

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Efavirenz Teva 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg εφαιβιρένζη.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 9,98 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Κίτρινο, σχήματος καψακίου, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με χαραγμένο "Teva" στη μία πλευρά και "7541" στην άλλη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η εφαιβιρένζη ενδείκνυται ως αντι-ικική θεραπεία συνδυασμού σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 3 ετών και μεγαλύτερα με λοίμωξη από τον ιό-1 της ανοσοανεπάρκειας στον άνθρωπο (HIV-1) λοίμωξη.

Η εφαιβιρένζη δεν έχει μελετηθεί ικανοποιητικά σε ασθενείς με προχωρημένη HIV νόσο, δηλαδή σε ασθενείς με αριθμό κυττάρων CD<sub>4</sub> < 50 κύτταρα/mm<sup>3</sup>, ή κατόπιν αποτυχίας θεραπευτικών σχημάτων που περιλαμβάνουν PIs. Αν και δεν έχει τεκμηριωθεί διασταυρούμενη αντοχή της εφαιβιρένζης με αναστολείς πρωτεάσης, προς το παρόν δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία αποτελεσματικότητας από την επακόλουθη χρήση βασικής θεραπείας συνδυασμού PI μετά την αποτυχία της θεραπευτικής αγωγής με εφαιβιρένζη.

Για περίληψη των κλινικών και φαρμακοδυναμικών πληροφοριών βλέπε παράγραφο 5.1.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό έμπειρο στο χειρισμό της HIV λοίμωξης.

#### Δοσολογία

Η εφαιβιρένζη πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Για να βελτιωθεί η ανοχή στις ανεπιθύμητες αντιδράσεις από το νευρικό σύστημα, συνιστάται η χορήγηση πριν από την κατάκλιση (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### *Ενήλικοι και έφηβοι πάνω από 40 kg*

Η συνιστώμενη δόση εφαιβιρένζης σε συνδυασμό με ανάλογους νουκλεοσιδίων αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) με ή χωρίς PI (βλέπε παράγραφο 4.5) είναι 600 mg χορηγούμενα από το στόμα, μία φορά ημερησίως.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία εφαιβιρένζης δεν ενδείκνυνται για παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 40 kg. Τα σκληρά καψάκια εφαιβιρένζης είναι διαθέσιμα για αυτούς τους ασθενείς.

#### *Αναπροσαρμογή της δόσης*

Εάν η εφαιβιρένζη συγχωρηγείται με βορικοναζόλη, η δόση συντήρησης του βορικοναζόλη πρέπει να αυξηθεί στα 400 mg κάθε 12 ώρες και η δόση της εφαιβιρένζης πρέπει να μειωθεί κατά 50 %, π.χ. στα 300 mg μία φορά ημερησίως. Όταν σταματήσει η θεραπεία με βορικοναζόλη, πρέπει να επαναφέρεται η αρχική δόση της εφαιβιρένζης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Εάν η εφαιβιρένζη συγχωρηγείται με ριφαμπικίνη σε ασθενείς βάρους 50 kg ή άνω, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης της εφαιβιρένζης σε 800 mg/ημερησίως (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ωστόσο, λιγότερο από 1 % της δόσης της εφαιβιρένζης απεκκρίνεται αναλλοίωτο με τα ούρα, οπότε η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην απομάκρυνση της εφαιβιρένζης πρέπει να είναι ελάχιστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Ασθενείς με ήπια ηπατική νόσο μπορούν να λαμβάνουν θεραπεία με την συνήθη για αυτούς συνιστώμενη δόση εφαιβιρένζης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για δόσο-εξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως για συμπτώματα του νευρικού συστήματος (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### Τρόπος χορήγησης

Συνιστάται η εφαιβιρένζη να λαμβάνεται με άδειο στομάχι. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της εφαιβιρένζης που παρατηρήθηκαν μετά τη χορήγηση με τροφή μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh Κατηγορία Γ) (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ταυτόχρονη χορήγηση με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη, πιμοζίδη, μπεπριδύλη, ή αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (για παράδειγμα εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη), διότι η εφαιβιρένζη ανταγωνίζεται για το CYP3A4 και αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή του μεταβολισμού και την πιθανή πρόκληση σοβαρών και/ή επικίνδυνων για τη ζωή ανεπιθύμητων αντιδράσεων [για παράδειγμα, καρδιακές αρρυθμίες, παρατεταμένη καταστολή ή αναπνευστική καταστολή] (βλέπε παράγραφο 4.5).

Φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν υπερικό ή St John's wort (*Hypericum perforatum*) λόγω του κινδύνου μειωμένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα και μειωμένων κλινικών αποτελεσμάτων της εφαιβιρένζης (βλέπε παράγραφο 4.5).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η εφαιβιρένζη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως μοναδικός παράγοντας στη θεραπεία της HIV λοίμωξης ή να προστίθεται ως μεμονωμένος παράγοντας σε μια αποτυχημένη θεραπευτική αγωγή. Ανθεκτικός ιός εμφανίζεται γρήγορα όταν η εφαιβιρένζη χορηγείται ως μονοθεραπεία. Κατά την επιλογή νέου (ων) αντιρετροϊκού (ών) παράγοντος (ων) που θα χρησιμοποιηθεί (ούν) σε συνδυασμό

με την εφραβιρένζη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο της ικής διασταυρούμενης ανοχής (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η συγχορήγηση εφραβιρένζης με ένα δισκίο σταθερού συνδυασμού που περιέχει εφραβιρένζη, εμτρικιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική, δεν συνιστάται εκτός και αν απαιτείται για ρύθμιση της δόσης (για παράδειγμα με ριφαμπικίνη).

Ταυτόχρονη χρήση εκχυλισμάτων *Ginkgo biloba* δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Όταν συνταγογραφούνται φαρμακευτικά προϊόντα για ταυτόχρονη χορήγηση με την εφραβιρένζη, οι γιατροί θα πρέπει να αναφέρονται στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την αποφυγή της μετάδοσης σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Εάν διακοπεί ένα αντιρετροϊκό φαρμακευτικό προϊόν σε μια συνδυασμένη θεραπεία, λόγω υποψίας για δυσανεξία, θα πρέπει να εξετάζεται σοβαρά η ταυτόχρονη διακοπή όλων των αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων. Η χορήγηση των αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να ξαναρχίσει την ίδια στιγμή που θα εξαφανιστούν τα συμπτώματα δυσανεξίας. Δε συνιστάται διαλείπουσα μονοθεραπεία και διαδοχική επανέναρξη των αντιρετροϊκών παραγόντων λόγω του αυξημένου ενδεχομένου επιλογής ανθεκτικών ιών.

### Εξάνθημα

Έχει αναφερθεί ελαφρό-έως- μέτριο εξάνθημα σε κλινικές μελέτες με εφραβιρένζη, το οποίο όμως υποχωρεί με τη συνέχιση της θεραπευτικής αγωγής. Κατάλληλα αντιισταμινικά και/ή κορτικοστεροειδή μπορεί να βελτιώσουν την ανοχή και να επιταχύνουν την υποχώρηση του εξανθήματος. Σοβαρής μορφής εξάνθημα που συνοδεύεται με φυσαλίδες στο δέρμα, υγρή απολέπιση ή εξέλκωση έχει αναφερθεί σε λιγότερο από 1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε αγωγή με εφραβιρένζη. Η συχνότητα πολύμορφου ερυθήματος ή Συνδρόμου Stevens-Johnson ήταν περίπου 0,1%. Πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση της εφραβιρένζης σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρής μορφής εξάνθημα συνοδευόμενο με φυσαλίδες, απολέπιση, συμμετοχή του βλεννογόνου ή πυρετό. Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας με εφραβιρένζη, θα πρέπει να μελετηθεί και η διακοπή της θεραπείας με άλλους αντι-ρετροϊκούς παράγοντες προς αποφυγή της ανάπτυξης ανθεκτικού ιού (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η εμπειρία με εφραβιρένζη σε ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες της κατηγορίας των NNRTIs είναι περιορισμένη (βλέπε παράγραφο 4.8). Η εφραβιρένζη δεν συνιστάται σε ασθενείς που είχαν μια δερματική αντίδραση απειλητική για τη ζωή (π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson) ενώ λάμβαναν άλλο NNRTI.

### Ψυχιατρικά συμπτώματα

Ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν εφραβιρένζη. Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτές τις σοβαρές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ειδικότερα, η σοβαρή κατάθλιψη ήταν πιο κοινή σε αυτούς με ιστορικό κατάθλιψης. Υπήρξαν επίσης κάποιες αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για σοβαρή κατάθλιψη, θάνατο από αυτοκτονία, παραλήρημα και συμπεριφορά τύπου ψύχωσης. Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται οδηγία έτσι ώστε, όταν εμφανίσουν συμπτώματα όπως σοβαρή κατάθλιψη, ψύχωση ή αυτοκτονικό ιδεασμό να επικοινωνούν με το γιατρό τους αμέσως ώστε αυτός να εκτιμήσει την πιθανότητα να συνδέονται τα συμπτώματα αυτά με τη χρήση της εφραβιρένζης και αν συμβαίνει αυτό, να ορίζει εάν οι κίνδυνοι της συνεχιζόμενης θεραπείας υπερिσχύουν του οφέλους (βλέπε παράγραφο 4.8).

## Συμπτώματα νευρικού συστήματος

Συμπτώματα που περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται μόνο σε ζάλη, αϋπνία, υπνηλία, μειωμένη ικανότητα για συγκέντρωση και μη φυσιολογικά όνειρα έχουν συχνά αναφερθεί ως ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ασθενείς που λάμβαναν εφαιβιρένζη 600 mg ημερησίως σε κλινικές μελέτες (βλέπε παράγραφο 4.8). Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της πρώτης ή των πρώτων δύο ημερών της θεραπείας και γενικά εξαφανίζονται μετά τις πρώτες δύο έως τέσσερις εβδομάδες. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι αν αυτά τα κοινά συμπτώματα εμφανιστούν, μπορούν να βελτιωθούν με τη συνέχιση της θεραπείας και δεν προϋποθέτουν την κατά συνέπεια έναρξη κάποιου από τα λιγότερο συχνά εμφανιζόμενα ψυχιατρικά συμπτώματα.

## Σπασμοί

Σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν εφαιβιρένζη παρατηρήθηκαν σπασμοί, γενικά επί της παρουσίας γνωστού ιατρικού ιστορικού επιληπτικών κρίσεων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται πρωταρχικά στο ήπαρ όπως η φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και η φαινοβαρβιτάλη, μπορεί να χρειάζονται περιοδικό έλεγχο των επιπέδων στο πλάσμα. Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης, οι συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα μειώθηκαν όταν αυτή συγχρηγήθηκε με εφαιβιρένζη (βλέπε παράγραφο 4.5). Απαιτείται προσοχή για οποιοδήποτε ασθενή με ιστορικό επιληπτικών σπασμών.

## Ηπατικά περιστατικά

Μερικές από τις αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για ηπατική ανεπάρκεια παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που δεν είχαν προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή άλλους αναγνωρίσιμους παράγοντες κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.8). Πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο ελέγχου των ηπατικών ενζύμων για ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία ή άλλους παράγοντες κινδύνου.

## Η επίδραση της τροφής

Η χορήγηση του Efavirenz Tena με τροφή μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην εφαιβιρένζη (βλέπε παράγραφο 5.2) και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται το Efavirenz Tena να λαμβάνεται με άδειο στομάχι, κατά προτίμηση κατά την κατάκλιση.

## Σύνδρομο Επανεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία που προκαλείται από *Pneumocystis jiroveci* (πρώην γνωστό ως *Pneumocystis carinii*). Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

## Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους

δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπειών του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

### Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και/ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηπατική νόσος*

Η εφαιβιρένζη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.2) και δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτριου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία επειδή δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να εκτιμηθεί εάν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσολογίας. Λόγω του εκτεταμένου μεταβολισμού της εφαιβιρένζης με μεσολάβηση του κυτοχρώματος P450 και λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση της εφαιβιρένζης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες δόσο-εξαρτώμενες, κυρίως συμπτώματα από το νευρικό σύστημα. Πρέπει να πραγματοποιούνται εργαστηριακές εξετάσεις για την εκτίμηση της ηπατικής νόσου σε τακτικά διαστήματα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της εφαιβιρένζης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σημαντικές προϋπάρχουσες διαταραχές του ήπατος. Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές και πιθανές θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργής ηπατίτιδας εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Εάν παρατηρηθεί επιδείνωση της ηπατικής νόσου ή επίμονα υψηλές τρανσαμινάσες στον ορό πάνω από 5 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, το όφελος της συνέχισης της θεραπείας με εφαιβιρένζη πρέπει να αντισταθμίζεται κατά των πιθανών κινδύνων σημαντικής ηπατικής τοξικότητας. Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη διακοπή ή παύση από τη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα σχετιζόμενα με την ηπατική τοξικότητα, συνιστάται επίσης παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντιϊικής θεραπείας για την ηπατίτιδα Β ή C, θα πρέπει να γίνεται αναφορά στο αντίστοιχο φύλλο οδηγιών αυτών των φαρμακευτικών σκευασμάτων.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, λιγότερο από το 1% μιας δόσης της εφαιβιρένζης αποβάλλεται αμετάβλητο στα ούρα και έτσι, η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην απέκκριση της εφαιβιρένζης πρέπει να είναι ελάχιστη (βλέπε παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και για αυτό το λόγο συνιστάται στενή παρακολούθηση σε αυτόν τον πληθυσμό.

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Ανεπαρκής αριθμός μεγαλύτερης ηλικίας ασθενών έχει εκτιμηθεί σε κλινικές μελέτες για να εξακριβωθεί αν ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεώτερους ασθενείς.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Έχει αναφερθεί εξάνθημα σε 26 από 57 παιδιά (46 %) που έλαβαν θεραπεία με εφραβιρένζη κατά τη διάρκεια των 48 εβδομάδων και ήταν σοβαρό σε τρεις ασθενείς. Μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο προφύλαξης με κατάλληλα αντιϊσταμινικά πριν από την έναρξη της θεραπείας με εφραβιρένζη σε παιδιά.

Έχει αναφερθεί εξάνθημα σε 59 από 182 παιδιά (32%) που έλαβαν θεραπεία με εφραβιρένζη και ήταν σοβαρό σε έξι ασθενείς. Μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο προφύλαξης με κατάλληλα αντιισταμινικά πριν από την έναρξη της θεραπείας με εφραβιρένζη σε παιδιά.

### Λακτόζη

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας της Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η εφραβιρένζη είναι ένας *in vivo* επαγωγέας του CYP3A4, CYP2B6 και UGT1A1. Ενώσεις που είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων μπορεί να έχουν μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, όταν συγχωρηθούν με εφραβιρένζη. *In vitro* η εφραβιρένζη είναι επίσης αναστολέας του CYP3A4. Θεωρητικά η εφραβιρένζη μπορεί επομένως να αυξήσει αρχικά την έκθεση σε υποστρώματα του CYP3A4 και απαιτείται προσοχή για υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό εύρος (βλ. παράγραφο 4.3). Η εφραβιρένζη μπορεί να είναι επαγωγέας του CYP2C19 και CYP2C9. Ωστόσο αναστολή έχει επίσης παρατηρηθεί *in vitro* και η καθαρή επίδραση της συγχωρήγησης με υποστρώματα αυτών των ενζύμων δεν είναι σαφής (βλέπε παράγραφο 5.2).

Η έκθεση στην εφραβιρένζη μπορεί να αυξηθεί όταν δίνεται με φαρμακευτικά προϊόντα (για παράδειγμα ριτοναβίρη) ή τροφή (για παράδειγμα χυμός γκρέϊπ φρουτ), τα οποία αναστέλλουν την δραστηριότητα του CYP3A4 ή CYP2B6. Ενώσεις ή φυτικής προέλευσης σκευάσματα (για παράδειγμα εκχυλίσματα *Ginkgo biloba* και υπερικό (St. John's wort)) που επάγουν αυτά τα ένζυμα μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένες συγκεντρώσεις της εφραβιρένζης στο πλάσμα. Ταυτόχρονη χρήση υπερικού (St. John's wort) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Ταυτόχρονη χρήση εκχυλισμάτων *Ginkgo biloba* δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνον σε ενήλικες.

### Αντενδείξεις ταυτόχρονης χορήγησης

Η εφραβιρένζη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη, πιμοζίδη, μεπριδύλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας (για παράδειγμα εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη) διότι η αναστολή του μεταβολισμού τους μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά, απειλητικά για τη ζωή επεισόδια (βλέπε παράγραφο 4.3).

### *St. John's wort* (Hypericum perforatum)

Η συγχωρήγηση της εφραβιρένζης και του *St. John's wort* ή φυτικών σκευασμάτων που περιέχουν *St. John's wort* αντενδείκνυται. Τα επίπεδα της εφραβιρένζης στο πλάσμα μπορεί να μειωθούν με την ταυτόχρονη χορήγηση του *St. John's wort* λόγω επαγωγής μεταβολικών ενζύμων του φαρμάκου και/ή μεταφορικών πρωτεϊνών από το *St. John's wort*. Εάν κάποιος ασθενής λαμβάνει ήδη *St. John's wort*, πρέπει να σταματήσει το *St. John's wort*, να ελέγξει τα *ικα* επίπεδα και εάν είναι δυνατόν τα επίπεδα της εφραβιρένζης. Τα επίπεδα της εφραβιρένζης μπορεί να αυξηθούν με την διακοπή του *St. John's wort* και η δόση της εφραβιρένζης μπορεί να χρειασθεί αναπροσαρμογή. Η επαγωγική επίδραση του *St. John's wort* μπορεί να παραμείνει τουλάχιστον για 2 εβδομάδες μετά την παύση της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.3).

## Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ εφραβιρένζης και αναστολέων πρωτεασών, αντιρετροϊκών παραγόντων διαφορετικών από τους αναστολείς πρωτεασών και άλλων μη- αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται παρακάτω στον Πίνακα 1 (η αύξηση συμβολίζεται ως “↑”, η μείωση συμβολίζεται ως “↓”, η μη μεταβολή ως “↔” και μία φορά κάθε 8 ή 12 ώρες ως “q8h” ή “q12h”). Εάν διατίθενται, 90 % ή 95 % τα διαστήματα εμπιστοσύνης παρατίθενται σε παρένθεση. Οι μελέτες είχαν διεξαχθεί σε υγιή άτομα εκτός και εάν αναφερόταν διαφορετικά.

Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ εφραβιρένζης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων σε ενήλικες

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δοσολογία)	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
<b>ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ</b>		
<b>Αντιικά HIV</b>		
<b>Αναστολείς πρωτεασών (PI)</b>		
Αταζαναβίρη / ριτοναβίρη/εφραβιρένζη (400 mg μία φορά ημερησίως/100 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως, χορηγούμενα όλα με τροφή). Αταζαναβίρη / ριτοναβίρη/εφραβιρένζη (400 mg μία φορά ημερησίως/200 mg μία φορά ημερησίως/600mg μία φορά ημερησίως, χορηγούμενα όλα με τροφή).	Αταζαναβίρη (pm): AUC: ↔* (↓ 9 έως ↑ 10) C <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8 έως ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓ 31 έως ↓ 51)  Αταζαναβίρη (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 έως ↑ 26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5 έως ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 12%/** (↓ 16 έως ↑ 49) (CYP3A4 επαγωγή). * Εάν συγκριθεί με Αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg μία φορά ημερησίως το βράδυ χωρίς εφραβιρένζη. Αυτή η μείωση της C <sub>min</sub> της αταζαναβίρης μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην αποτελεσματικότητα της αταζαναβίρης. ** βάσει σύγκρισης ιστορικού.	Η συγχορήγηση της εφραβιρένζης με αταζαναβίρη / ριτοναβίρη δεν συνιστάται. Εάν απαιτηθεί η συγχορήγηση αταζαναβίρης με ένα NNRTI, μπορεί να ληφθεί υπόψιν με στενή κλινική παρακολούθηση, μία αύξηση της δόσης τόσο της αταζαναβίρης όσο και της ριτοναβίρης σε 400 mg και 200 mg αντιστοίχως, σε συνδυασμό με εφραβιρένζη.
Δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη/εφραβιρένζη (300 mg δύο φορές ημερησίως */100 mg δύο φορές ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως) *μικρότερη από τις συνιστώμενες δόσεις, παρόμοια αποτελέσματα αναμένονται με τις συνιστώμενες δόσεις	Δαρουναβίρη: AUC : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 31% C <sub>max</sub> : ↓ 15% (CYP3A4 επαγωγή) Εφραβιρένζη: AUC : ↑21% C <sub>min</sub> : ↑17% C <sub>max</sub> : ↑ 15% (CYP3A4 αναστολή)	Η εφραβιρένζη σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υποβέλτιστη C <sub>min</sub> δαρουναβίρης. Αν η εφραβιρένζη χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί το δοσολογικό σχήμα δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 600/100 mg δύο φορές ημερησίως. Αυτός ο συνδυασμός πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή. Βλέπε επίσης παράγραφο για ριτοναβίρη παρακάτω.
Φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη/εφραβιρένζη (700 mg δύο φορές ημερησίως/100 mg δύο φορές ημερησίως/600 mg μία φορά	Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση	Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Βλέπε επίσης την αναφορά παρακάτω



Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δοσολογία)	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
ημερησίως)		σχετικά με τη ριτοναβίρη.
Φοσαμπρεναβίρη/ νελφίναβιρη/εφραβιρένζη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.
Φοσαμπρεναβίρη/ σακουϊναβίρη/εφραβιρένζη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Δεν συνιστάται, επειδή η έκθεση και στους δύο PIs αναμένεται να είναι σημαντικά μειωμένη.
Ινδιναβίρη/εφραβιρένζη (800 mg q8h/200 mg μία φορά ημερησίως)	<p>Ινδιναβίρη: AUC : ↓ 31% (↓ 8 έως ↓ 47) C<sub>min</sub> : ↓ 40% Παρόμοια μείωση παρατηρήθηκε στην έκθεση της ινδιναβίρης, όταν χορηγήθηκαν 1.000 mg q8h με εφραβιρένζη 600 mg ημερησίως. (CYP3A4 επαγωγή)</p> <p>Εφραβιρένζη: Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση</p>	Ενώ δεν έχει τεκμηριωθεί η κλινική σημασία των μειωμένων συγκεντρώσεων ινδιναβίρης, πρέπει να ληφθεί υπόψιν το εύρος της φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης που παρατηρείται, όταν επιλεχθεί ένα δοσολογικό σχήμα που περιέχει τόσο εφραβιρένζη όσο και ινδιναβίρη. Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης της εφραβιρένζης, όταν συγχορηγείται με ινδιναβίρη ή ινδιναβίρη/ριτοναβίρη.
Ινδιναβίρη/ριτοναβίρη/ εφραβιρένζη (800 mg δύο φορές ημερησίως /100 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	<p>Ινδιναβίρη: AUC: ↓ 25% (↓ 16 έως ↓ 32)<sup>b</sup> C<sub>max</sub>: ↓ 17% (↓ 6 έως ↓ 26)<sup>b</sup> C<sub>min</sub>: ↓ 50% (↓ 40 έως ↓ 59)<sup>b</sup></p> <p>Εφραβιρένζη: Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση</p> <p>Ινδιναβίρη. Η μέση γεωμετρική τιμή C<sub>min</sub> της ινδιναβίρης (0,33 mg/l) όταν συγχορηγείται με ριτοναβίρη και εφραβιρένζη ήταν μεγαλύτερη από τη μέση τιμή C<sub>min</sub> (0,15 mg/l) του ιστορικού, όταν η ινδιναβίρη χορηγήθηκε μόνη ως 800 mg q8h. Σε ασθενείς προσβεβλημένους με HIV-1 (n = 6), η φαρμακοκινητική της ινδιναβίρης και εφραβιρένζης ήταν γενικά συγκρίσιμη με τα στοιχεία των μη προσβεβλημένων εθελοντών.</p>	<p>Βλέπε επίσης την αναφορά παρακάτω σχετικά με τη ριτοναβίρη.</p> <p>Βλέπε επίσης παρακάτω σχετικά με την ινδιναβίρη.</p>
<p>Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη καψάκια μαλακά ή πόσιμο διάλυμα/εφραβιρένζη</p> <p>Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη δισκία /εφραβιρένζη (400/100 mg δύο φορές ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως) (500mg/125 mg δύο φορές ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>Σημαντική μείωση στην έκθεση λοπιναβίρης.</p> <p>Συγκεντρώσεις λοπιναβίρης ↓ 30-40%</p> <p>Συγκεντρώσεις λοπιναβίρης παρόμοιες με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές ημερησίως χωρίς εφραβιρένζη.</p>	Με εφραβιρένζη, πρέπει να ληφθεί υπόψιν μία αύξηση των δόσεων λοπιναβίρη /ριτοναβίρη μαλακών καψακίων ή πόσιμου διαλύματος κατά 33% (4 καψάκια /~6,5 ml δύο φορές ημερησίως αντί των 3 καψακίων /5 ml δύο φορές ημερησίως). Απαιτείται προσοχή επειδή αυτή η αναπροσαρμογή της δόσης μπορεί να μην είναι επαρκής σε ορισμένους ασθενείς. Η δοσολογία λοπιναβίρη/ριτοναβίρη δισκία πρέπει να αυξηθεί σε 500/125 mg δύο φορές ημερησίως εάν συγχορηγείται με εφραβιρένζη 600 mg μία φορά ημερησίως. Βλέπε

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δοσολογία)	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη
		επίσης παρακάτω σχετικά με τη ριτοναβίρη.
Νελφιναβίρη/εφαιβιρένζη (750 mg q8h/600 mg μία φορά ημερησίως)	Νελφιναβίρη: AUC: ↑ 20% (↑ 8 έως ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 21% (↑ 10 έως ↑ 33) Ο συνδυασμός ήταν γενικά καλά ανεκτός.	Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
Ριτοναβίρη/Εφαιβιρένζη (500 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Ριτοναβίρη: Πρωί AUC: ↑ 18% (↑ 6 έως ↑ 33) Βράδυ AUC: ↔ Πρωί C <sub>max</sub> : ↑ 24% (↑ 12 έως ↑ 38) Βράδυ C <sub>max</sub> : ↔ Πρωί C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 9 έως ↑ 86) <sup>b</sup> Βράδυ C <sub>min</sub> : ↑ 24% (↑ 3 έως ↑ 50) <sup>b</sup>  Εφαιβιρένζη: AUC: ↑ 21% (↑ 10 έως ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 14% (↑ 4 έως ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 25% (↑ 7 έως ↑ 46) <sup>b</sup> (αναστολή του CYP- που γίνεται μέσω του οξειδωτικού μεταβολισμού) Όταν η εφαιβιρένζη χορηγήθηκε με ριτοναβίρη 500 mg ή 600 mg δύο φορές ημερησίως, ο συνδυασμός δεν ήταν καλά ανεκτός (για παράδειγμα παρουσιάστηκαν ζάλη, ναυτία, παραισθησία και αυξημένα ηπατικά ένζυμα). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα σχετικά με την ανεκτικότητα της εφαιβιρένζης με μικρές δόσεις ριτοναβίρης (100 mg, μία φορά ή δύο φορές ημερησίως).	Όταν χορηγηθεί η εφαιβιρένζη με μικρή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να ληφθεί υπόψιν η πιθανότητα αύξησης της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την εφαιβιρένζη λόγω πιθανής φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης.
Σακουϊναβίρη/ριτοναβίρη/εφαιβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση.	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα προκειμένου να γίνει σύσταση της δόσης. Βλέπε επίσης παραπάνω σχετικά με τη ριτοναβίρη. Χορήγηση της εφαιβιρένζης σε συνδυασμό με σακουϊναβίρη επειδή η μονοθεραπεία με αναστολέα πρωτεασών δεν συνιστάται.
<b>Ανταγωνιστής CCR5</b>		
Μαραβιρόκη/εφαιβιρένζη (100 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως).	Μαραβιρόκη: AUC <sub>12</sub> : ↓ 45% (↓ 38 έως ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37 έως ↓ 62) Δεν μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις της εφαιβιρένζης, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	Ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει μαραβιρόκη.
<i>Αναστολείς της μεταφοράς της αλυσίδας της ιντεγκράσης</i>		
Ραλτεγκραβίρη/εφαιβιρένζη (400 mg εφάπαξ δόση / -)	Ραλτεγκραβίρη: AUC: ↓ 36% C <sub>12</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (UGT1A1 επαγωγή)	Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για τη ραλτεγκραβίρη.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δοσολογία)	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
<b>NRTIs και NNRTIs</b>		
NRTIs/εφραβιρένζη	Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης με εφραβιρένζη και NRTIs από ότι με λαμβουδίνη, ζιδοβουδίνη, και τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις επειδή οι NRTIs μεταβολίζονται μέσω μίας διαφορετικής οδού από ότι η εφραβιρένζη και δεν είναι πιθανόν να ανταγωνίζεται τα ίδια ένζυμα μεταβολισμού και τις οδούς αποβολής.	Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
NNRTIs/εφραβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση.	Επειδή η χορήγηση δύο NNRTIs δεν απεδείχθη οφέλιμη σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, η συγχορήγηση της εφραβιρένζης και άλλου NNRTI δεν συνιστάται.
<b>Αντιικά Ηπατίτιδας C</b>		
Μποσεπρεβίρη/Εφραβιρένζη (800 mg 3 φορές ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)	Μποσεπρεβίρη: AUC: ↔ 19 %* C <sub>max</sub> : ↔ 8 % C <sub>min</sub> : ↓ 44 % Εφραβιρένζη: AUC: ↔ 20 % C <sub>max</sub> : ↔ 11 % (CYP3A επαγωγή – επίδραση στη μποσεπρεβίρη) *0-8 ώρες Καμία επίδραση (↔) ισοδυναμεί με μια μείωση στη μέση προβλεπόμενη αναλογία ≤20 % ή αύξηση στη μέση προβλεπόμενη αναλογία ≤25%	Οι ελάχιστες συγκεντρώσεις της μποσεπρεβίρης στο πλάσμα μειώθηκαν όταν χορηγήθηκε με εφραβιρένζη. Η κλινική έκβαση της μείωσης που παρατηρείται στις ελάχιστες συγκεντρώσεις μποσεπρεβίρης δεν έχει αξιολογηθεί άμεσα.
Τελαπρεβίρη/Εφραβιρένζη (1,125 mg q8h/600 mg μία φορά ημερησίως)	Τελαπρεβίρη (σε σχέση με τα 750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 έως ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14% (↓ 3 έως ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25% (↓ 14 έως ↓ 34)% Εφραβιρένζη: AUC: ↓ 18% (↓ 10 έως ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 15 έως ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10% (↑ 1 έως ↓ 19)% (CYP3A επαγωγή από την εφραβιρένζη)	Εάν η εφραβιρένζη και η τελαπρεβίρη συγχορηγούνται, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν 1,125 mg τελαπρεβίρης κάθε 8 ώρες.
Σιμεπρεβίρη/Εφραβιρένζη (150 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)	Σιμεπρεβίρη: AUC: ↓ 71% (↓ 67 έως ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 46 έως ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91% (↓ 88 έως ↓ 92) Εφραβιρένζη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Καμία επίδραση (↔) ισοδυναμεί με μία μείωση στη μέση εκτιμώμενη	Ταυτόχρονη χορήγηση της σιμεπρεβίρης με εφραβιρένζη είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της σιμεπρεβίρης στο πλάσμα λόγω επαγωγής του CYP3A4 από την εφραβιρένζη, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής επίδρασης της σιμεπρεβίρης. Συγχορήγηση της

<b>Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δοσολογία)</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται<sup>a</sup> (μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη</b>
	αναλογία ≤20% ή αύξηση στη μέση εκτιμώμενη αναλογία ≤25% (επαγωγή ενζύμου CYP3A4)	σιμπερεβίρης με εφαιβιρένζη δεν συνιστάται.
<b>Αντιβιοτικά</b>		
Αζιθρομυκίνη/εφαιβιρένζη (600 mg εφάπαξ δόση /400 mg μία φορά ημερησίως)	Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση φαρμακοκινητικής.	Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
Κλαριθρομυκίνη/εφαιβιρένζη (500 mg q12h/400 mg μία φορά ημερησίως)	Κλαριθρομυκίνη: AUC: ↓ 39% (↓ 30 έως ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26% (↓ 15 έως ↓ 35)  Κλαριθρομυκίνη 14-υδροξυμεταβολίτης: AUC: ↑ 34% (↑ 18 έως ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49% (↑ 32 έως ↑ 69)  Εφαιβιρένζη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 3 έως ↑ 19) (CYP3A4 επαγωγή) Παρουσιάστηκε εξάνθημα στο 46% των μη προσβεβλημένων εθελοντών που έλαβαν εφαιβιρένζη και κλαριθρομυκίνη.	Η κλινική σημασία αυτών των αλλαγών στα επίπεδα της κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα δεν είναι γνωστή. Πρέπει να ληφθούν υπόψη εναλλακτικές θεραπείες της κλαριθρομυκίνης (π.χ. αζιθρομυκίνη). Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης για την εφαιβιρένζη.
Άλλα μακρολιδικά αντιβιοτικά (π.χ., ερυθρομυκίνη)/εφαιβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση.	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα προκειμένου να γίνει σύσταση της δόσης.
<b>Αντιμυκοβακτηριακά</b>		
Ριφαμπουτίνη/εφαιβιρένζη (300 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Ριφαμπουτίνη: AUC: ↓ 38% (↓ 28 έως ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32% (↓ 15 έως ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45% (↓ 31 έως ↓ 56)  Εφαιβιρένζη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12% (↓ 24 έως ↑ 1) (CYP3A4 επαγωγή)	Η ημερήσια δοσολογία της ριφαμπουτίνης πρέπει να αυξηθεί κατά 50% όταν χορηγείται με εφαιβιρένζη. Να ληφθεί υπόψη η διπλάσια δόση ριφαμπουτίνης σε σχήματα όπου η ριφαμπουτίνη χορηγείται 2 ή τρεις φορές την εβδομάδα σε συνδυασμό με εφαιβιρένζη. Η κλινική επίδραση αυτής της ρύθμισης της δόσης δεν έχει αξιολογηθεί επαρκώς. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη η ατομική ανεκτικότητα και η ιολογική ανταπόκριση όταν γίνεται η ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).
Ριφαμπικίνη/εφαιβιρένζη (600 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Εφαιβιρένζη: AUC: ↓ 26% (↓ 15 έως ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 έως ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 έως ↓ 46) (CYP3A4 και CYP2B6 επαγωγή)	Όταν λαμβάνεται με ριφαμπικίνη από ασθενείς βάρους 50 kg ή μεγαλύτερου, η αύξηση της ημερήσιας δόσης της εφαιβιρένζης σε 800 mg μπορεί να οδηγήσει σε έκθεση παρόμοια με αυτή της ημερήσιας δόσης των 600 mg όταν ληφθεί χωρίς ριφαμπικίνη. Το κλινικό αποτέλεσμα αυτής της αναπροσαρμογής της δόσης δεν έχει εκτιμηθεί επαρκώς. Πρέπει

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δοσολογία)	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχρόνηση με εφαιβιρένζη
		να ληφθεί υπόψιν η ατομική ανεκτικότητα και η ιολογική απόκριση, κατά την αναπροσαρμογή της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης για τη ριφαμπικίνη.
<b>Αντιμυκητιασικά</b>		
Ιτρακοναζόλη/εφαιβιρένζη (200 mg q12h/600 mg μία φορά ημερησίως)	<p>Ιτρακοναζόλη: AUC: ↓ 39% (↓ 21 έως ↓ 53) C<sub>max</sub>: ↓ 37% (↓ 20 έως ↓ 51) C<sub>min</sub>: ↓ 44% (↓ 27 έως ↓ 58) (Μείωση των συγκεντρώσεων ιτρακοναζόλης: CYP3A4 επαγωγή)</p> <p>Υδροξιιτρακοναζόλη: AUC: ↓ 37% (↓ 14 έως ↓ 55) C<sub>max</sub>: ↓ 35% (↓ 12 έως ↓ 52) C<sub>min</sub>: ↓ 43% (↓ 18 έως ↓ 60)</p> <p>Εφαιβιρένζη: Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλλαγή.</p>	Επειδή δεν μπορεί να γίνει σύσταση της δόσης για την ιτρακοναζόλη, πρέπει να ληφθεί υπόψιν εναλλακτική αντιμυκητιασική θεραπεία.
Ποσακοναζόλη/εφαιβιρένζη (--/400 mg μία φορά ημερησίως)	Ποσακοναζόλη: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (UDP-G επαγωγή)	Ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης και εφαιβιρένζη πρέπει να αποφεύγονται εκτός εάν το όφελος του ασθενούς υπερτερεί του κινδύνου.
<p>Βορικοναζόλη/εφαιβιρένζη (200 mg δύο φορές ημερησίως/400 mg μία φορά ημερησίως)</p> <p>Βορικοναζόλη/εφαιβιρένζη (400 mg δύο φορές ημερησίως /300 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>Βορικοναζόλη: AUC: ↓ 77% C<sub>max</sub>: ↓ 61%</p> <p>Εφαιβιρένζη: AUC: ↑ 44% C<sub>max</sub>: ↑ 38%</p> <p>Βορικοναζόλη: AUC: ↓ 7% (↓ 23 έως ↑ 13) * C<sub>max</sub>: ↑ 23% (↓ 1 έως ↑ 53) *</p> <p>Εφαιβιρένζη: AUC: ↑ 17% (↑ 6 έως ↑ 29) ** C<sub>max</sub>: ↔**</p> <p>*σε σύγκριση με 200 mg δύο φορές ημερησίως μόνον ** σε σύγκριση με 600 mg μία φορά ημερησίως μόνον (Ανταγωνιστική αναστολή του οξειδωτικού μεταβολισμού)</p>	Όταν η εφαιβιρένζη συγχρονίζεται με βορικοναζόλη, η δόση συντήρησης της βορικοναζόλης πρέπει να αυξηθεί σε 400 mg δύο φορές ημερησίως και η δόση της εφαιβιρένζης πρέπει να μειωθεί κατά 50%, π.χ. σε 300 mg μία φορά ημερησίως. Εάν σταματήσει η θεραπεία με βορικοναζόλη, πρέπει να επαναφερθεί η αρχική δοσολογία της εφαιβιρένζης.
Φλουκοναζόλη/εφαιβιρένζη (200 mg μία φορά ημερησίως /400 mg μία φορά ημερησίως)	Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση	Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
Κετοκοναζόλη και άλλα αντιμυκητιασικά ιμιδαζόλης	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα προκειμένου να γίνει σύσταση της δόσης.
<b>Ανθελονοσιακά</b>		

<b>Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δοσολογία)</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται<sup>a</sup> (μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαβιρένζη</b>
Αρτεμεθέρη/λουμεφαντρίνη/ Εφαβιρένζη (20/120 mg δισκίο, 6 δόσεις των 4 δισκίων η καθεμία, για μια περίοδο 3 ημερών/600 mg μία φορά ημερησίως)	Αρτεμεθέρη: AUC: ↓ 51% C <sub>max</sub> : ↓ 21% Διυδροαρτεμισινίνη: AUC: ↓ 46% C <sub>max</sub> : ↓ 38% Λουμεφαντρίνη: AUC: ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↔ Εφαβιρένζη: AUC: ↓ 17% C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A4 επαγωγή)	Εφόσον μειωμένες συγκεντρώσεις αρτεμεθέρης, διυδροαρτεμισινίνης ή λουμεφαντρίνης μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της ανθελονοσιακής αποτελεσματικότητας, συνιστάται προσοχή όταν συγχορηγούνται η εφαβιρένζη και τα δισκία αρτεμεθέρης/λουμεφαντρίνης.
Ατοβακόνη και υδροχλωρική προγουανίλη/Εφαβιρένζη (250/100 mg εφάπαξ δόση/600 mg μία φορά ημερησίως)	Ατοβακόνη: AUC: ↓ 75% (↓ 62 έως ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20 έως ↓ 61)  Προγουανίλη: AUC: ↓ 43% (↓ 7 έως ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Ταυτόχρονη χορήγηση ατοβακόνης/προγουανίλης με εφαβιρένζη θα πρέπει να αποφεύγεται όταν είναι δυνατό.
<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΟΞΕΟΣ</b>		
Αντιόξινο υδροξειδίου του αλουμινίου - υδροξειδίου του μαγνησίου - σιμεθικόνης/Εφαβιρένζη (30 mL εφάπαξ δόση/400 mg εφάπαξ δόση) Φαμοτιδίνη/εφαβιρένζη (40 mg εφάπαξ δόση/400 mg εφάπαξ δόση)	Ούτε τα αντιόξινα Υδροξείδιο του αλουμινίου/μαγνησίου ούτε η φαμοτιδίνη μετέβαλαν την απορρόφηση της εφαβιρένζης.	Η συγχορήγηση της εφαβιρένζης με φαρμακευτικά προϊόντα που αλλάζουν το γαστρικό pH δεν αναμένεται να επηρεάσει την απορρόφηση της εφαβιρένζης.
<b>ΑΓΧΟΛΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>		
Λοραζεπάμη/εφαβιρένζη (2 mg εφάπαξ δόση/600 mg μία φορά ημερησίως)	Λοραζεπάμη: AUC: ↑ 7% (↑ 1 έως ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 2 έως ↑ 32) Αυτές οι αλλαγές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
<b>ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ</b>		
Βαρφαρίνη/εφαβιρένζη Ασенокουμαρόλη/Εφαβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα και οι επιδράσεις της βαρφαρίνης ή της ασенокουμαρόλης πιθανόν να είναι αυξημένες ή μειωμένες από την εφαβιρένζη.	Μπορεί να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης της βαρφαρίνης ή της ασенокουμαρόλης.
<b>ΑΝΤΙΣΠΑΣΜΩΔΙΚΑ</b>		
Καρβαμαζεπίνη/εφαβιρένζη (400 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)	Καρβαμαζεπίνη: AUC: ↓ 27% (↓ 20 έως ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15 έως ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24 έως ↓ 44)  Εφαβιρένζη: AUC: ↓ 36% (↓ 32 έως ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15 έως ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41 έως ↓ 53) (μείωση των συγκεντρώσεων καρβαμαζεπίνης: CYP3A4 επαγωγή)	Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. Πρέπει να ληφθεί υπόψη μία εναλλακτική θεραπεία αντισπασμωδικού. Τα επίπεδα καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα πρέπει να παρακολουθούνται σε περιοδικά διαστήματα.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δοσολογία)	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη
	μείωση των συγκεντρώσεων εφαιβιρένζης: CYP3A4 και CYP2B6 επαγωγή)  Η AUC, C <sub>max</sub> και C <sub>min</sub> στη σταθερή κατάσταση του ενεργού μεταβολίτη εποξειδίου καρβαμαζεπίνης παρέμεινε αμετάβλητη. Η συγχορήγηση μεγάλων δόσεων της εφαιβιρένζης ή καρβαμαζεπίνης δεν έχει μελετηθεί.	
Φαιντοϊνη, φαινοβαρβιτάλη, και άλλα αντισπασμωδικά που είναι υποστρώματα των ισοενζύμων CYP450.	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Υπάρχει πιθανότητα μείωσης ή αύξησης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της φαιντοϊνης, φαινοβαρβιτάλης και άλλων αντισπασμωδικών που είναι υποστρώματα των ισοενζύμων του CYP450 όταν χορηγηθούν με εφαιβιρένζη.	Όταν η εφαιβιρένζη συγχορηγείται με ένα αντισπασμωδικό που είναι υπόστρωμα των ισοενζύμων του CYP450 πρέπει να γίνεται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του αντισπασμωδικού.
Βαλπροϊκό οξύ/εφαιβιρένζη (250 mg δύο φορές ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)	Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης. Περιορισμένα δεδομένα υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του βαλπροϊκού οξέος.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για την εφαιβιρένζη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για έλεγχο σπασμών.
Βιγκαπατρίνη/Εφαιβιρένζη Γκαμπαπεντίνη/Εφαιβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις, επειδή η βιγκαπατρίνη και η γκαμπαπεντίνη αποβάλλονται αποκλειστικά αμετάβλητα από τα ούρα και δεν είναι πιθανόν να ανταγωνίζονται τα ίδια ένζυμα μεταβολισμού και οδούς αποβολής όπως η εφαιβιρένζη.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.
<b>ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ</b>		
<b>Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)</b>		
Σερτραλίνη/Εφαιβιρένζη (50 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)	Σερτραλίνη: AUC: ↓ 39% (↓ 27 έως ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 έως ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 έως ↓ 58)  Εφαιβιρένζη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 έως ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4 επαγωγή)	Οι αυξήσεις των δόσεων της σερτραλίνης πρέπει να ρυθμίζονται σύμφωνα με την κλινική απόκριση. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για την εφαιβιρένζη.
Παροξετίνη/Εφαιβιρένζη (20 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)	Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
Φλουοξετίνη/Εφαιβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Επειδή η φλουοξετίνη παρουσιάζει παρόμοια μεταβολικό προφίλ με αυτό της παροξετίνης, για παράδειγμα	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δοσολογία)	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη
	ισχυρή ανασταλτική επίδραση του CYP2D6, παρόμοια έλλειψη αλληλεπίδρασης θα αναμενόταν για τη φλουοξετίνη.	
<b>Αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης</b>		
Βουπροπιόνη/Εφαβιρένζη [150 mg εφάπαξ δόση (παρατεταμένη αποδέσμευση)/600 mg μία φορά ημερησίως]	Βουπροπιόνη: AUC: ↓ 55% (↓ 48 έως ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 έως ↓ 47) Υδροξυβουπροπιόνη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 έως ↑ 80) (CYP2B6 επαγωγή)	Αυξήσεις στη δοσολογία της βουπροπιόνης θα πρέπει να καθοδηγούνται από την κλινική απόκριση, αλλά δεν θα πρέπει να ξεπεραστεί η μέγιστη συνιστώμενη δόση της βουπροπιόνης. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της εφαιβιρένζης
<b>ΑΝΤΙΪΣΤΑΜΙΝΙΚΑ</b>		
Σετιριζίνη/Εφαβιρένζη (10 mg εφάπαξ δόση/600 mg μία φορά ημερησίως)	Σετιριζίνη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 18 έως ↓ 30) Αυτές οι αλλαγές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.  Εφαβιρένζη: Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
<b>ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>		
<b>Αναστολείς των διαύλων ασβεστίου</b>		
Διλτιαζέμη/Εφαβιρένζη (240 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)	Διλτιαζέμη: AUC: ↓ 69% (↓ 55 έως ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50 έως ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44 έως ↓ 75)  Δεσακετυλ- διλτιαζέμη: AUC: ↓ 75% (↓ 59 έως ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57 έως ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44 έως ↓ 75)  N-μονοδεσμεθυλ- διλτιαζέμη: AUC: ↓ 37% (↓ 17 έως ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7 έως ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17 έως ↓ 52)  Εφαβιρένζη: AUC: ↑ 11% (↑ 5 έως ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6 έως ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1 έως ↑ 26) (CYP3A4 επαγωγή) Η αύξηση των παραμέτρων φαρμακοκινητικής της εφαιβιρένζης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.	Οι αναπροσαρμογές της δόσης της διλτιαζέμης πρέπει να γίνονται σύμφωνα με την κλινική απόκριση (αναφερθείτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της διλτιαζέμης). Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για την εφαιβιρένζη.
Βεραπαμίλη, Φελοδιπίνη, Νιφεδιπίνη και Νικαρδιπίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Όταν η εφαιβιρένζη συγχορηγείται με ένα αναστολέα διαύλων ασβεστίου που είναι υπόστρωμα του ενζύμου CYP3A4, υπάρχει πιθανότητα μείωσης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα του αναστολέα διαύλων	Οι αναπροσαρμογές της δόσης του αναστολέα διαύλων ασβεστίου πρέπει να γίνονται σύμφωνα με την κλινική απόκριση (αναφερθείτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του αναστολέα



Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δοσολογία)	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχρόνηση με εφαιβιρένζη
	ασβεστίου.	διαύλων ασβεστίου).
<b>ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΜΕΙΩΝΟΥΝ ΤΑ ΛΙΠΙΔΙΑ</b>		
<b>Αναστολείς της HMG Co-A αναγωγής</b>		
Ατορβαστατίνη/εφαιβιρένζη (10 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)	Ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 43% (↓ 34 έως ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12% (↓ 1 έως ↓ 26)  2- υδροξυ ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 35% (↓ 13 έως ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (↓ 0 έως ↓ 23)  4- υδροξυ ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 4% (↓ 0 έως ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 9 έως ↓ 51)  Συνολικά ενεργοί αναστολείς της HMG Co-A αναγωγής: AUC: ↓ 34% (↓ 21 έως ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 2 έως ↓ 26)	Τα επίπεδα της χοληστερόλης πρέπει να ελέγχονται περιοδικά. Μπορεί να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης των ατορβαστατινών (αναφερθείτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ατορβαστατίνης). Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της εφαιβιρένζης.
Πραβαστατίνη/εφαιβιρένζη (40 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)	Πραβαστατίνη: AUC: ↓ 40% (↓ 26 έως ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 έως ↑ 12)	Τα επίπεδα της χοληστερόλης πρέπει να ελέγχονται περιοδικά. Μπορεί να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης των πραβαστατινών (αναφερθείτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πραβαστατίνης). Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της εφαιβιρένζης.
Σιμβαστατίνη/εφαιβιρένζη (40 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)	Σιμβαστατίνη: AUC: ↓ 69% (↓ 62 έως ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63 έως ↓ 79)  Οξύ της σιμβαστατίνης: AUC: ↓ 58% (↓ 39 έως ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32 έως ↓ 58)  Συνολικά ενεργοί αναστολείς της HMG Co-A αναγωγής: AUC: ↓ 60% (↓ 52 έως ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55 έως ↓ 78) (CYP3A4 επαγωγή)  Η συγχρόνηση της εφαιβιρένζης με ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, ή σιμβαστατίνη δεν επηρέασε τις τιμές AUC ή C <sub>max</sub> της εφαιβιρένζης.	Τα επίπεδα της χοληστερόλης πρέπει να ελέγχονται περιοδικά. Μπορεί να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης των σιμβαστατινών (αναφερθείτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της σιμβαστατίνης). Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της εφαιβιρένζης.
Ροσουβαστατίνη/εφαιβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Η ροσουβαστατίνη απεκκρίνεται αμετάβλητη εκτενώς μέσω των κοπράνων, γι' αυτό δεν αναμένεται αλληλεπίδραση με την εφαιβιρένζη.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
<b>ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Από του στόματος χορηγούμενο:	Αιθινυλοιστραδιόλη:	Πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δοσολογία)	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχρόνηση με εφραβιρένζη
Αιθινυλοιστραδιόλη + Νοργεστιμάτη /εφραβιρένζη (0,035 mg + 0,25 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)	<p>AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 8% (↑ 14 έως ↓ 25)</p> <p>Νορελγεστρομίνη (ενεργός μεταβολίτης): AUC: ↓ 64% (↓ 62 έως ↓ 67) C<sub>max</sub>: ↓ 46% (↓ 39 έως ↓ 52) C<sub>min</sub>: ↓ 82% (↓ 79 έως ↓ 85)</p> <p>Λεβονοργεστρέλη (ενεργός μεταβολίτης): AUC: ↓ 83% (↓ 79 έως ↓ 87) C<sub>max</sub>: ↓ 80% (↓ 77 έως ↓ 83) C<sub>min</sub>: ↓ 86% (↓ 80 έως ↓ 90) (επαγωγή του μεταβολισμού)</p> <p>Εφραβιρένζη: καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση. Η κλινική σημασία αυτών των επιδράσεων δεν είναι γνωστή.</p>	αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης με διάφραγμα επιπρόσθετα στα ορμονικά αντισυλληπτικά (βλέπε παράγραφο 4.6).
Ένεσιμο: Μεδροξυπρογεστερόνη οξική βραδείας αποδέσμευσης (DMPA)/εφραβιρένζη (150 mg IM εφάπαξ δόση DMPA)	Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων 3-μηνών, δεν έχουν βρεθεί σημαντικές διαφορές στις MPA παραμέτρους φαρμακοκινητικής μεταξύ ατόμων που έλαβαν αντιρετροϊκή θεραπεία που περιλαμβάνει εφραβιρένζη και ατόμων που δεν έλαβαν αντιρετροϊκή θεραπεία. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν από άλλους ερευνητές, παρόλο που τα επίπεδα MPA στο πλάσμα ήταν περισσότερο μεταβλητά στη δεύτερη μελέτη. Και στις δύο μελέτες, τα επίπεδα προγεστερόνης στο πλάσμα στα άτομα που έλαβαν εφραβιρένζη και DMPA παρέμειναν χαμηλά σε συμφωνία με την καταστολή της ωορρηξίας.	Βάσει των περιορισμένων διαθέσιμων πληροφοριών, πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης με διάφραγμα, επιπρόσθετα στα ορμονικά αντισυλληπτικά (βλέπε παράγραφο 4.6).
Εμφύτευμα: Ετονογεστρέλη/εφραβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση. Μπορεί να αναμένεται μειωμένη έκθεση στην ετονογεστρέλη (CYP3A4 επαγωγή). Έχουν γίνει περιστασιακές αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σχετικά με την αποτυχία της αντισύλληψης με ετονογεστρέλη σε ασθενείς που εκτέθηκαν στην εφραβιρένζη.	Πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης με διάφραγμα, επιπρόσθετα στα ορμονικά αντισυλληπτικά (βλέπε παράγραφο 4.6).
<b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ</b>		
Ανοσοκατασταλτικά που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους)/εφραβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Μπορεί να αναμένεται μειωμένη έκθεση στο ανοσοκατασταλτικό (CYP3A4 επαγωγή). Αυτά τα ανοσοκατασταλτικά δεν αναμένεται να επηρεάσουν την έκθεση στην εφραβιρένζη.	Μπορεί να απαιτηθούν αναπροσαρμογές της δόσης των ανοσοκατασταλτικών. Συνιστάται στενή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων των ανοσοκατασταλτικών τουλάχιστον για 2 εβδομάδες (έως

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δοσολογία)	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαβιρένζη
		ότου επιτευχθούν σταθερές συγκεντρώσεις), όταν αρχίζει ή σταματά η θεραπεία με εφαβιρένζη.
<b>ΟΠΙΟΕΙΔΗ</b>		
Μεθαδόνη/εφαβιρένζη (σταθερή συντήρηση, 35-100 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)	Μεθαδόνη: AUC: ↓ 52% (↓ 33 έως ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25 έως ↓ 59) (CYP3A4 επαγωγή)  Σε μία μελέτη με προσβεβλημένους από HIV χρήστες ενδοφλέβιων φαρμάκων, η συγχορήγηση εφαβιρένζης με μεθαδόνη οδήγησε σε μειωμένα επίπεδα στο πλάσμα της μεθαδόνης και σημείων στέρησης οπιοειδών. Η δόση της μεθαδόνης αυξήθηκε κατά μέσο ποσοστό 22% ώστε να μετριαστούν τα συμπτώματα στέρησης από τα οπιοειδή.	Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τα σημεία στέρησης και η δόση της μεθαδόνης να αυξηθεί όπως απαιτείται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων στέρησης.
Μπουπρενορφίνη/ναλοξόνη/εφαβιρένζη	Μπουπρενορφίνη: AUC: ↓ 50%  Νορμπουπρενορφίνη: AUC: ↓ 71%  Εφαβιρένζη: Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση στη φαρμακοκινητική	Παρά τη μείωση της έκθεσης στη μπουπρενορφίνη, κανένας ασθενής δεν παρουσίασε συμπτώματα στέρησης. Μπορεί να μην είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης της μπουπρενορφίνης ή της εφαβιρένζης όταν συγχορηγούνται.

<sup>a</sup> 90% διαστήματα εμπιστοσύνης εκτός και αν αναφέρεται διαφορετικά.

<sup>b</sup> 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

*Άλλες αλληλεπιδράσεις:* η εφαβιρένζη δεν δεσμεύεται στους υποδοχείς των κανναβινοειδών. Έχουν αναφερθεί ψευδή θετικά αποτελέσματα αναλύσεων στα ούρα για κανναβινοειδή σε μερικές μεθόδους ελέγχου σε μη προσβεβλημένα και σε μολυσμένα από τον HIV άτομα που λαμβάνουν εφαβιρένζη. Έλεγχος επιβεβαίωσης από μία πιο ειδική μέθοδο όπως αέρια χρωματογραφία/φασματομετρία μάζας συνιστάται σε τέτοιες περιπτώσεις.

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και θηλασμός

##### Γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία

Βλέπε παρακάτω και παράγραφο 5.3. Η εφαβιρένζη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της ασθενούς απαιτεί τέτοια θεραπεία. Γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να κάνουν έλεγχο για εγκυμοσύνη πριν από την έναρξη της χορήγησης της εφαβιρένζης.

##### Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Πρέπει να εφαρμόζεται πάντοτε αντισύλληψη με φραγμό σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους αντισύλληψης (για παράδειγμα, από το στόμα χορηγούμενα ή άλλα ορμονικά αντισυλληπτικά, βλέπε παράγραφο 4.5). Λόγω της μεγάλης ημίσειας ζωής της εφαβιρένζης, συνιστάται η χρήση επαρκών αντισυλληπτικών μέτρων για 12 εβδομάδες μετά την διακοπή της εφαβιρένζης.

## Κύηση

Υπήρξαν επτά αναδρομικά αναφερθείσες αναφορές ευρημάτων που αντιστοιχούν σε ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένης της μηνιγγομυελοκλήλης, όλα σε μητέρες που είχαν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο σε δοσολογικά σχήματα που περιέχουν εφραβιρένζη (εξαιρουμένων οποιωνδήποτε δισκίων σταθερού συνδυασμού που περιέχουν εφραβιρένζη). Δύο πρόσθετες περιπτώσεις (1 προοπτική και 1 αναδρομική) συμπεριλαμβανομένων των περιστατικών με ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα έχουν αναφερθεί με δισκίο σταθερού συνδυασμού που περιέχει εφραβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική. Δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση αυτών των περιστατικών με τη χρήση της εφραβιρένζης, και ο κοινός αιτιολογικός παράγοντας δεν είναι γνωστός. Επειδή οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα εμφανίζονται εντός των πρώτων 4 εβδομάδων της ανάπτυξης του εμβρύου (κατά το οποίο διάστημα οι νευρικοί πόροι είναι κλειστοί), αυτός ο πιθανός κίνδυνος μπορεί να αφορά γυναίκες που έχουν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης σε εφραβιρένζη.

Μέχρι τον Ιούλιο 2013, το Μητρώο Κυήσεων υπό Αντιρετροϊικά (MKYA) είχε λάβει προοπτικές αναφορές 904 κυήσεων που είχαν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο σε δοσολογικά σχήματα που περιέχουν εφραβιρένζη και είχαν ως αποτέλεσμα 766 ζώσες γεννήσεις. Αναφέρθηκε ότι ένα παιδί είχε ανωμαλία του νευρικού σωλήνα, και η συχνότητα και η εικόνα άλλων γενετικών ανωμαλιών ήταν παρόμοια με αυτή που παρουσιάστηκε σε παιδιά που είχαν εκτεθεί σε δοσολογικά σχήματα που δεν περιέχουν εφραβιρένζη, καθώς επίσης και με εκείνων της ομάδας ελέγχου αρνητικών σε HIV. Η συχνότητα ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα στον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 0,5-1 περιστατικό ανά 1.000 ζώσες γεννήσεις.

Έχουν παρατηρηθεί δυσμορφίες σε έμβρυα πιθήκων που έλαβαν θεραπεία με εφραβιρένζη (βλέπε παράγραφο 5.3).

## Θηλασμός

Η εφραβιρένζη έχει δείχθει ότι εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις της εφραβιρένζης στα νεογέννητα/βρέφη. Ο κίνδυνος για το έμβρυο δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά την διάρκεια της θεραπείας με εφραβιρένζη. Συνιστάται, οι γυναίκες με HIV λοίμωξη να μην θηλάζουν σε καμία περίπτωση ώστε να αποφευχθεί η μετάδοση του HIV.

## Γονιμότητα

Η επίδραση της εφραβιρένζης στην γονιμότητα των αρσενικών και θηλυκών αρουραίων έχει αξιολογηθεί μόνο σε δόσεις με τις οποίες επετεύχθησαν συστηματικές εκθέσεις στο φάρμακο ισοδύναμες με ή κάτω από αυτές που καταγράφηκαν σε ανθρώπους που έλαβαν τις συνιστώμενες δόσεις εφραβιρένζης. Σ' αυτές τις μελέτες, η εφραβιρένζη δεν παρέβλαψε το ζευγάρι ή την γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων (δόσεις έως 100 mg/kg/bid), και δεν επηρέασε το σπέρμα ή τους απογόνους των αρουραίων που έλαβαν θεραπεία (δόσεις έως 200 mg/bid). Η αναπαραγωγική επίδοση σε απογόνους των θηλυκών αρουραίων που έλαβαν εφραβιρένζη δεν είχε επηρεασθεί.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Η εφραβιρένζη μπορεί να προκαλέσει ζάλη, ελάττωση της ικανότητας συγκέντρωσης και/ή υπνηλία. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται ότι σε περίπτωση που παρουσιάσουν αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες ενέργειες όπως το οδήγημα και τη χρήση μηχανημάτων.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η εφαιβιρένζη έχει μελετηθεί σε περισσότερους από 9.000 ασθενείς. Σε μία υπο-ομάδα 1.008 ενηλίκων ασθενών οι οποίοι σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες έλαβαν 600 mg εφαιβιρένζη την ημέρα σε συνδυασμό με PIs και/ή με NRTIs, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία, τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας που αναφέρθηκαν σε τουλάχιστον 5% των ασθενών, ήταν εξάνθημα (11,6%), ζάλη (8,5%), ναυτία (8,0%), κεφαλαλγία (5,7%) και κόπωση (5,5%). Η ναυτία αναφέρθηκε με μεγαλύτερη συχνότητα στις ομάδες μαρτύρων. Οι πλέον αξιοσημείωτες ενέργειες συσχετιζόμενες με την εφαιβιρένζη είναι εξάνθημα και συμπτώματα του νευρικού συστήματος. Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως ξεκινούν κατά την έναρξη της θεραπείας και γενικά υποχωρούν μετά τις πρώτες 2 - 4 εβδομάδες. Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις όπως σύνδρομο Stevens-Johnson και πολύμορφο ερύθημα, ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριλαμβάνουν σοβαρή κατάθλιψη, θάνατο από αυτοκτονία, και συμπεριφορά ψυχωσικού τύπου, και σπασμούς, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εφαιβιρένζη. Η χορήγηση της εφαιβιρένζης με τροφή μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην εφαιβιρένζη και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας ενέργειες (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τα σχήματα της μακράς διάρκειας του προφίλ ασφάλειας της εφαιβιρένζης αξιολογήθηκαν σε μία ελεγχόμενη μελέτη (006), όπου οι ασθενείς έλαβαν είτε εφαιβιρένζη + ζιδοβουδίνη + λαμβουδίνη (n = 412, διάμεση διάρκεια 180 εβδομάδες), εφαιβιρένζη + ινδιναβίρη (n = 415, διάμεση διάρκεια 102 εβδομάδες) ή ινδιναβίρη + ζιδοβουδίνη + λαμβουδίνη (n = 401, διάμεση διάρκεια 76 εβδομάδες). Τα σχήματα της μακράς διάρκειας της εφαιβιρένζης σ' αυτή τη μελέτη δεν σχετίστηκαν με κάποιο νέο κίνδυνο για την ασφάλεια.

### Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μέτριας ή μεγαλύτερης σοβαρότητας με πιθανή τουλάχιστον σχέση με το θεραπευτικό σχήμα (βάσει της αξιολόγησης των ερευνητών) που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες με εφαιβιρένζη στη συνιστώμενη δοσολογία στη συνδυασμένη θεραπεία (n = 1.008) παρατίθενται παρακάτω. Επίσης στον πίνακα αναφέρονται με πλάγια γραφή ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σε συσχετισμό με αντιρετροϊκά θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν εφαιβιρένζη. Η συχνότητα ορίζεται βάσει της ακόλουθης σχέσης: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), ή πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ).

<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
όχι συχνές	υπερευαισθησία
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	
συχνές	υπερτριγλυκεριδαιμία*
όχι συχνές	υπερχοληστερολαιμία*
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	
συχνές	μη φυσιολογικά όνειρα, ανησυχία, κατάθλιψη, αϋπνία*
όχι συχνές	συγκινησιακή αστάθεια, επιθετικότητα, κατάσταση σύγχυσης, διάθεση ευφορίας, ψευδαίσθηση, μανία, παράνοια, ψύχωση <sup>†</sup> , απόπειρα αυτοκτονίας, αυτοκτονικός ιδεασμός*
σπάνιες	παραλήρημα <sup>‡</sup> , νύρωση <sup>‡</sup> , πράξη αυτοκτονίας <sup>‡,*</sup>
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
συχνές	διαταραχές παρεγκεφαλιδικού συντονισμού και ισορροπίας <sup>‡</sup> , διαταραχές στην προσοχή (3,6 %), ζάλη (8,5 %), κεφαλαλγία (5,7 %), υπνηλία (2,0%)*
όχι συχνές	διέγερση, αμνησία, αταξία, μη φυσιολογικός προσανατολισμός, σπασμοί, μη φυσιολογική σκέψη*, τρόμος <sup>†</sup>
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>	
όχι συχνές	θολή όραση

<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>	
όχι συχνές	εμβοές <sup>†</sup> , ίλιγγος
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	
όχι συχνές	έξαψη <sup>†</sup>
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	
συχνές	κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, έμετος
όχι συχνές	παγκρεατίτιδα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	
συχνές	ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη*, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) αυξημένη*, γ-γλουταμυλτρανσφεράση (GGT) αυξημένη*
όχι συχνές	οξεία ηπατίτιδα
σπάνιες	ηπατική ανεπάρκεια <sup>†,*</sup>
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
πολύ συχνές	εξάνθημα (11.6%)*
συχνές	κνησμός
όχι συχνές	πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson*
σπάνιες	φωτοαλλεργική δερματίτιδα <sup>†</sup>
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>	
όχι συχνές	γυναικομαστία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
συχνές	κόπωση

<sup>\*</sup>, <sup>†</sup>, <sup>‡</sup> Για περισσότερες πληροφορίες βλέπε παράγραφο γ. *Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων*

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

*Πληροφορίες σχετικά με την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου*

<sup>†</sup> Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταυτοποιήθηκαν μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Ωστόσο, οι συχνότητες προσδιορίστηκαν σύμφωνα με τα δεδομένα από 16 κλινικές δοκιμές (n=3.969).

<sup>‡</sup> Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταυτοποιήθηκαν μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου αλλά δεν αναφέρθηκαν ως περιστατικά σχετιζόμενα με το φάρμακο για τους ασθενείς που έλαβαν εφαιβιρένζη σε 16 κλινικές δοκιμές. Η κατηγορία συχνότητας ως «σπάνιες» ορίστηκε σύμφωνα με την Οδηγία A στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) (αναθεώρηση 2, Σεπτ. 2009) βάσει μίας εκτιμώμενης ανώτερης τιμής του 95% του διαστήματος εμπιστοσύνης για 0 περιστατικά δοθέντος του αριθμού των ασθενών που έλαβαν εφαιβιρένζη σε αυτές τις κλινικές δοκιμές (n=3.969).

#### *Εξάνθημα*

Σε κλινικές μελέτες, 26 % των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε δόση 600 mg εφαιβιρένζης εμφάνισαν δερματικό εξάνθημα σε σύγκριση με 17 % των ασθενών στις ομάδες ελέγχου. Το δερματικό εξάνθημα θεωρήθηκε ότι είναι σχετιζόμενο με την αγωγή σε 18 % των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εφαιβιρένζη. Σοβαρού βαθμού εξάνθημα σημειώθηκε σε λιγότερο από 1 % των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εφαιβιρένζη και 1,7 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω του εξανθήματος. Η συχνότητα εμφανίσεως πολύμορφου ερυθήματος ή συνδρόμου Stevens-Johnson ήταν περίπου 0,1 %.

Τα εξανθήματα είναι συνήθως ήπιες έως μέτριες κηλιδοβλατιδώδεις δερματικές βλάβες οι οποίες σημειώνονται κατά τις πρώτες δύο εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας με εφαιβιρένζη. Στους περισσότερους ασθενείς το εξάνθημα υποχωρεί με τη συνέχιση της θεραπείας με εφαιβιρένζη εντός ενός μηνός. Η θεραπεία με εφαιβιρένζη μπορεί να ξαναρχίσει σε ασθενείς στους οποίους διεκόπη λόγω του εξανθήματος. Συνιστάται η χρήση κατάλληλων αντιισταμινικών και/ή κορτικοστεροειδών κατά την επανέναρξη της θεραπείας με εφαιβιρένζη.

Η εμπειρία με ασθενείς σε θεραπεία με εφαιβιρένζη οι οποίοι διέκοψαν τη θεραπεία με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες της κατηγορίας NNRTI είναι περιορισμένη. Η συχνότητα επανεμφανιζόμενου εξανθήματος, που αναφέρθηκε, μετά την αλλαγή της θεραπείας από νεβιραπίνη σε εφαιβιρένζη, με βάση κυρίως, αναδρομικά δεδομένα κοόρτης από δημοσιευμένη βιβλιογραφία, κυμαίνεται από 13 έως 18 %, συγκρίσιμη με τη συχνότητα που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εφαιβιρένζη σε κλινικές μελέτες (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### *Ψυχιατρικά συμπτώματα*

Σοβαρές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν εφαιβιρένζη. Σε ελεγχόμενες μελέτες η συχνότητα ειδικών σοβαρών ψυχιατρικών συμβαμάτων ήταν:

	Αγωγή με Εφαιβιρένζη (n=1.008)	Αγωγή ελέγχου (n=635)
- σοβαρή κατάθλιψη	1,6 %	0,6 %
- αυτοκτονικός ιδεασμός	0,6 %	0,3 %
- μη θανατηφόρες απόπειρες αυτοκτονίας	0,4 %	0 %
- επιθετική συμπεριφορά	0,4 %	0,3 %
- αντιδράσεις παράνοιας	0,4 %	0,3 %
- αντιδράσεις μανίας	0,1 %	0 %

Ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν αυτές τις σοβαρές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητες για καθένα από τα παραπάνω συμβαμάτα να κυμαίνονται από 0,3 % για αντιδράσεις μανίας μέχρι 2,0 % και για τα δύο τη σοβαρή κατάθλιψη και τον αυτοκτονικό ιδεασμό. Έχουν επίσης γίνει αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για θάνατο από αυτοκτονία, παραλήρημα και συμπεριφορά ψυχωσικού τύπου.

#### *Συμπτώματα από το νευρικό σύστημα*

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, αναφέρθηκαν συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριελάμβαναν, χωρίς να περιορίζονται σ' αυτά: ζάλη, αϋνία, υπνηλία, ελάττωση της ικανότητας συγκέντρωσης και διαταραχές στα όνειρα. Συμπτώματα από το νευρικό σύστημα μέτριας έως σοβαρής έντασης παρουσιάστηκαν στο 19 % (σοβαρά 2%) των ασθενών σε σύγκριση με 9 % (σοβαρά 1 %) των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία ελέγχου. Σε κλινικές μελέτες 2% των ασθενών, που έλαβαν εφαιβιρένζη, διέκοψαν τη θεραπευτική αγωγή λόγω τέτοιων συμπτωμάτων.

Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως ξεκινούν κατά την πρώτη ή τις δύο πρώτες ημέρες της θεραπείας και γενικά υποχωρούν μετά τις πρώτες 2 - 4 εβδομάδες. Σε μία μελέτη εθελοντών που δεν είχαν λοίμωξη, ένα αντιπροσωπευτικό σύμπτωμα του νευρικού συστήματος είχε ένα μέσο χρόνο έναρξης 1 ώρα μετά τη χορήγηση και μία μέση διάρκεια 3 ωρών. Συμπτώματα από το νευρικό σύστημα μπορεί να εμφανισθούν πολύ συχνότερα όταν η εφαιβιρένζη λαμβάνεται ταυτόχρονα με γεύματα πιθανόν λόγω των αυξημένων επιπέδων εφαιβιρένζης στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 5.2). Η λήψη των δόσεων κατά την κατάκλιση δείχνει να βελτιώνει την ανοχή αυτών των συμπτωμάτων και αυτό συνιστάται κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας και σε ασθενείς που συνεχίζουν να παρουσιάζουν αυτά τα συμπτώματα (βλέπε παράγραφο 4.2). Η μείωση των δόσεων ή ο κερματισμός της ημερήσιας δόσης δεν έχει δείξει να ωφελεί.

Η ανάλυση των μακράς διάρκειας δεδομένων έδειξε ότι, πέραν των 24 εβδομάδων, οι συχνότητες έναρξης νέων συμπτωμάτων του νευρικού συστήματος, ήταν γενικά παρόμοιες μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν εφαιβιρένζη και αυτών της ομάδας ελέγχου.

#### *Ηπατική ανεπάρκεια*

Μερικές από τις αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για ηπατική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων ασθενών χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή άλλους παράγοντες κινδύνου, χαρακτηρίστηκαν από αιφνίδια εξέλιξη, που οδήγησε σε ορισμένες περιπτώσεις σε μεταμόσχευση ή θάνατο.

### *Σύνδρομο Επανεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος*

Σε HIV - οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Οστεονέκρωση*

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

### *Διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων*

**Ηπατικά ένζυμα:** αυξήσεις της AST και της ALT μεγαλύτερες από πέντε φορές το ανώτερο όριο των φυσιολογικών τιμών (ULN) παρατηρήθηκαν σε 3% από τους 1.008 ασθενείς που έλαβαν 600 mg εφαιβιρένζη (5-8% μετά από θεραπεία μακράς διάρκειας στη μελέτη 006). Παρόμοιες αυξήσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς, που έλαβαν σχήματα ελέγχου (5% μετά από θεραπεία μακράς διάρκειας). Αυξήσεις της GGT μεγαλύτερες από πέντε φορές του ULN παρατηρήθηκαν στο 4% του συνόλου των ασθενών που έλαβαν 600 mg εφαιβιρένζη και στο 1,5-2% των ασθενών που έλαβαν σχήματα ελέγχου (7% των ασθενών που έλαβαν εφαιβιρένζη και 3% των ασθενών που έλαβαν σχήματα ελέγχου μετά από θεραπεία μακράς διάρκειας). Μεμονωμένες αυξήσεις της GGT σε ασθενείς που λάμβαναν εφαιβιρένζη μπορεί να οφείλονται σε επαγωγή του ενζύμου. Στη μελέτη μακράς διάρκειας (006), 1% των ασθενών σε κάθε ομάδα θεραπείας διέκοψε λόγω ηπατικών ή διαταραχών του χοληφόρου συστήματος.

**Αμυλάση:** έχουν παρατηρηθεί, σε μία υποομάδα κλινικής μελέτης με 1.008 ασθενείς, ασυμπτωματικές αυξήσεις στα επίπεδα της αμυλάσης του ορού μεγαλύτερες από 1,5 φορές από τα ανώτερα όρια του φυσιολογικού στο 10% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εφαιβιρένζη και 6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δοσολογικά σχήματα ελέγχου. Η κλινική σημασία των ασυμπτωματικών αυξήσεων της αμυλάσης του ορού, είναι άγνωστη.

### *Μεταβολικές παράμετροι*

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ανεπιθύμητες ενέργειες στα παιδιά ήταν γενικά παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων ασθενών. Εξάνθημα έχει αναφερθεί πολύ συχνότερα στα παιδιά (59 από 182 (32%) που έλαβαν θεραπεία με εφαιβιρένζη) και ήταν πολύ συχνότερα μεγαλύτερου βαθμού από ότι σε ενήλικες (αναφέρθηκε σοβαρό εξάνθημα σε 6 από 182 (3,3%) των παιδιών). Μπορεί να ληφθεί υπόψιν προφύλαξη στα παιδιά με κατάλληλα αντισταμινικά πριν από την έναρξη της θεραπείας με εφαιβιρένζη.

### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηπατικά ένζυμα σε ασθενείς που είναι προσβεβλημένοι και από ηπατίτιδα Β ή C*

Από στοιχεία της μακράς διάρκειας μελέτης 006, 137 ασθενείς που έλαβαν σχήματα με εφαιβιρένζη (μέση διάρκεια θεραπείας, 68 εβδομάδες) και 84 που έλαβαν σχήμα ελέγχου (διάμεση διάρκεια θεραπείας, 56 εβδομάδες) ήταν οροθετικοί για ηπατίτιδα Β (θετικοί στο αντιγόνο επιφάνειας) και/ή για την C (θετικοί για τα αντισώματα της ηπατίτιδας C). Ανάμεσα στους συν-μολυσμένους ασθενείς της μελέτης 006, αυξήσεις της AST μεγαλύτερες από πέντε φορές του ULN εμφανίστηκαν σε 13 % των ασθενών που έλαβαν εφαιβιρένζη και στο 7 % στις ομάδες ελέγχου και αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από πέντε φορές του ULN εμφανίστηκαν σε 20 % και 7 % αντιστοίχως. Ανάμεσα στους συν-μολυσμένους ασθενείς, 3 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εφαιβιρένζη και 2 % στην ομάδα ελέγχου διέκοψαν εξαιτίας ηπατικών διαταραχών (βλέπε παράγραφο 4.4).



## Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Μερικοί ασθενείς οι οποίοι πήραν τυχαίως 600 mg δύο φορές ημερησίως ανέφεραν αυξημένα συμπτώματα από το νευρικό σύστημα. Ένας ασθενής εμφάνισε ακούσιες μυϊκές συσπάσεις.

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με εφαιβιρένζη πρέπει να αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα, στα οποία περιλαμβάνονται η παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να βοηθήσει στην προσπάθεια απομάκρυνσης της εφαιβιρένζης που δεν έχει απορροφηθεί. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με εφαιβιρένζη. Καθώς η εφαιβιρένζη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες, η κάθαρση είναι απίθανο να απομακρύνει σημαντική ποσότητα αυτού από το αίμα.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικά για συστηματική χορήγηση, Μη-νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης. Κωδικός ATC: J05AG03

#### Μηχανισμός δράσης

Η εφαιβιρένζη είναι ένας NNRTI του HIV-1. Η εφαιβιρένζη είναι ένας μη-ανταγωνιστικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) του HIV-1 και δεν αναστέλλει σημαντικά την ανάστροφη μεταγραφάση (RT) του HIV-2 ή τις κυτταρικές DNA πολυμεράσες (α, β, γ ή δ).

#### Αντι-ικκή δράση

Η συγκέντρωση της αδέσμευτης εφαιβιρένζης που απαιτείται για 90 έως 95% αναστολή του άγριου τύπου ή ανθεκτικών στο ζιδοβουδίνη εργαστηριακών και κλινικά απομονωμένων στελεχών *in vitro* κυμαίνονταν από 0,46 έως 6,8 nM σε σειρές λεμφοβλαστικών κυττάρων, περιφερικών μονοπύρηνων κυττάρων του αίματος (PBMCs) και σε καλλιέργειες μακροφάγων-μονοκυττάρων.

#### Ανθεκτικότητα

Η ισχύς της εφαιβιρένζης σε καλλιέργεια κυττάρων έναντι ικών παραλλαγών με υποκαταστάσεις αμινοξέων στις θέσεις 48, 108, 179, 181 ή 236 της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) ή έναντι παραλλαγών με υποκαταστάσεις αμινοξέων στην πρωτεύουσα ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε έναντι ικών στελεχών άγριου τύπου. Οι απλές υποκαταστάσεις οι οποίες οδήγησαν στη μεγαλύτερη αντοχή στην εφαιβιρένζη, σε κυτταρική καλλιέργεια, αντιστοιχούν σε αλλαγή μίας λευκίνης-προς-ισολευκίνη στη θέση 100 (L100I, αντίσταση 17 έως 22 φορές) και μία λυσίνη προς-ασπαραγίνη στη θέση 103 (K103N, αντίσταση 18 έως 33 φορές). Μεγαλύτερη από 100 φορές απώλεια ευαισθησίας παρατηρήθηκε έναντι παραλλαγών του HIV που εκφράζουν την K103N επιπλέον άλλων υποκαταστάσεων αμινοξέων στην ανάστροφη μεταγραφάση (RT).

Η K103N ήταν η πιο συχνά παρατηρούμενη υποκατάσταση RT σε ικά απομονωμένα στελέχη από ασθενείς στους οποίους σημειώθηκε μία σημαντική απότομη αύξηση στο ικό φορτίο κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με εφαιβιρένζη σε συνδυασμό με indinavir ή ζιδοβουδίνη + lamivudine. Η

μετάλλαξη αυτή παρατηρήθηκε στο 90% των ασθενών που έλαβαν εφαιβιρένζη και είχαν αποτυχημένο ιολογικό έλεγχο. Παρατηρήθηκαν επίσης υποκαταστάσεις στις θέσεις 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ή 225 της RT αλλά με μικρότερη συχνότητα, και συχνά μόνο σε συνδυασμό με την K103N. Το σχήμα των υποκαταστάσεων αμινοξέων στην RT σχετιζόμενων με αντίσταση στην εφαιβιρένζη ήταν ανεξάρτητο από τα άλλα αντι-ικά φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό με την εφαιβιρένζη.

#### *Διασταυρούμενη αντοχή*

Το προφίλ διασταυρούμενης αντοχής στην εφαιβιρένζη, στο nevirapine και στο delavirdine, σε κυτταρική καλλιέργεια έδειξε ότι η K103N υποκατάσταση προσδίδει απώλεια ευαισθησίας και στους τρεις αναστολείς NNRTI. Δύο από τα τρία κλινικά απομονωμένα στελέχη με αντίσταση στο delavirdine που εξετάστηκαν είχαν διασταυρούμενη αντίσταση στην εφαιβιρένζη και περιείχαν την υποκατάσταση K103N. Ένα τρίτο απομονωμένο στέλεχος το οποίο έφερε μία υποκατάσταση στη θέση 236 της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) δεν είχε διασταυρούμενη αντίσταση στην εφαιβιρένζη.

Ιικά απομονωμένα στελέχη από περιφερικά μονοπύρνα κύτταρα στο αίμα (PBMCs) ασθενών που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες της εφαιβιρένζης και τα οποία παρουσίασαν στοιχεία αποτυχίας της θεραπευτικής αγωγής (απότομη αύξηση του ιικού φορτίου), εκτιμήθηκαν ως προς την ευαισθησία σε μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI). Δεκατρία απομονωμένα στελέχη που είχαν προηγουμένως χαρακτηριστεί ως ανθεκτικά στην εφαιβιρένζη ήταν επίσης ανθεκτικά και στα nevirapine και delavirdine. Πέντε από αυτά τα απομονωμένα στελέχη με αντοχή σε NNRTI βρέθηκαν να έχουν K103N ή υποκατάσταση από βαλίνη-προς-ισολευκίνη στη θέση 108 (V108I) στην ανάστροφη μεταγραφάση (RT). Τρία από τα απομονωμένα στελέχη που εξετάστηκαν και στα οποία σημειώθηκε αποτυχία της θεραπείας με εφαιβιρένζη βρέθηκε σε κυτταρική καλλιέργεια ότι παρέμειναν ευαίσθητα στην εφαιβιρένζη καθώς επίσης ευαίσθητα και στα nevirapine και delavirdine.

Η πιθανότητα διασταυρούμενης αντοχής μεταξύ της εφαιβιρένζης και των PIs είναι χαμηλή, λόγω των διαφορετικών ενζύμων στόχων που εμπλέκονται. Η πιθανότητα για διασταυρούμενη αντίσταση ανάμεσα στην εφαιβιρένζη και στα NRTI είναι χαμηλή λόγω των διαφορετικών θέσεων δέσμευσης στο στόχο και του διαφορετικού μηχανισμού δράσης.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η εφαιβιρένζη δεν έχει μελετηθεί σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με προχωρημένη HIV νόσο, δηλαδή σε ασθενείς με αριθμό CD<sub>4</sub> κυττάρων < 50 κύτταρα/mm<sup>3</sup> ή σε ασθενείς που έχουν προηγούμενα λάβει PI ή NNRTI. Είναι περιορισμένη η εμπειρία από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με συνδυασμένα θεραπευτικά σχήματα που περιλαμβάνουν διδανοσίνη ή ζαλσιταβίνη.

Δύο ελεγχόμενες μελέτες (006 και ACTG 364) διάρκειας περίπου ενός έτους με εφαιβιρένζη σε συνδυασμό με NRTIs και/ή PIs, κατέδειξαν μείωση του ιικού φορτίου κάτω από τα όρια ποσοτικής μέτρησης της ανάλυσης και αύξησαν τα CD<sub>4</sub> λεμφοκύτταρα σε ασθενείς με HIV λοίμωξη που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε αντιρετροϊκή θεραπεία και σε ασθενείς στους οποίους είχε χορηγηθεί αγωγή με NRTI. Η μελέτη 020 έδειξε παρόμοια δράση στους ασθενείς με λοίμωξη στους οποίους είχε χορηγηθεί αγωγή με NRTI σε όλη τη διάρκεια των 24 εβδομάδων. Σε αυτές τις μελέτες η δόση της εφαιβιρένζης ήταν 600 mg μία φορά την ημέρα, η δόση του indinavir ήταν 1.000 mg κάθε 8 ώρες όταν χρησιμοποιήθηκε μαζί με την εφαιβιρένζη και 800 mg κάθε 8 ώρες όταν χρησιμοποιήθηκε χωρίς την εφαιβιρένζη. Η δόση της νελφιναβίρης ήταν 750 mg τρεις φορές την ημέρα. Οι συνήθειες δόσεις των NRTI χορηγούμενων κάθε 12 ώρες χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε μία από αυτές τις μελέτες.

Στη μελέτη 006, μία ανοιχτή τυχαίοποιημένη μελέτη, συγκρίθηκε εφαιβιρένζη + ζιδοβουδίνη + λαμβουδίνη ή εφαιβιρένζη + ινδιναβίρη με ινδιναβίρη + ζιδοβουδίνη + λαμβουδίνη σε 1.266 ασθενείς όπου απαιτήθηκε να μην είχαν λάβει εφαιβιρένζη-, lamivudine-, NNRTI-, και PI- κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη. Η μέση αρχική τιμή των κυττάρων CD<sub>4</sub> ήταν 341 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και η μέση αρχική τιμή του επιπέδου HIV-RNA ήταν 60.250 αντίγραφα/ml. Τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας για την μελέτη 006 σε μία υποομάδα 614 ασθενών οι οποίοι εισήχθησαν τουλάχιστον για 48 εβδομάδες παρατίθενται στον Πίνακα 2. Στην ανάλυση των ποσοστών ανταπόκρισης (οι μη

ολοκληρώσαντες ισοδυναμούν με αποτυχία ανάλυσης [NC = F]), ασθενείς που διέκοψαν την μελέτη χωρίς για οποιοδήποτε λόγο ή ασθενείς στους οποίους παραλήφθηκε μία μέτρηση HIV-RNA, η οποία είχε προηγηθεί ή ήταν ακόλουθη της μέτρησης πάνω από το ποσοτικό όριο, θεωρήθηκαν με HIV-RNA πάνω από 50 ή πάνω από 400 αντίγραφα/ml για τα παραλειφθέντα χρονικά σημεία.

**Πίνακας 2: Στοιχεία αποτελεσματικότητας από την μελέτη 006**

Θεραπευτικό σχήμα <sup>d</sup>	n	Ποσοστά ανταπόκρισης (NC = F <sup>a</sup> ) HIV-RNA πλάσματος		Μέση αλλαγή από τις αρχικές τιμές-Μετρήσεις κυττάρων CD <sub>4</sub> κύτταρα/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>c</sup> ) 48 εβδομάδες
		< 400 αντίγραφα/ml (95% C.I. <sup>b</sup> )	<50 αντίγραφα/ml (95% C.I. <sup>b</sup> )	
		48 εβδομάδες	48 εβδομάδες	
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, noncompleter = failure.

<sup>b</sup> C.I., διάστημα εμπιστοσύνης για την αναλογία των ασθενών που ανταποκρίθηκαν.

<sup>c</sup> S.E.M., standard error of the mean (τυπικό σφάλμα από τη μέση τιμή).

<sup>d</sup> EFV, efavirenz· ZDV, ζιδοβουδίνη· 3TC, lamivudine· IDV, indinavir.

Τα αποτελέσματα μακράς διάρκειας της μελέτης 006 κατά την διάρκεια των 168 εβδομάδων (160 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη της θεραπείας με EFV + IDV, 196 ασθενείς με EFV + ZDV + 3TC και 127 ασθενείς με IDV + ZDV + 3TC, αντιστοιχώς), υποστηρίζουν σταθερότητα στην ανταπόκριση από απόψεως αναλογιών των ασθενών με HIV-RNA < 400 αντίγραφα/ml, HIV-RNA < 50 αντίγραφα/ml και από απόψεως κύριας αλλαγής από τον αρχικό αριθμό των κυττάρων CD<sub>4</sub>.

Τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας των μελετών ACTG 364 and 020, παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Στην μελέτη ACTG 364 τυχαιοποιήθηκαν 196 ασθενείς, οι οποίοι ελάμβαναν NRTIs αλλά όχι με ΑΠ ή NNRTIs. Στην μελέτη 020 τυχαιοποιήθηκαν 327 ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν NRTIs αλλά όχι με ΑΠ ή NNRTIs. Οι θεράποντες γιατροί μπορούσαν να αλλάζουν το NRTI σχήμα των ασθενών τους μετά την είσοδό τους στην μελέτη. Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν υψηλότερα στους ασθενείς που άλλαξαν τη θεραπεία των NRTIs.

**Πίνακας 3: Στοιχεία αποτελεσματικότητας από τις μελέτες ACTG 364 και 020**

Αριθμός μελέτης/ Θεραπευτικά σχήματα <sup>b</sup>	n	Ποσοστά ανταπόκρισης (NC = F <sup>a</sup> ) HIV-RNA πλάσματος				Μέση αλλαγή από τις αρχικές τιμές-Μετρήσεις κυττάρων CD <sub>4</sub>	
		% (95% C.I. <sup>c</sup> )	% (95% C.I. <sup>c</sup> )	% (95% C.I. <sup>c</sup> )	% (95% C.I. <sup>c</sup> )	κύτταρα/mm <sup>3</sup>	(S.E.M. <sup>d</sup> )
Μελέτη ACTG 364		< 500 αντίγραφα/ml		< 50 αντίγραφα/ml			
48 εβδομάδες							
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Μελέτη 020		< 400 αντίγραφα/ml		< 50 αντίγραφα/ml			
24 εβδομάδες							
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

<sup>a</sup> NC = F, noncompleter = failure.

<sup>b</sup> EFV, efavirenz· ZDV, ζιδοβουδίνη· 3TC, lamivudine· IDV, indinavir· NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor· NFV, nelfinavir.

<sup>c</sup> C.I., διάστημα εμπιστοσύνης για την αναλογία των ασθενών που ανταποκρίθηκαν.

<sup>d</sup> S.E.M., standard error of the mean (τυπικό σφάλμα από τη μέση τιμή).

---, δεν μελετήθηκε.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η μελέτη AI266922 ήταν μία ανοικτής επισήμανσης μελέτη για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής, της ασφάλειας, της ανεκτικότητας και της αντι-ικικής δράσης της εφαβιρένζης σε συνδυασμό με διδανοσίνη και εμτρισιταβίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς με και χωρίς πρότερη αντιρετροϊκή εμπειρία. Τριάντα επτά ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως 6 ετών (διάμεσος 0,7 έτη) έλαβαν θεραπεία με εφαβιρένζη. Κατά την έναρξη, το διάμεσο HIV-1 RNA στο πλάσμα ήταν 5,88 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml, ο διάμεσος αριθμός των κυττάρων CD4<sup>+</sup> ήταν 1.144 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και το διάμεσο ποσοστό των CD4<sup>+</sup> ήταν 25%. Ο διάμεσος χρόνος στη θεραπεία της μελέτης ήταν 132 εβδομάδες. Το 27% των ασθενών διακόπηκαν πριν από την Εβδομάδα 48. Με χρήση της ανάλυσης ITT, τα συνολικά ποσοστά ασθενών με HIV RNA <400 αντίγραφα/ml και <50 αντίγραφα/ml κατά την Εβδομάδα 48 ήταν 57% (21/37) και 46% (17/37), αντιστοίχως. Η διάμεση αύξηση του αριθμού των CD4<sup>+</sup> από την έναρξη στις 48 εβδομάδες ήταν 215 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και η διάμεση αύξηση του ποσοστού των CD4<sup>+</sup> ήταν 6%.

Η μελέτη PACTG 1021 ήταν μία ανοικτής επισήμανσης μελέτη για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής, της ασφάλειας, της ανεκτικότητας και της αντι-ικικής δράσης της εφαβιρένζης σε συνδυασμό με διδανοσίνη και εμτρισιταβίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς χωρίς πρότερη αντιρετροϊκή εμπειρία. Σαράντα τρεις ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως 21 ετών (διάμεση ηλικία 9,6 ετών) έλαβαν δόση εφαβιρένζης. Κατά την έναρξη, το διάμεσο HIV-1 RNA στο πλάσμα ήταν 4,8 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml, ο διάμεσος αριθμός των κυττάρων CD4<sup>+</sup> ήταν 367 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και το διάμεσο ποσοστό των CD4<sup>+</sup> ήταν 18%. Ο διάμεσος χρόνος στη θεραπεία της μελέτης ήταν 181 εβδομάδες. Το 16% των ασθενών διακόπηκαν πριν από την Εβδομάδα 48. Με χρήση της ανάλυσης ITT, τα συνολικά ποσοστά ασθενών με HIV RNA <400 αντίγραφα/ml και <50 αντίγραφα/ml κατά την Εβδομάδα 48 ήταν 77% (33/43) και 70% (30/43), αντιστοίχως. Η διάμεση αύξηση του αριθμού των CD4<sup>+</sup> από την έναρξη στις 48 εβδομάδες ήταν 238 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και η διάμεση αύξηση του ποσοστού των CD4<sup>+</sup> ήταν 13%.

Η μελέτη PACTG 382 ήταν μία ανοικτής επισήμανσης μελέτη για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής, της ασφάλειας, της ανεκτικότητας και της αντι-ικικής δράσης της εφαβιρένζης σε συνδυασμό με νελφίναβιρη και ένα NRTI σε παιδιατρικούς ασθενείς χωρίς πρότερη αντιρετροϊκή εμπειρία και με πρότερη εμπειρία με NRTI. Εκατόν δύο ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως 16 ετών (διάμεση ηλικία 5,7 ετών) έλαβαν θεραπεία με εφαβιρένζη. Ογδόντα επτά τοις εκατό των ασθενών είχαν λάβει πρότερη αντιρετροϊκή θεραπεία. Κατά την έναρξη, το διάμεσο HIV-1 RNA στο πλάσμα ήταν 4,57 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml, ο διάμεσος αριθμός των κυττάρων CD4<sup>+</sup> ήταν 755 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και το διάμεσο ποσοστό των CD4<sup>+</sup> ήταν 30%. Ο διάμεσος χρόνος στη θεραπεία της μελέτης ήταν 118 εβδομάδες. Το 25% των ασθενών διακόπηκαν πριν από την Εβδομάδα 48. Με χρήση της ανάλυσης ITT, τα συνολικά ποσοστά ασθενών με HIV RNA <400 αντίγραφα/ml και <50 αντίγραφα/ml κατά την Εβδομάδα 48 ήταν 57% (58/102) και 43% (44/102), αντιστοίχως. Η διάμεση αύξηση του αριθμού των CD4<sup>+</sup> από την έναρξη στις 48 εβδομάδες ήταν 128 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και η διάμεση αύξηση του ποσοστού των CD4<sup>+</sup> ήταν 5%.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της εφαβιρένζης στο πλάσμα 1,6 - 9,1 μικροM επιτεύχθηκαν εντός 5 ωρών μετά από τη χορήγηση εφάπαξ δόσεων από το στόμα από 100 mg έως 1.600 mg σε μη μολυσμένους εθελοντές. Δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C<sub>max</sub>) και στην περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης AUC παρατηρήθηκαν για δόσεις έως 1.600 mg. Οι αυξήσεις ήταν λιγότερο από αναλογικές γεγονός που υπονοεί μειωμένη απορρόφηση σε υψηλότερες δόσεις. Ο χρόνος μέχρι τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (3 - 5 ώρες) δεν

μεταβλήθηκε μετά από πολλαπλές δόσεις και οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν σε 6 - 7 ημέρες.

Σε προσβεβλημένους με HIV ασθενείς σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι μέσες τιμές συγκεντρώσεως  $C_{max}$ ,  $C_{min}$ , και AUC ήταν γραμμικές με ημερήσιες δόσεις 200 mg, 400 mg και 600 mg. Σε 35 ασθενείς που έπαιρναν 600 mg εφαιβιρένζη μία φορά την ημέρα, οι συγκεντρώσεις  $C_{max}$  σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν  $12,9 \mu\text{M} \pm 3,7$  μικροM (29%) [μέσες συγκεντρώσεις  $\pm$  S.D. (% C.V.)], οι ελάχιστες συγκεντρώσεις  $C_{min}$  σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν  $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$  (57%) και AUC ήταν  $184 \pm 73$  μικροM·h.(40%).

### Επίδραση της τροφής

Η AUC και η  $C_{max}$  μιας εφάπαξ δόσης 600 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων εφαιβιρένζης σε μη μολυσμένους εθελοντές αυξήθηκε σε 28%, (90% CI: 22 - 33%) και 79% (90% CI: 58 - 102%) αντίστοιχα, όταν δόθηκε μαζί με γεύμα υψηλών λιπαρών σε σχέση με συνθήκες νηστείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Κατανομή

Η εφαιβιρένζη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό (περίπου 99,5 - 99,75%) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, κυρίως με την αλβουμίνη. Σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη (n = 9), οι οποίοι έλαβαν 200 έως 600 mg εφαιβιρένζη μία φορά την ημέρα για τουλάχιστον ένα μήνα, οι συγκεντρώσεις στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό κυμαίνονταν από 0,26 έως 1,19% (μέσος όρος 0,69%) των αντίστοιχων συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Αυτή η αναλογία είναι κατά προσέγγιση 3 φορές μεγαλύτερη από το μη δεσμευμένο με πρωτεΐνες (ελεύθερο) κλάσμα της εφαιβιρένζης στο πλάσμα.

### Βιομετατροπή

Μελέτες στον άνθρωπο και μελέτες *in vitro* που χρησιμοποιούν μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος, έχουν επιδείξει ότι η εφαιβιρένζη μεταβολίζεται κυρίως από το σύστημα P450 του κυτοχρώματος σε υδροξυλιωμένους μεταβολίτες και ακολουθεί γλυκουρονίδωση αυτών των υδροξυλιωμένων μεταβολιτών. Αυτοί οι μεταβολίτες είναι ουσιαστικά ανενεργοί έναντι του HIV-1. Οι *in vitro* μελέτες υποδηλώνουν ότι τα CYP3A4 και CYP2B6 είναι τα κύρια ισοένζυμα που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό της εφαιβιρένζης και ότι αυτό αναστέλλει στο P450 τα ισοένζυμα 2C9, 2C19 και 3A4. Στις *in vitro* μελέτες, η εφαιβιρένζη δεν ανέστειλε το CYP2E1 και ανέστειλε το CYP2D6 και το CYP1A2, μόνο σε συγκεντρώσεις πολύ πάνω από αυτές που επιτυγχάνονται κλινικά.

Η έκθεση του πλάσματος στην εφαιβιρένζη μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με ομοζυγωτική γενετική παραλλαγή G516T του ισοενζύμου CYP2B6. Οι κλινικές επιπλοκές αυτού του είδους συσχέτισης δεν είναι γνωστές. Ωστόσο, η πιθανότητα για αυξημένη συχνότητα εμφάνισης και σοβαρότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την εφαιβιρένζη, δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Η εφαιβιρένζη έχει δειχθεί ότι επάγει τα CYP3A4 και CYP2B6, με αποτέλεσμα την επαγωγή του ίδιου του μεταβολισμού τους που μπορεί να έχει κλινική σημασία σε ορισμένους ασθενείς. Σε μη προσβεβλημένους εθελοντές, πολλαπλές δόσεις των 200 - 400 mg την ημέρα για 10 ημέρες είχαν ως αποτέλεσμα μικρότερη από την προβλεπόμενη έκταση της συσσώρευσης (22 - 42 % χαμηλότερη) και μικρότερο τελικό χρόνο ημιζωής σε σύγκριση με την χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης (βλέπε παρακάτω). Η εφαιβιρένζη έχει επίσης δειχθεί ότι επάγει το UGT1A1. Οι εκθέσεις στη ραλτεγκραβίρη (ένα υπόστρωμα του UGT1A1) μειώνονται με την παρουσία της εφαιβιρένζης (βλέπε παράγραφο 4.5, πίνακας 1).

Αν και τα *in vitro* δεδομένα υποδηλώνουν ότι η εφαιβιρένζη αναστέλλει τα CYP2C9 και CYP2C19, υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές τόσο για αυξημένες όσο και για μειωμένες εκθέσεις στα υποστρώματα αυτών των ενζύμων όταν συγχορηγούνται *in vivo* με εφαιβιρένζη. Η καθαρή επίδραση της συγχορήγησης δεν είναι σαφής.

## Αποβολή

Η εφαιβιρένζη έχει σχετικά μεγάλη τελική ημιζωή τουλάχιστον 52 έως 76 ώρες μετά από εφάπαξ δόσεις και 40 - 55 ώρες μετά από πολλαπλές δόσεις. Περίπου 14 - 34 % μιας ραδιοσημασμένης δόσης της εφαιβιρένζης ανακτήθηκε στα ούρα και λιγότερο από 1 % της δόσης αποβλήθηκε στα ούρα ως αναλλοίωτη εφαιβιρένζη.

## Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη εφάπαξ δόσης, η ημίσεια ζωή διπλασιάστηκε στον ένα ασθενή με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία Γ), δείχνοντας μία πιθανότητα για μεγαλύτερου βαθμού συσσώρευση. Μία μελέτη πολλαπλών δόσεων δεν έδειξε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία Α), σε σύγκριση με μάρτυρες. Δεν υπήρξαν επαρκή δεδομένα ώστε να προσδιορισθεί εάν η μέτρια ή η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία Β ή Γ) επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης.

## Φύλο, φυλή, ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης σε ασθενείς φαίνεται να είναι όμοια μεταξύ γυναικών και ανδρών και μεταξύ των φυλετικών ομάδων ασθενών, που μελετήθηκαν. Αν και περιορισμένα στοιχεία, αναφέρουν ότι γυναίκες καθώς και Ασιάτες ασθενείς και ασθενείς από την Νήσο του Ειρηνικού (Pacific Island) μπορεί να έχουν υψηλότερη έκθεση στην εφαιβιρένζη, δεν εμφανίζονται να είναι λιγότερο ανεκτικοί στην εφαιβιρένζη. Δεν έχουν γίνει μελέτες φαρμακοκινητικής σε ηλικιωμένους.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε 49 παιδιατρικούς ασθενείς οι οποίοι έλαβαν το ισοδύναμο δόσης 600 mg εφαιβιρένζης (δόση προσαρμοσμένη από το υπολογισμένο μέγεθος σώματος βάσει του βάρους), το  $C_{max}$  σταθεροποιημένης κατάστασης ήταν 14,1 μικροM, το  $C_{min}$  σταθεροποιημένης κατάστασης ήταν 5,6 μικροM και η AUC ήταν 216 μικροM·h. Η φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοια με αυτή στους ενήλικες.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Η εφαιβιρένζη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή μιτογόνος σε συμβατικές μεθόδους προσδιορισμού γονοτοξικότητας.

Η εφαιβιρένζη προκάλεσε εμβρυϊκή απορρόφηση σε αρουραίους. Έχουν παρατηρηθεί δυσπλασίες σε 3 από 20 έμβρυα-νεογέννητα κυνομολγών πιθήκων στους οποίους οι δόσεις που χορηγήθηκαν είχαν ως αποτέλεσμα συγκεντρώσεις της εφαιβιρένζης στο πλάσμα παρόμοιες με εκείνες που εμφανίζονται στον άνθρωπο. Παρατηρήθηκαν ανεγκεφαλία και ετερόπλευρη ανοφθαλμία με δευτερογενή διόγκωση της γλώσσας σε ένα έμβρυο, μικροφθαλμία σε ένα άλλο, και υπερωϊοσχιστία σε ένα τρίτο. Δεν παρατηρήθηκαν δυσπλασίες σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών που τους χορηγήθηκε εφαιβιρένζη.

Παρατηρήθηκε υπερπλασία των χοληφόρων στο ήπαρ κυνομολγών πιθήκων στους οποίους χορηγήθηκε εφαιβιρένζη για  $\geq 1$  έτος σε δόση που είχε ως αποτέλεσμα μέσες τιμές AUC περίπου 2 φορές μεγαλύτερες από εκείνες στον άνθρωπο όταν χορηγείται η συνιστώμενη δόση. Η υπερπλασία των χοληφόρων στο ήπαρ υποχώρησε με τη διακοπή της δοσολογίας. Ίνωση των χοληφόρων έχει παρατηρηθεί σε αρουραίους. Παρατηρήθηκαν μη συνεχείς σπασμοί σε μερικούς πιθήκους στους χορηγήθηκε εφαιβιρένζη για  $\geq 1$  έτος, σε δόσεις που οδήγησαν σε τιμές AUC στο πλάσμα 4 ως 13 φορές υψηλότερες από αυτές στους ανθρώπους στους οποίους χορηγήθηκε η συνιστώμενη δόση (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Σε μελέτες καρκινογένεσης παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα ηπατικών και πνευμονικών όγκων σε θηλυκά ποντίκια αλλά όχι στα αρσενικά ποντίκια. Ο μηχανισμός σχηματισμού όγκων και η ενδεχόμενη συσχέτιση με τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή.

Οι μελέτες καρκινογένεσης στα αρσενικά ποντίκια και στους αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους ήταν αρνητικές. Ενώ η ενδεχόμενη καρκινογένεση στους ανθρώπους δεν είναι γνωστή, τα στοιχεία αυτά δεικνύουν ότι το κλινικό όφελος της εφαιβιρένζης υπερτερεί του κινδύνου ενδεχόμενης καρκινογένεσης στους ανθρώπους.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Νάτριο λαουρυλοθειικό  
Αμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο (Τύπου Α)  
Πολοξαμερή 407  
Μαγνήσιο στεατικό

#### Επικάλυψη

Υπρομελλόζη 6cP (HPMC 2910)  
Λακτόζη μονοϋδρική  
Τιτανίου διοξείδιο  
Πολυαιθυλενογλυκόλη/PEG 3350  
Τριακετίνη 3  
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Γι' αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες για τη φύλαξη.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Λευκές αδιαφανείς PVC/PVdC-αλουμινίου ή αλουμινίου-αλουμινίου κυψέλες σε κουτί που περιέχει 30 ή 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

30 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο σε λευκές αδιαφανείς PVC/PVdC-αλουμινίου ή αλουμινίου-αλουμινίου διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

90 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο σε λευκές αδιαφανείς PVC/PVdC-αλουμινίου διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Πολλαπλή συσκευασία (τύπου δεσμίδας) που περιέχει 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 συσκευασίες των 30 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο) σε λευκές αδιαφανείς PVC/PVdC-αλουμινίου ή αλουμινίου-αλουμινίου διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Πολλαπλή συσκευασία (κουτί) που περιέχει 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 συσκευασίες

των 30 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο) σε λευκές αδιαφανείς PVC/PVdC-αλουμινίου ή αλουμινίου-αλουμινίου διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/742/001-011

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 9 Ιανουαρίου 2012

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 9 Σεπτεμβρίου 2016

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

<MM/EEEE>

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.)  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10000 Zagreb,  
Κροατία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Δεν εφαρμόζεται.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ <30><30x1><90><90 x 1>  
ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ ΕΦΑΒΙΡΕΝΖ ΤΕΒΑ 600 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Efavirenz Teva 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Εφαβιρένζη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg εφাবιρένζη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης λακτόζη μονοϋδρική. Για περαιτέρω πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {MM/EEEE}

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

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

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

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

EU/1/11/742/007 (30 – κυψέλη alu/alu)

EU/1/11/742/008 (90 – κυψέλη alu/alu)

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Efavirenz Teva 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΔΕΣΜΙΔΑΣ ΤΩΝ 90 (3 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 30 x 1 ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΟ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΟ) – ΜΕ ΤΟ BLUE BOX**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Efavirenz Teva 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Εφαβιρένζη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg εφαβιρένζη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Το δισκίο περιέχει επίσης λακτόζη μονοϋδρική. Για περαιτέρω πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολλαπλή συσκευασία: 90 (3 συσκευασίες των 30 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {MM/EEEE}

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/742/004 (πολλαπλή συσκευασία τύπου δεσμίδας – κυψέλη PVC/PVDC/alu)  
EU/1/11/742/009 (πολλαπλή συσκευασία τύπου δεσμίδας – κυψέλη alu/alu)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Efavirenz Teva 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 90 (3 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 30 x 1 ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΩΝ) – ΜΕ ΤΟ BLUE BOX**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Efavirenz Teva 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Εφαβιρένζη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg εφαβιρένζη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Το δισκίο περιέχει επίσης λακτόζη μονοϋδρική. Για περαιτέρω πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολλαπλή συσκευασία: 90 (3 συσκευασίες των 30 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {MM/EEEE}

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/742/005 (πολλαπλή συσκευασία χάρτινου κουτιού – κυψέλη PVC/PVDC/alu)  
EU/1/11/742/010 (πολλαπλή συσκευασία χάρτινου κουτιού – κυψέλη alu/alu)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Efavirenz Teva 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ**  
**ΤΜΗΜΑ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΤΩΝ 90 (3 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 30 x 1**  
**ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΩΝ) – ΧΩΡΙΣ ΤΟ BLUE BOX**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Efavirenz Teva 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Εφαβιρένζη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg εφαβιρένζη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Το δισκίο περιέχει επίσης λακτόζη μονοϋδρική. Για περαιτέρω πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τμήμα της πολλαπλής συσκευασίας δεν μπορεί να πωλείται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {MM/EEEE}

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Efavirenz Teva 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΕΦΑΒΙΡΕΝΖ ΤΕΒΑ 600 mg ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΟ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΟ:  
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΥΛΛΟΥ ΚΥΨΕΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Efavirenz Teva 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Εφαβιρένζη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Teva

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### **Efavirenz Teva 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία** Εφαβιρένζη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να το δώσετε σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Efavirenz Teva και ποιά είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Efavirenz Teva
3. Πώς να πάρετε το Efavirenz Teva
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Efavirenz Teva
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Efavirenz Teva και ποια είναι η χρήση του**

Το Efavirenz Teva, το οποίο περιέχει την δραστική ουσία εφαβιρένζη, ανήκει στην κατηγορία αντιρετροϊκών φαρμάκων γνωστών ως μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI). Είναι ένα αντιρετροϊκό φάρμακο το οποίο καταπολεμά τη λοίμωξη από τον ιό της ανοσοανεπάρκειας στον άνθρωπο (HIV-1) μειώνοντας την ποσότητα ιών στο αίμα. Χρησιμοποιείται από ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω.

Ο γιατρός σας συνταγογράφησε το Efavirenz Teva επειδή έχετε HIV λοίμωξη. Όταν το Efavirenz Teva χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα μειώνει την ποσότητα του ιού στο αίμα. Αυτό θα ενισχύσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ασθενειών που συνδέονται με την HIV λοίμωξη.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Efavirenz Teva**

##### **Μην πάρετε το Efavirenz Teva**

- **εάν είστε αλλεργικοί** στην εφαβιρένζη ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό για οδηγίες.
- **εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο.**
- **εάν παίρνετε την περίοδο αυτή** οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:
  - **αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη** (χρησιμοποιείται για την θεραπεία αλλεργικών συμπτωμάτων)
  - **μπεπριδίλη** (χρησιμοποιείται για την θεραπεία καρδιακής νόσου)
  - **σισαπρίδη** (χρησιμοποιείται για την θεραπεία του αισθήματος καύσου)
  - **αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας** (για παράδειγμα εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη) (χρησιμοποιείται για την θεραπεία ημικρανίας και αθροιστικές κεφαλαλγίες)
  - **μιδαζολάμη ή τριαζολάμη** (χρησιμοποιείται για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε)
  - **πιμοζίδη** (χρησιμοποιείται για την θεραπεία ορισμένων ψυχικών καταστάσεων)

- **Υπερικό ή St.John's wort (*Hypericum perforatum*)** (ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη και το άγχος).

**Εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως.** Η λήψη αυτών των φαρμάκων με το Efavirenz Teva μπορεί να οδηγήσει σε πιθανότητα σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενέργειών ή να σταματήσει το Efavirenz Teva να δρα κατάλληλα.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Efavirenz Teva

- **Πρέπει να παίρνετε το Efavirenz Teva μαζί με άλλα φάρμακα τα οποία ενεργούν κατά του ιού HIV.** Αν αρχίσατε να παίρνετε Efavirenz Teva επειδή η τρέχουσα θεραπευτική αγωγή δεν έχει εμποδίσει τον ιό από τον πολλαπλασιασμό του, θα πρέπει να αρχίσετε να παίρνετε ταυτόχρονα ακόμα ένα φάρμακο το οποίο δεν παίρνατε πριν.
- **Μπορεί ακόμη να μεταδώσετε την λοίμωξη HIV** ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με το γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για να αποφύγετε την μετάδοση της λοίμωξης σε άλλα άτομα. Αυτό το φάρμακο δεν θεραπεύει τη λοίμωξη HIV και μπορεί να συνεχίσετε να αναπτύσσετε λοιμώξεις ή άλλες νόσους που σχετίζονται με τη νόσο HIV.
- Για όσο διάστημα λαμβάνετε Efavirenz Teva πρέπει να βρίσκεστε υπό ιατρική παρακολούθηση.
- **Πείτε στο γιατρό σας:**
  - **εάν έχετε ιστορικό ψυχικής νόσου,** συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης, ή εξάρτησης από μία ουσία ή κατάχρησης αλκοόλ. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, εάν αισθανθείτε κατάθλιψη, έχετε αυτοκτονικές σκέψεις ή έχετε περίεργες σκέψεις (βλέπε παράγραφο 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).
  - **εάν έχετε ιστορικό σπασμών (κρίσεις ή σπασμοί)** ή εάν έχετε λάβει αντισπασμωδική θεραπεία, όπως αυτή με καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη. Εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, μπορεί ο γιατρός σας να χρειασθεί να ελέγξει το επίπεδο του αντισπασμωδικού φαρμάκου στο αίμα σας για να επιβεβαιώσει ότι δεν έχει επηρεασθεί ενόσω λαμβάνετε το Efavirenz Teva. Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει ένα διαφορετικό αντισπασμωδικό.
  - **εάν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ενεργού χρόνιας ηπατίτιδας.** Ασθενείς που έχουν χρόνια ηπατίτιδα Β ή C και λαμβάνουν θεραπεία με συνδυασμό αντιρετροϊκών παραγόντων έχουν υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρά και πιθανόν απειλητικά για τη ζωή ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να σας υποβάλει σε αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας, ή μπορεί να σας αλλάξει σε θεραπεία με άλλο φάρμακο. **Εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο, μην λαμβάνετε Efavirenz Teva** (βλέπε παράγραφο 2. Μην πάρετε το Efavirenz Teva).
- **Εφόσον αρχίσατε να παίρνετε Efavirenz Teva, προσέξτε για τα εξής:**
  - **σημεία ζάλης, δυσκολία κατά τον ύπνο, υπνηλία, δυσκολία στη συγκέντρωση ή μη φυσιολογικά όνειρα.** Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να αρχίσουν να εμφανίζονται κατά την πρώτη 1 ή 2 ημέρες θεραπείας και συνήθως εξαφανίζονται μετά τις πρώτες 2 έως 4 εβδομάδες.
  - **οποιαδήποτε σημεία δερματικού εξανθήματος.** Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία σοβαρού εξανθήματος με φλύκταινα ή πυρετό, σταματήστε να παίρνετε Efavirenz Teva και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Εάν παρουσιάσετε εξάνθημα ενόσω λαμβάνετε άλλο NNRTI, είστε σε μεγάλο κίνδυνο να παρουσιάσετε εξάνθημα και με το Efavirenz Teva.
  - **οποιαδήποτε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης.** Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε μιλήστε αμέσως



με το γιατρό σας. Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευσει για την απαραίτητη αγωγή.

- **προβλήματα των οστών.** Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

## Παιδιά και έφηβοι

Το Efavirenz Teva επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 40 kg.

## Άλλα φάρμακα και Efavirenz Teva

**Δεν πρέπει να πάρετε Efavirenz Teva με ορισμένα φάρμακα.** Αυτά αναφέρονται στην παράγραφο *Μην πάρετε το Efavirenz Teva*, στην αρχή της παραγράφου 2. Περιλαμβάνουν ορισμένα συνήθη φάρμακα και ένα φυτικό φάρμακο (St.John's wort) που μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές αλληλεπιδράσεις.

**Ενημερώστε το γιατρό,** το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το Efavirenz Teva μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φυτικής προέλευσης σκευασμάτων όπως εκχυλίσματα *Ginkgo biloba*. Ως αποτέλεσμα, τα ποσά του Efavirenz Teva ή άλλων φαρμάκων στο αίμα σας μπορεί να επηρεασθούν. Αυτό μπορεί να εμποδίσει τα φάρμακα να δράσουν κατάλληλα, ή μπορεί να επιδεινώσει ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει τη δόση σας ή να ελέγξει τα επίπεδα στο αίμα σας. **Είναι σημαντικό να πείτε στο γιατρό ή στον φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:**

- **Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την λοίμωξη HIV:**
  - αναστολείς πρωτεασών: νταρουνάβιρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ριτοναβίρη, ριτοναβίρη μετά από ενίσχυση με αταζαναβίρη, σακουϊναβίρη ή φοσαμπρεναβίρη/σακουϊναβίρη. Ο γιατρός σας μπορεί να υπολογίσει να σας δώσει ένα εναλλακτικό φάρμακο ή να σας αλλάξει τη δόση των αναστολέων πρωτεασών.
  - maraviroc.
  - το δισκίο συνδυασμού που περιέχει εφαβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δεν πρέπει να λαμβάνεται με το Efavirenz Teva, εκτός και αν συνιστάται από τον γιατρό σας, επειδή περιέχει εφαβιρένζη, τη δραστική ουσία του Efavirenz Teva.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C:** μοσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, σιμπεπρεβίρη.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων,** όπου συμπεριλαμβάνεται η φυματίωση και το σύμπλοκο mycobacterium avium που σχετίζεται με το AIDS: κλαριθρομυκίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το

ενδεχόμενο να σας αλλάξει τη δόση ή να σας δώσει ένα εναλλακτικό αντιβιοτικό. Επιπλέον, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μεγαλύτερη δόση του Efavirenz Teva.

- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (αντιμυκητιασικά):**
  - βορικοναζόλη: το Efavirenz Teva μπορεί να μειώσει την ποσότητα της βορικοναζόλης στο αίμα σας και η βορικοναζόλη μπορεί να αυξήσει την ποσότητα της εφαιβιρένζης στο αίμα σας. Εάν πάρετε αυτά τα δύο φάρμακα μαζί, η δόση της βορικοναζόλης πρέπει να αυξηθεί και η δόση της εφαιβιρένζης πρέπει να μειωθεί. Πρέπει πρώτα να το ελέγξετε με τον γιατρό σας.
  - ιτρακοναζόλη: το Efavirenz Teva μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ιτρακοναζόλης στο αίμα σας.
  - ποζακοναζόλη: το Efavirenz Teva μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ποζακοναζόλης στο αίμα σας.
  
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της ελονοσίας:**
  - αρτεμεθέρη/λουμεφαντρίνη: Το Efavirenz Teva μπορεί να μειώσει την ποσότητα της αρτεμεθέρης/λουμεφαντρίνης στο αίμα σας.
  - ατοβακόνη/προγουανίλη: Το Efavirenz Teva μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ατοβακόνης/προγουανίλης στο αίμα σας.
  
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία σπασμών/κρίσεων (αντισπασμωδικά):** καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη. Το Efavirenz Teva μπορεί να μειώσει ή να αυξήσει την ποσότητα του αντισπασμωδικού στο αίμα σας. Η καρβαμαζεπίνη μπορεί να καταστήσει λιγότερο δραστικό το Efavirenz Teva. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να σας δώσει ένα διαφορετικό αντισπασμωδικό.
  
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να μειώσουν τα λίπη στο αίμα (ονομάζονται επίσης στατίνες):** ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, σιμβαστατίνη. Το Efavirenz Teva μπορεί να μειώσει την ποσότητα των στατινών στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα ελέγξει τα επίπεδα της χοληστερόλης σας και θα εξετάσει το ενδεχόμενο αλλαγής της δόσης της στατίνης σας, εάν χρειασθεί.
  
- **Μεθαδόνη**, (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του εθισμού σε οποιοσδήποτε): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει την δόση της μεθαδόνης που παίρνετε.
  
- **Σερτραλίνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης: ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει την δόση της σερτραλίνης που παίρνετε.
  
- **Βουπροπιόνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την θεραπεία της κατάθλιψης ή για να σας βοηθήσει να σταματήσετε το κάπνισμα): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει την δόση της βουπροπιόνης που παίρνετε.
  
  
- **Διλιταξέμη ή παρόμοια φάρμακα (που ονομάζονται αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και τα οποία είναι φάρμακα που τυπικά χρησιμοποιούνται για την υψηλή αρτηριακή πίεση ή για καρδιακά προβλήματα):** εάν αρχίσετε να παίρνετε Efavirenz Teva, ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει την δόση του αναστολέα των διαύλων ασβεστίου που παίρνετε.
  
- **Ανοσοκατασταλτικά όπως κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, ή τακρόλιμους** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη απόρριψης μεταμοσχευμένων οργάνων): εάν αρχίσετε ή σταματήσετε να παίρνετε Efavirenz Teva, ο γιατρός σας θα ελέγξει προσεκτικά τα επίπεδα του ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου στο πλάσμα σας και μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει την δόσολογία τους.
  
- **Ορμονικά αντισυλληπτικά, όπως φάρμακα ελέγχου γεννήσεων, ένα ενέσιμο αντισυλληπτικό (για παράδειγμα, Depo-Provera), ή ένα εμφύτευμα αντισύλληψης (για παράδειγμα, Implanon):** πρέπει να χρησιμοποιήσετε επίσης μία αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (βλέπε Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα). Το Efavirenz Teva μπορεί να καταστήσει λιγότερο πιθανή την δράση των ορμονικών αντισυλληπτικών. Έχουν παρουσιασθεί εγκυμοσύνες που συνέβησαν σε γυναίκες που έλαβαν Efavirenz Teva ενώ χρησιμοποίησαν ένα εμφύτευμα αντισύλληψης, παρόλο που δεν έχει τεκμηριωθεί ότι η θεραπεία με Efavirenz Teva προκαλεί την αποτυχία της αντισύλληψης.

- **Βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την μείωση της πήκτικότητας του αίματος): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει την δοσολογία της βαρφαρίνης ή της ασενοκουμαρόλης.
- **Εκχυλίσματα *Ginkgo biloba*** (φυτικής προέλευσης σκεύασμα)

### **Το Efavirenz Teva με τροφές και ποτά**

Η λήψη του Efavirenz Teva με άδειο στομάχι μπορεί να μειώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο χυμός γκρέϊπ φρουτ θα πρέπει να αποφεύγεται όταν παίρνετε Efavirenz Teva.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

**Οι γυναίκες δεν θα πρέπει να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Efavirenz Teva και για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή του.** Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ κύησης ώστε να επιβεβαιωθεί ότι δεν είστε έγκυος πριν αρχίσετε τη θεραπεία με Efavirenz Teva.

**Αν υπάρχει η δυνατότητα να μείνετε έγκυος ενόσω λαμβάνετε το Efavirenz Teva,** θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης μέσω φραγμού (για παράδειγμα, προφυλακτικό), μαζί με άλλες μεθόδους αντισύλληψης συμπεριλαμβανομένων αντισυλληπτικών από το στόμα (χάπι) ή άλλων ορμονικών αντισυλληπτικών (για παράδειγμα, εμφύτευμα, ένεση). Η εφραβιρένζη μπορεί να παραμείνει για κάποιο χρόνο στο αίμα σας μετά τη διακοπή της θεραπείας. Γι' αυτό, θα πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε αντισυλληπτικά μέσα, όπως τα παραπάνω, για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της λήψης του Efavirenz Teva.

**Πείτε στο γιατρό σας αμέσως αν είστε έγκυος ή έχετε πρόθεση να μείνετε έγκυος.** Αν είστε έγκυος πρέπει να πάρετε Efavirenz Teva μόνο αν εσείς και ο γιατρός σας αποφασίσετε ότι σαφώς απαιτείται. Ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό για οδηγίες προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές γενετικές ανωμαλίες σε αγέννητα ζώα και σε νεογέννητα γυναικών που λάμβαναν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εφραβιρένζη ή ένα φάρμακο συνδυασμού που περιέχει εφραβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη. Εάν έχετε λάβει Efavirenz Teva ή δισκίο συνδυασμού που περιέχει εφραβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, μπορεί ο γιατρός σας να ζητήσει τακτικές αιματολογικές εξετάσεις και άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες για την παρακολούθηση της ανάπτυξης του παιδιού σας.

**Δεν πρέπει να θηλάζετε το μωρό σας εάν παίρνετε Efavirenz Teva.**

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

**Το Efavirenz Teva περιέχει εφραβιρένζη και μπορεί να προκαλέσει ζάλη, ελάττωση της ικανότητας συγκέντρωσης και υπνηλία.** Εάν έχετε επηρεασθεί, μην οδηγείτε και μην χειρίζεσθε οποιαδήποτε εργαλεία και μηχανές.

### **Το Efavirenz Teva περιέχει**

9,98 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική) στην κάθε ημερήσια δόση των 600 mg.

Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## **3. Πώς να πάρετε το Efavirenz Teva**

Να λαμβάνετε πάντοτε αυτό το φάρμακο αυστηρώς σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Ο γιατρός σας θα σας δώσει οδηγίες για την κατάλληλη δόση.

- Η δόση για τους ενήλικες είναι 600 mg μία φορά την ημέρα.
- Η δόση του Efavirenz Teva μπορεί να χρειασθεί να αυξηθεί ή να μειωθεί εάν λαμβάνετε επίσης ταυτόχρονα ορισμένα φάρμακα (βλέπε Άλλα φάρμακα και Efavirenz Teva).
- Το Efavirenz Teva είναι για χρήση από το στόμα. Συνιστάται το Efavirenz Teva να λαμβάνεται με άδειο στομάχι κατά προτίμηση κατά την κατάκλιση. Αυτό μπορεί να συμβάλει ώστε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (για παράδειγμα ζάλη, υπνηλία) να ταλαιπωρούν κάποιον λιγότερο. Το άδειο στομάχι συνήθως ορίζεται ως 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα.
- Συνιστάται να καταπίνετε με νερό ολόκληρο το δισκίο.
- Πρέπει να λαμβάνετε το Efavirenz Teva κάθε μέρα.
- Το Efavirenz Teva δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιείται μόνο του για τη θεραπεία του HIV. Το Efavirenz Teva πρέπει πάντοτε να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντι-HIV φαρμακευτικά προϊόντα.

### **Χρήση σε παιδιά και εφήβους**

- Τα δισκία Efavirenz Teva με επικάλυψη υμενίου δεν είναι κατάλληλα για παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 40 kg.
- Η δόση για παιδιά με βάρος 40 kg ή περισσότερο είναι 600 mg μία φορά την ημέρα.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Efavirenz Teva από την κανονική:**

Αν πάρετε περισσότερο Efavirenz Teva συμβουλευτείτε το γιατρό ή το πιο κοντινό τμήμα πρώτων βοηθειών για οδηγίες. Να έχετε μαζί σας το κουτί του φαρμάκου σας έτσι ώστε να περιγράψετε ευκολότερα αυτό που πήρατε.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Efavirenz Teva**

Προσπαθήστε να μην παραλείπετε δόσεις. **Αν όμως παραλείψετε μία δόση**, πάρτε την επόμενη δόση το συντομότερο δυνατό, αλλά μη διπλασιάσετε την δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Αν χρειάζεστε βοήθεια για να βρείτε την καλύτερη ώρα να παίρνετε το φάρμακο, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Efavirenz Teva**

**Όταν πλησιάζει να τελειώσει το Efavirenz Teva που έχετε**, ζητήστε κι άλλο από το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό γιατί η ποσότητα του ιού θα αρχίσει να αυξάνεται αν σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο έστω και για μικρό χρονικό διάστημα. Ως συνέπεια μπορεί να γίνει πιο δύσκολη η θεραπεία του ιού.

Εάν έχετε οποιοσδήποτε περαιτέρω απορίες για τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό σας, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όταν λαμβάνετε θεραπεία για την HIV λοίμωξη, δεν είναι πάντοτε δυνατόν να διευκρινισθεί εάν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες προκλήθηκαν από το Efavirenz Teva ή από άλλα φάρμακα που λαμβάνετε ταυτόχρονα, ή από την ίδια την HIV λοίμωξη.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Οι πιο αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται με την εφαβιρένζη σε συνδυασμό με άλλα αντι-ΗIV φαρμακευτικά προϊόντα είναι δερματικό εξάνθημα και συμπτώματα του νευρικού συστήματος.

Πρέπει να συμβουλευθείτε το γιατρό σας αν παρουσιάσετε εξάνθημα επειδή μερικά εξανθήματα μπορεί να είναι σοβαρά. Στις περισσότερες όμως περιπτώσεις το εξάνθημα θα εξαφανιστεί χωρίς να χρειαστεί αλλαγή στη θεραπεία σας με Efavirenz Teva. Εξάνθημα παρουσιάστηκε συχνότερα σε παιδιά παρά σε ενήλικες που έπαιρναν εφαβιρένζη.

Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως παρουσιάζονται όταν αρχίσει η θεραπευτική αγωγή, αλλά γενικά μειώνονται κατά τις πρώτες λίγες εβδομάδες. Σε μία μελέτη, τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως εμφανίστηκαν κατά την διάρκεια των πρώτων 1-3 ωρών μετά την λήψη μιας δόσης. Αν επηρεαστείτε ο γιατρός σας μπορεί να σας προτείνει να παίρνετε το Efavirenz Teva πριν την κατάκλιση και με άδειο στομάχι. Κάποιοι ασθενείς έχουν περισσότερο σοβαρά συμπτώματα που μπορεί να επηρεάσουν τη διάθεση ή την ικανότητα να σκέφτονται σωστά. Μερικοί ασθενείς άλλωστε προχώρησαν σε πράξη αυτοκτονίας. Τα προβλήματα τείνουν να εμφανισθούν πιο συχνά σε αυτούς που έχουν ιστορικό ψυχικής ασθένειας. Ενημερώνετε πάντοτε αμέσως το γιατρό σας αν έχετε αυτά τα συμπτώματα ή οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ παίρνετε Efavirenz Teva.

**Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

**Πολύ συχνές (επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες)**

- δερματικό εξάνθημα

**Συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 100)**

- μη φυσιολογικά όνειρα, δυσκολία στη συγκέντρωση, ζάλη, κεφαλαλγία, δυσκολία κατά τον ύπνο, υπνηλία, προβλήματα συντονισμού ή ισορροπίας
- στομαχικό άλγος, διάρροια, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), έμετος
- κνησμός
- κόπωση
- αίσθημα άγχους, αίσθημα κατάθλιψης

*Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:*

- αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα
- αυξημένα τριγλυκερίδια (λιπαρά οξέα) στο αίμα

**Όχι συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 1.000)**

- νευρικότητα, αμνησία, σύγχυση, παροξυσμός (σπασμοί), μη φυσιολογικές σκέψεις
- θολή όραση
- αίσθημα περιδίνησης ή αστάθειας (ίλιγγος)
- πόνος στην κοιλιακή χώρα (στομάχι) λόγω φλεγμονής στο πάγκρεας
- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία) που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson)
- κίτρινο δέρμα ή μάτια, κνησμός ή πόνος στην κοιλιακή χώρα (στομάχι) λόγω φλεγμονής του ήπατος
- διόγκωση του μαστού στους άνδρες
- επιθετική συμπεριφορά, επηρεασμένη διάθεση, να βλέπει και να ακούει κάποιος πράγματα που δεν υπάρχουν στην πραγματικότητα (ψευδαισθήσεις), μανία (ψυχική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από επεισόδια υπερδραστηριότητας, υπερενθουσιασμό ή ευερεθιστότητα), παράνοια, αυτοκτονικές σκέψεις
- ήχο σφυρίγματος, ήχο κουδουνίσματος, ή άλλο επίμονο ήχο στα αυτιά
- τρόμος (τρέμουλο)
- έξαψη

*Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:*

- αυξημένη χοληστερόλη στο αίμα

### **Σπάνιες (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 10.000)**

- κνησιώδεις εξάνθημα προκαλούμενο από αντίδραση στο ηλιακό φως
- ηπατική ανεπάρκεια, που σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγεί στο θάνατο ή σε μεταμόσχευση ήπατος, παρουσιάστηκε με την εφαιβιρένζη. Οι περισσότερες περιπτώσεις παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που είχαν ήδη ηπατική νόσο, αλλά έχουν γίνει μερικές αναφορές για ασθενείς χωρίς οποιαδήποτε υπάρχουσα ηπατική νόσο.
- ανεξήγητα αισθήματα δυσφορίας που δεν συνδέονται με ψευδαισθήσεις, αλλά μπορεί να καταστήσουν δύσκολη την δυνατότητα καθαρής ή λογικής σκέψης
- αυτοκτονία

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσεται το Efavirenz Teva**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Μην πετάτε τα φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Efavirenz Teva**

- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Efavirenz Teva περιέχει 600 mg της δραστικής ουσίας εφαιβιρένζη.
- Τα άλλα συστατικά είναι κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, νάτριο λαουρυλοθειικό, άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατριούχο (Τύπου Α), πολοξαμερή 407 και μαγνήσιο στεατικό στον πυρήνα. Ο παράγοντας επικάλυψης με λεπτό υμένιο περιέχει υπρομελλόζη, λακτόζη μονοϋδρική, τιτανίου διοξείδιο, πολυαιθυλενογλυκόλη/PEG 3350, τριακετίνη και σιδήρου οξείδιο κίτρινο.

### **Εμφάνιση του Efavirenz Teva και περιεχόμενο της συσκευασίας**

- Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο: κίτρινο, σχήματος καψακίου, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με χαραγμένο "Teva" στη μία πλευρά και "7541" στην άλλη
- Το Efavirenz Teva διατίθεται σε μεγέθη συσκευασίας των 30, 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή 30 x 1 / 90 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων (σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης) ή σε πολλαπλή συσκευασία τύπου δεσμίδας ή κουτιού που περιέχει 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 συσκευασίες των 30 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

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

## Παραγωγός

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.), Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Κροατία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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

Finland Puh/Tel: +358 20 180 5900	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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.