opaktním PVC/PVDC-Al nebo Al-Al perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/11/742/001-011

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9. ledna 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 9. září 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

{MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

## **C. DALŠÍ POMNÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **– Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KARTONOVÁ KRABÍČKA PRO BLISTRY OBSAHUJÍCÍ <30><30X1>< 90><90X1>  
POTÁHOVANÝCH TABLET EFAVIRENZ TEVA 600 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Efavirenz Teva 600 mg potahované tablety  
efavirenzum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje: efavirenzum 600 mg

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Obsahuje také monohydrát laktózy. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet  
30 x 1 potahovaná tableta  
90 x 1 potahovaná tableta  
90 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použit. do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ  
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

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

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

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

EU/1/11/742/007 (30 – blistr alu/alu)

EU/1/11/742/008 (90 – blistr alu/alu)

EU/1/11/742/011 (90 x 1 – blistr alu/alu)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Efavirenz Teva 600 mg potahované tablety

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****ŠTÍTEK NA VNĚJŠÍ OBAL VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ (MULTIPACK)(BALÍČEK)  
OBSAHUJÍCÍHO 90 POTAHOVANÝCH TABLET (3 BALENÍ 30 X 1 POTAHOVANÁ  
TABLETA)-S „BLUE BOXEM“****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Efavirenz Teva 600 mg potahované tablety  
efavirenzum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje: efavirenzum 600 mg

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Tableta Obsahuje také monohydrát laktózy. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícenásobné balení (multipack): 90 (3 balení 30 x 1) potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použit. do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ  
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/742/004 (multipack balíček – blistr PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/009 (multipack balíček – blistr alu/alu)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Efavirenz Teva 600 mg potahované tablety

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KARTONOVÁ KRABÍČKA PRO VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ (MULTIPACK) OBSAHUJÍCÍ  
90 (3 BALENÍ 30 X 1) POTAHOVANÝCH TABLET****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Efavirenz Teva 600 mg potahované tablety  
efavirenzum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje: efavirenzum 600 mg

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Tableta Obsahuje také monohydrát laktózy. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícenásobné balení (multipack): 90 (3 balení 30 x 1) potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použit. do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ  
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/742/005 (multipack kartonová krabička – blistr PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/010 (multipack kartonová krabička – blistr alu/alu)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Efavirenz Teva 600 mg potahované tablety

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**SOUČÁSTI VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ (MULTIPACK) OBSAHUJÍCÍHO 90 (3 BALENÍ 30 X 1) POTAHOVANÝCH TABLET – BEZ „BLUE BOXU“**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Efavirenz Teva 600 mg potahované tablety  
efavirenzum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje: efavirenzum 600 mg

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Tableta Obsahuje také monohydrát laktózy. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 x 1 potahovaná tableta. Součásti vícenásobného balení (multipack) nemohou být prodávány samostatně.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použit. do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Efavirenz Teva 600 mg potahované tablety

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**EFAVIRENZ TEVA 600 mg POTAHOVANÉ TABLETY: BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Efavirenz Teva 600 mg potahované tablety  
efavirenzum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva

**3. POUŽITELNOST**

Použit. do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>**

Č.š.

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace : informace pro uživatele

### Efavirenz Teva 600 mg potahované tablety

Efavirenzum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Efavirenz Teva a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Efavirenz Teva užívat
3. Jak se přípravek Efavirenz Teva užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Efavirenz Teva uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je Efavirenz Teva a k čemu se používá

Přípravek Efavirenz Teva, který obsahuje léčivou látku efavirenz, patří do skupiny protiretrovirových přípravků, které se nazývají nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI). Jedná se o přípravek proti retrovirům, který působí proti infekci virem lidské imunodeficiency (HIV-1) snižováním množství těchto virů v krvi. Používá se u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 3 roky a starších.

Lékař Vám předepsal přípravek Efavirenz Teva, protože jste infikován(a) virem HIV. Přípravek Efavirenz Teva užívaný v kombinaci s jinými antiretrovirovými přípravky snižuje množství tohoto viru v krvi. To posílí Váš imunitní systém a sníží riziko rozvoje nemocí souvisejících s infekcí HIV.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Efavirenz Teva užívat

##### Neužívejte přípravek Efavirenz Teva

- **jestliže jste alergický/á** na efavirenz nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.
- **jestliže trpíte závažným onemocněním jater**
- **jestliže v současné době užíváte kterýkoli z následujících léčivých přípravků:**
  - **astemizol nebo terfenadin** (používané k léčbě příznaků alergie)
  - **bepidil** (používaný k léčbě onemocnění srdce)
  - **cisaprid** (používaný k léčbě pálení žáhy)
  - **námelové alkaloidy** (například ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin (ergometrin) a methylergometrin (methylergometrin)) (používané k léčbě migrény a bodavých bolestí hlavy)
  - **midazolam a triazolam** (používané k usnadnění usínání)
  - **pimozid** (používaný k léčbě určitých duševních poruch)
  - **třezalku tečkovanou** (*Hypericum perforatum*) (bylinný prostředek používaný k léčbě depresí a úzkosti)

**Pokud užíváte kterýkoli z těchto léků, ihned o tom uvědomte ošetřujícího lékaře.** Užívání těchto léků s přípravkem Efavirenz Teva by mohlo vést k těžkým a/nebo život ohrožujícím nežádoucím účinkům nebo by mohlo zabránit řádnému účinku přípravku Efavirenz Teva.

## Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Efavirenz Teva se poraďte se svým lékařem

- **Přípravek Efavirenz Teva musí být užíván spolu s dalšími přípravky působícími proti viru HIV.** Pokud se přípravek Efavirenz Teva začne užívat proto, že Vaše nynější léčba nezabránila množení viru, je nutno začít současně užívat další přípravek, který jste předtím neužíval/a.
- I během užívání tohoto léku **stále můžete být přenašečem HIV**, akčkoliv toto riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo. Poradte se se svým lékařem o potřebných opatřeních k zabránění nákazy jiných lidí. Tento přípravek infekci HIV nevyléčí, přičemž se u Vás mohou dále rozvíjet infekce nebo jiné nemoci související s onemocněním HIV.
- Po dobu užívání přípravku Efavirenz Teva musíte zůstat pod dohledem ošetřujícího lékaře.
- **Sdělte ošetřujícímu lékaři:**
  - **pokud jste v minulosti prodělal/a duševní chorobu**, včetně deprese nebo jste nadužíval/a alkohol nebo užíval/a drogy. Okamžitě uvědomte ošetřujícího lékaře, pokud budete pociťovat depresi, budete mít sebevražedné nebo podivné myšlenky (viz bod 4, Možné nežádoucí účinky).
  - **pokud jste v minulosti prodělal/a záchvaty křečí** nebo jestliže jste léčen/a antiepileptiky, jako je karbamazepin, fenobarbital a fenytoin. Pokud užíváte kterýkoli z těchto léčivých přípravků, lékař může potřebovat zkontrolovat hladinu antiepileptika v krvi, aby zjistil, že není užíváním přípravku Efavirenz Teva ovlivněna. Ošetřující lékař Vám může předepsat jiné antiepileptikum.
  - **pokud jste prodělal/a onemocnění jater, včetně aktivní chronické hepatitidy.** Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C léčení antiretrovirovými přípravky jsou vystaveni zvýšenému riziku závažných a potenciálně život ohrožujících problémů s játry. Váš lékař může provádět krevní testy pro kontrolu funkce jater nebo Vás může převést na jiný lék. **Pokud máte závažné onemocnění jater, přípravek Efavirenz Teva neužívejte** (viz bod 2, Neužívejte přípravek Efavirenz Teva).
- **Jakmile začnete přípravek Efavirenz Teva užívat, sledujte, zda se u Vás neobjeví:**
  - **příznaky závratí, potíže se spánkem, ospalost, potíže se soustředěním nebo abnormální sny.** Tyto nežádoucí účinky se mohou objevit první 1 nebo 2 dny léčby a obvykle vymizí po prvních 2 až 4 týdnech.
  - **jakékoli projevy kožní vyrážky.** Pokud zpozorujete jakékoli projevy těžké kožní vyrážky s tvorbou puchýřů nebo horečkou, přestaňte přípravek Efavirenz Teva užívat a ihned informujte ošetřujícího lékaře. Pokud jste měl/a vyrážku při užívání jiného nenukleosidového inhibitoru reverzní transkriptázy (NNRTI), může být u Vás při užívání přípravku Efavirenz Teva vyšší riziko vzniku vyrážky.
  - **jakékoli projevy zánětu nebo infekce.** U některých pacientů s HIV infekcí (AIDS) v pokročilém stádiu, kteří dříve prodělali oportunní infekci (infekce, které se organismus za normálních okolností dokáže bránit), se mohou brzy po zahájení anti-HIV léčby vyskytnout známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi organismu umožňující zdolávat infekce, které možná byly v těle přítomné bez viditelných příznaků. Pokud zaznamenáte jakékoli projevy infekce, ihned to, prosím, sdělte svému lékaři. Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.
  - **problémy s kostmi.** U některých pacientů se může při užívání kombinované antiretrovirové terapie vyvinout kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní

tkáně způsobené nedostatečným zásobením kosti krví). Délka kombinované antiretrovirové terapie, používání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Známkami osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolesti kloubů (zvláště kyčlí, kolen a ramen) a pohybové potíže. Pokud zpozorujete některé z těchto příznaků, informujte o tom prosím svého lékaře.

## Děti a dospívající

Přípravek Efavirenz Teva potahované tablety se nedoporučuje u dětí mladších 3 let nebo s tělesnou hmotností méně než 40 kg.

## Další léčivé přípravky a přípravek Efavirenz Teva

**S určitými léčivými přípravky nesmíte přípravek Efavirenz Teva užívat.** Tyto léčivé přípravky jsou uvedeny v části Neužívejte přípravek Efavirenz Teva, na začátku bodu 2. Zahrnují určité běžné léčivé přípravky a bylinný přípravek (třezalka tečkovaná), které mohou způsobit závažné interakce.

**Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste užíval(a) v nedávné době nebo které možná budete užívat.**

Přípravek Efavirenz Teva se může ovlivňovat s jinými léky, včetně rostlinných přípravků, jako jsou výtažky z *Ginkgo biloba*. V důsledku toho mohou být ovlivněna množství přípravku Efavirenz Teva nebo jiných léků ve Vaší krvi. To může bránit řádnému fungování těchto léků nebo může zhoršit kterýkoli z nežádoucích účinků. V některých případech bude ošetřující lékař muset dávku upravit nebo hladiny léku v krvi zkontrolovat. **Je důležité, abyste ošetřujícího lékaře nebo lékárníka informoval/a, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků:**

- **jiné léky užívané k léčbě infekce HIV:**
  - inhibitory proteázy: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavirem potencovaný atazanavir, sachinavir nebo fosamprenavir/sachinavir. Ošetřující lékař může zvážit podávání jiného léku nebo změnu dávky inhibitoru proteázy.
  - maravirok
  - kombinovaný přípravek, který obsahuje efavirenz, emtricitabin a tenofovir se s přípravkem Efavirenz Teva nesmí užívat, pokud Vám to nedoporučil Váš lékař, protože obsahuje efavirenz, což je léčivá látka přípravku Efavirenz Teva.
- **léky používané k léčbě infekce virem hepatitidy C :** boceprevir, telaprevir, simeprevir.
- **léky užívané k léčbě bakteriálních infekcí,** včetně tuberkulózy, a kombinaci léčiv užívaných při infekce *Mycobacterium avium* související s AIDS: klarithromycin, rifabutin, rifampicin. Ošetřující lékař může zvážit změnu dávky nebo podávání jiného antibiotika. Kromě toho Vám lékař může předepsat vyšší dávku přípravku Efavirenz Teva.
- **léky užívané k léčbě plísňových infekcí (antimykotika):**
  - vorikonazol. Přípravek Efavirenz Teva může snižovat množství vorikonazolu v krvi a vorikonazol může zvyšovat množství efavirenz v krvi. Pokud tyto dva léčivé přípravky užíváte společně, musí být dávka vorikonazolu zvýšena a dávka efavirenz musí být snížena. Musíte se napřed poradit s ošetřujícím lékařem.
  - itraconazol. Přípravek Efavirenz Teva může snižovat množství itraconazolu v krvi.
  - posakonazol. Přípravek Efavirenz Teva může snižovat množství posakonazolu v krvi.
- **léky používané k léčbě malárie :**
  - artemether/lumefantrin: Přípravek Efavirenz Teva může snižovat množství artemetheru/lumefantrinu ve Vaší krvi.
  - atovachon/proguanil : Přípravek Efavirenz Teva může snižovat množství atovachonu/proguanilu v krvi.
- **léky používané k léčbě křečí (antiepileptika):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. Přípravek Efavirenz Teva může snížit nebo zvýšit množství antiepileptika v krvi. Karbamazepin může snížit účinnost přípravku Efavirenz Teva. Váš lékař může zvážit podávání jiného antiepileptika.

- **léky užívané ke snížení krevních tuků (rovněž nazývané statiny):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Přípravek Efavirenz Teva může snížit množství statinů v krvi. Ošetřující lékař zkontroluje hladiny cholesterolu a v případě potřeby zváží změnu dávky statinu.
- **Methadon** (lék užívaný k léčbě závislosti na opiátech): ošetřující lékař možná bude muset změnit dávku methadonu.
- **Sertralin** (lék k léčbě depresí): ošetřující lékař možná bude muset dávku sertralínu změnit.
- **Bupropion** (lék k léčbě depresí nebo usnadňující přestat s kouřením) : Váš lékař možná bude muset dávku bupropionu změnit.
- **Diltiazem nebo podobné léky (nazývané blokátory vápníkového kanálu, což jsou léčiva obvykle používaná k léčbě vysokého krevního tlaku nebo problémů se srdcem):** když začnete přípravek Efavirenz Teva užívat, lékař možná bude muset Vaši dávku blokátoru vápníkového kanálu upravit.
- **Imunosupresiva, jako je cyklosporin, sirolimus nebo takrolimus** (léky používané k zabránění odmítnutí transplantovaného orgánu): když začnete přípravek Efavirenz Teva užívat nebo jej vysadíte, bude ošetřující lékař pečlivě sledovat hladiny imunosupresiva v krvi a možná bude muset jeho dávku upravit.
- **Hormonální antikoncepce, jako jsou pilulky proti početí, injekční antikoncepce (např. Depo-Provera) nebo antikoncepční implantáty (např. Implanon):** musíte užívat také spolehlivé bariérové metody antikoncepce (viz Těhotenství, kojení a fertilita). Přípravek Efavirenz Teva může způsobit snížení účinku hormonální antikoncepce. Vyskytly se případy, kdy ženy užívající přípravek Efavirenz Teva otěhotněly, přestože používaly antikoncepční implantát, ačkoli nebylo prokázáno, že selhání antikoncepce způsobila léčba přípravkem Efavirenz Teva.
- **Warfarin nebo acenokumarol** (léky používané ke snížení srážlivosti krve): ošetřující lékař možná bude muset dávku warfarinu nebo acenokumarolu upravit.
- **Výtažky z Ginkgo biloba** (rostlinný přípravek)

### Přípravek Efavirenz Teva s jídlem a pitím

Užívání přípravku Efavirenz Teva nalačno může snížit výskyt nežádoucích účinků. Během léčby přípravkem Efavirenz Teva je nutno se vyhybat užívání grapefruitové šťávy.

### Těhotenství, kojení a fertilita

**Ženy nesmějí během léčby přípravkem Efavirenz Teva a 12 týdnů poté otěhotnět.** Před zahájením léčby přípravkem Efavirenz Teva může lékař po Vás chtít těhotenský test, aby se ujistil, že nejste těhotná.

**Pokud byste během léčby přípravkem Efavirenz Teva mohla otěhotnět,** musíte používat spolehlivou bariérovou metodu antikoncepce (například kondom) spolu s dalšími antikoncepčními metodami včetně perorální (pilulka) nebo jiné hormonální antikoncepce (například implantát, injekce). Efavirenz může v krvi přetrvávat nějaký čas po ukončení léčby. Proto musíte výše uvedenou antikoncepci používat dále po dobu 12 týdnů po vysazení přípravku Efavirenz Teva.

**Okamžitě sdělte svému lékaři, pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět.** Jste-li těhotná, můžete přípravek Efavirenz Teva užívat pouze v případě, že spolu s lékařem dospějete k závěru, že přípravek Efavirenz Teva je pro Vás naprosto nutný. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

U nenarozených zvířat a u dětí žen léčených efavirenzem nebo kombinovaným lékem obsahujícím efavirenz, emtricitabin a tenofovir, v těhotenství byly pozorovány závažné vrozené vady. Pokud jste přípravek Efavirenz Teva nebo kombinovanou tabletu obsahující efavirenz, emtricitabin a tenofovir užívala během těhotenství, může lékař požadovat pravidelné krevní testy a další diagnostické testy ke sledování vývoje dítěte.

Pokud užíváte přípravek Efavirenz Teva, **neměla byste kojit**.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

**Přípravek Efavirenz Teva obsahuje efavirenz a může způsobovat závrať, zhoršenou schopnost soustředění a ospalost.** Pokud u sebe tyto příznaky zpozorujete, neřid'te ani nepoužívejte žádné nástroje nebo stroje.

**Přípravek Efavirenz Teva obsahuje 9,98 mg monohydrátu laktózy v jedné 600mg denní dávce.** Jestliže Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, vyhledejte svého lékaře dříve, než začnete tento lék užívat.

### **3. Jak se přípravek Efavirenz Teva užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Lékař Vám sdělí pokyny ohledně vhodného dávkování.

- Dávka pro dospělé je 600 mg jednou denně.
- Dávka přípravku Efavirenz Teva se možná bude muset zvýšit nebo snížit, pokud současně užíváte některé další léčivé přípravky (viz Další léčivé přípravky a přípravek Efavirenz Teva).
- Přípravek Efavirenz Teva je určen k podání ústy. Doporučuje se užívat přípravek Efavirenz Teva nalačno, nejlépe před spaním. To může mít za následek, že některé nežádoucí účinky (například závrať nebo malátnost) budou méně obtěžující. Stav nalačno je obvykle definován jako 1 hodina před nebo 2 hodiny po jídle.
- Doporučuje se spolknout celou tabletu s vodou.
- Přípravek Efavirenz Teva se musí užívat každý den.
- K léčbě infekce HIV nelze přípravek Efavirenz Teva užívat samotný, přípravek Efavirenz Teva se musí užívat vždy spolu s dalšími přípravky určenými k léčbě HIV infekce.

### **Použití u dětí a dospívajících**

- Efavirenz Teva potahované tablety nejsou vhodné pro děti s tělesnou hmotností nižší než 40 kg.
- Dávka u dětí s tělesnou hmotností 40 kg a více je 600 mg jednou denně

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Efavirenz Teva, než jste měl(a)**

Při předávkování přípravkem Efavirenz Teva se obraťte na ošetřujícího lékaře nebo nejbližší pohotovost o radu. Ponechte si obal léku, abyste mohl/a snadno popsát, co jste užil/a.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Efavirenz Teva**

Snažte se nevynechat dávku. Pokud si přesto zapomenete vzít pravidelnou dávku, vezměte si další dávku co nejdříve, ale nezdvoujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud potřebujete poradit ohledně nevhodnější doby pro užití přípravku, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Efavirenz Teva**

**Jakmile Vám začne docházet zásoba přípravku, opatřete si další od svého lékaře nebo lékárníka.** To je velmi důležité, protože v případě i krátkodobého přerušování léčby se množství viru může začít zvyšovat. Pak je léčba infekce obtížnější.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při léčení infekce HIV není vždy možné říci, zda jsou některé z nežádoucích účinků způsobeny přípravkem Efavirenz Teva nebo jinými léky, které současně užíváte nebo samotným onemocněním HIV.

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Nejnápadnějšími nežádoucími účinky hlášenými při užívání efavirenz spolu s dalšími léky proti infekci HIV jsou kožní vyrážka a neurologické příznaky.

Pokud u sebe zjistíte vyrážku, je třeba vyhledat lékaře, protože v některých případech se může jednat o závažný stav; většinou však vyrážka zmizí sama, aniž by bylo nutno měnit způsob léčby přípravkem Efavirenz Teva. Vyrážka se častěji vyskytuje u dětí než u dospělých, léčených efavirenzem.

Neurologické příznaky se obvykle vyskytují při zahájení léčby, ale během několika prvních týdnů obvykle ustupují. V jedné studii se neurologické příznaky často objevovaly během prvních 1-3 hodin po užití dávky. Jestliže tyto účinky u sebe zpozorujete, může Vám lékař doporučit užívat Efavirenz Teva před spaním a nalačno. U některých pacientů mohou být tyto nežádoucí účinky závažnější a mohou ovlivňovat náladu nebo schopnost jasně uvažovat. Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Tyto obtíže se vyskytují častěji u osob s duševní nemocí v anamnéze. Pokud během užívání přípravku Efavirenz Teva u sebe zjistíte uvedené příznaky nebo jakékoli nežádoucí účinky, vždy o tom co nejdříve uvědomte svého lékaře.

**Pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků, informujte o tom svého lékaře:**

##### **Velmi časté (postihují více než 1 pacienta z 10)**

- kožní vyrážka

##### **Časté (postihují 1 až 10 pacientů ze 100)**

- abnormální sny, potíže se soustředěním, závrať, bolest hlavy, potíže se spánkem, ospalost, problémy s koordinací pohybů nebo rovnováhou
- bolest žaludku, průjem, pocit nevolnosti (nauzea), zvracení
- svědění
- únava
- pocit obav, pocit deprese

*Testy mohou ukázat :*

- zvýšení jaterních enzymů v krvi
- zvýšení triglyceridů (mastných kyselin) v krvi

##### **Méně časté (postihují 1 až 10 pacientů z 1 000)**

- nervozita, zapomnětlivost, zmatenost, záchvaty křečí, abnormální myšlenky
- rozostřené vidění
- pocit točení nebo naklánění (závrať)
- bolest v břiše (žaludku) způsobená zánětem slinivky břišní
- alergická reakce (přecitlivělost), která může způsobit těžké kožní reakce (erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom)
- žlutá kůže nebo bělmo očí, svědění nebo bolest břicha (žaludku) způsobené zánětem jater
- zvětšení prsů u mužů

- zlobné chování, ovlivnění nálady, vidiny nebo slyšení neexistujících podnětů (halucinace), mánie (duševní stav vyznačující se obdobími nadměrné aktivity, povznesené nálady nebo podrážděnosti), stihomam, sebevražedné myšlenky
- pískání, zvonění nebo jiné trvalé zvuky v uších
- třes
- návaly horka/zrudnutí

*Testy mohou ukázat :*

- zvýšení cholesterolu v krvi

#### **Vzácné (postihují 1 až 10 pacientů z 10 000)**

- svědivá vyrážka způsobená reakcí na sluneční světlo
- při užívání efavirenu se objevilo selhání jater, v některých případech vedoucí k úmrtí nebo transplantaci jater. Většina případů se objevila u pacientů, kteří již onemocněním jater trpěli, ale existuje několik hlášení o selhání jater i u pacientů, kteří předtím onemocněním jater neměli.- nevysvětlitelné pocity tísně, které nejsou doprovázeny halucinacemi, nicméně může být těžké myslet jasně nebo vnímavě
- sebevražda

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

### **5. Jak přípravek Efavirenz Teva uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za „Použit. do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

### **6. Obsah balení a další informace**

#### **Co přípravek Efavirenz Teva obsahuje**

- Jedna potahovaná tableta přípravku Efavirenz Teva obsahuje 600 mg léčivé látky efavirenz.
- Jádro tablety dále obsahuje mikrokystalickou celulosu, hypromelozu, natrium-lauryl-sulfát, sodnou sůl karboxymethylškrobu (typ A), poloxamer 407 a magnesium-stearát. Potah tablety obsahuje hypromelozu, monohydrát laktózy, oxid titaničitý, makrogol/PEG 3350, triacetin a žlutý oxid železitý.

#### **Jak přípravek Efavirenz Teva vypadá a co obsahuje toto balení**

- Potahovaná tableta: žlutá, potahovaná tableta ve tvaru tobolky, na jedné straně je vyraženo „Teva“ a druhé straně „7541“.
- Přípravek Efavirenz Teva je dostupný v těchto velikostech balení: 30, 90 potahovaných tablet nebo 30 x 1/90 x 1 potahovaná tableta (v perforovaném jednodávkovém blistru) nebo vícenásobné balení (multipack) balíček nebo kartonová krabička obsahující 90 potahovaných tablet (3 balení 30 x 1 potahovaná tableta). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## Držitel rozhodnutí o registraci

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Nizozemsko

## Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

<b>Belgique/België/Belgien</b> Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tel/Tél: +(32) 38.20.73.73	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> Teva Pharma Belgium N.V./S.A/AG.,Belgique/Belgien Tel/Tél: +(32) 38.20.73.73
<b>България</b> Тева Фармасютикълс България ЕООД Телефон: +359 2 489 95 82	<b>Magyarország</b> Teva Gyógyszergyár Zrt. Tel: +(36) 1 288 6400
<b>Česká republika</b> Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o Telephone: +(420) 251 007 111	<b>Malta</b> Teva Pharmaceuticals Ireland L-Irlanda Tel: +353 51 321740
<b>Danmark</b> Teva Denmark A/S Telephone: +(45) 4498 5511	<b>Nederland</b> Teva Nederland B.V. Tel: +31 (0) 800 0228 400
<b>Deutschland</b> ratiopharm GmbH Tel: +(49) 731 402 02	<b>Norge</b> Teva Norway AS Telephone: +(47) 66 77 55 90
<b>Eesti</b> Teva Eesti esindus UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal Telephone: +372 661 0801	<b>Österreich</b> ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Telephone: +43 1 97 007
<b>Ελλάδα</b> Teva Ελλάς Α.Ε. Τηλ: +30 210 72 79 099	<b>Polska</b> Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o Telephone: +(48) 22 345 93 00
<b>España</b> Teva Pharma, S.L.U. Telephone: +(34) 91 387 32 80	<b>Portugal</b> Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Telephone: +(351) 214 767 550
<b>France</b> Teva Santé Telephone: +(33) 1 55 91 7800	<b>România</b> Teva Pharmaceuticals S.R.L Telephone: +4021 230 65 24
<b>Hrvatska</b> Pliva Hrvatska d.o.o. Tel:+385 1 37 20 000	
<b>Ireland</b> Teva Pharmaceuticals Ireland	<b>Slovenija</b> Pliva Ljubljana d.o.o.

Tel: +353 (0) 51 321 740	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> Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα Τηλ: +30 210 72 79 099	<b>Sverige</b> Teva Sweden AB Telephone: +(46) 42 12 11 00
<b>Latvija</b> UAB “Sicor Biotech” filiāle Latvijā Telephone: +371 67 323 666	<b>United Kingdom</b> Teva UK Limited Telephone: +(44)(0) 1977 628 500
<b>Lietuva</b> UAB “Sicor Biotech” Telephone: +370 5 266 02 03	

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.**

#### **Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.