

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efavirenz Teva 600 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

600 mg efavirenz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

9,98 mg laktóz (monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Sárga, kapszula alakú filmtabletta, egyik oldalán mélynyomású „Teva” jelzéssel, a másik oldalán mélynyomású „7541” jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az efavirenz az 1-es típusú humán immundeficiencia vírussal (HIV-1) fertőzött felnőttek, serdülők és 3 éves vagy annál idősebb gyermekek vírusellenes kombinációs kezelésére javallt.

Az efavirenzt nem tanulmányozták kellő alaposággal az előrehaladott HIV-betegségben szenvedőknél, nevezetesen a < 50 sejt/mm³-es CD4-számmal rendelkező betegeknek, vagy olyanokon, akiknél a proteázgátlót tartalmazó gyógyszer-kombinációkat sikertelenül alkalmazták. Jóllehet az efavirenz proteázgátlókkal mutatott keresztrezisztenciáját nem dokumentálták, jelenleg nem áll rendelkezésre elégséges adat arra vonatkozóan, hogy az efavirenzt tartalmazó kezelési kombinációk sikertelensége után a proteázgátlókra alapozott kombinációs terápia milyen hatékonyságú.

A klinikai és farmakodinámiás tudnivalók összefoglalását lásd az 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a HIV-fertőzés kezelésében gyakorlattal rendelkező orvosnak kell megkezdenie.

Adagolás

Az efavirenzt más retrovírus-elleni gyógyszerekkel kombináltan kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Az idegrendszeri mellékhatások tolerálhatóságának javítása érdekében a gyógyszer lefekvés előtti bevétele ajánlott (lásd 4.8 pont).

40 kg-osnál nagyobb testtömegű felnőttek és serdülők

A nukleozid analóg reverz transzkriptáz gátlókkal (NRTI-k) és proteázgátlókkal vagy anélkül (lásd 4.5 pont) kombinációban adott efavirenz javasolt adagja 600 mg szájon át, naponta egyszer.

Az efavirenz filmtabletták nem alkalmasak a 40 kg-nál kisebb testsúlyú gyermekek kezelésére. Ezen betegek részére az efavirenz kemény kapszulák állnak rendelkezésre.

Dózismódosítás

Ha az efavirenzt vorikonazollal együtt adják, akkor a vorikonazol fenntartó dózisát 12 óránként 400 mg-ra kell emelni és az efavirenz dózisát 50%-kal, azaz napi egyszer 300 mg-ra kell csökkenteni. Amikor a vorikonazol-kezelés befejeződött, az efavirenz kezdeti dózisát vissza kell állítani (lásd 4.5 pont).

Ha az efavirenzt rifampicinnel adják együtt 50 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegeknek, az efavirenz dózisának napi 800 mg-ra történő emelése mérlegelhető (lásd 4.5 pont).

Különleges populációk

Vesekárosodás

Az efavirenz farmakokinetikáját veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nem tanulmányozták. A beadott efavirenz-dózisnak azonban kevesebb mint 1%-a ürül változatlan formában a vizelettel, így a károsodott veseműködésnek az efavirenz kiürülésére gyakorolt hatásának minimálisnak kell lennie (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Az enyhe májbetegségben szenvedő betegek a számukra általában ajánlott efavirenz-dózissal kezelhetők. Az ilyen betegeknél gondosan ellenőrizni kell a dózisfüggő mellékhatásokat, elsősorban az idegrendszeri tüneteket (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

Ajánlott az efavirenz üres gyomorral való bevétele. Megfigyelték az efavirenz-koncentráció növekedését étellel való bevételt követően, ami a mellékhatások előfordulásának gyakoriságát növelheti (lásd 4.4 és 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májkárosodás (Child Pugh C osztály) (lásd 5.2 pont).

Együttes alkalmazás a terfenadinnal, asztemizollal, ciszapriddal, midazolámmal, triazolámmal, pimoziddal, bepridillel vagy anyarozs alkaloidokkal (pl. ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin és metil-ergonovin) mivel az efavirenz CYP3A4 iránti versengése a metabolizmus gátlását eredményezheti, és súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások (például szívritmuszavarok, hosszantartó nyugtató hatás vagy légzésdepresszió) kialakulásának lehetőségéhez vezethet (lásd 4.5 pont).

Lyukaslevelű orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítmények alkalmazása, mivel fennáll annak a kockázata, hogy ezáltal csökken az efavirenz plazmakoncentrációja és klinikai hatékonysága (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az efavirenz önmagában nem használható a HIV-fertőzés kezelésére, és egyedüli gyógyszerként nem adható hozzá egy sikertelen kezelési kombinációhoz sem. Az efavirenz monoterápiában való alkalmazása esetén is gyorsan jelenik meg rezisztens vírus. Az efavirenzzel kombinációban alkalmazandó új retrovírus-elleni készítmény(ek) kiválasztásánál figyelembe kell venni a vírus-keresztrezisztencia lehetőségét (lásd 5.1 pont).

Nem javasolt az efavirenz együttes alkalmazása az efavirenzt, emtricitabint és tenofovir-dizoproxil-fumarátot tartalmazó fix kombinációs tablettával, kivéve, ha dózismódosítás miatt van rá szükség (például rifampicinnel együtt alkalmazva).

A *ginkgo biloba* kivonattal történő együttes alkalmazás nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Gyógyszereknek az efavirenzzel való egyidejű alkalmazásra történő felírásakor az orvosnak el kell olvasnia az adott készítmény alkalmazási előírását.

Miközben az antiretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

Ha egy kombinációs terápiában szereplő bármely retrovírus-elleni gyógyszer alkalmazását intolerancia gyanúja miatt szakítják meg, komolyan fontolóra kell venni az összes retrovírus-elleni gyógyszer adásának egyidejű megszakítását. A retrovírus-elleni gyógyszerek adását az intoleranciára utaló tünetek megszűnését követően egyidejűleg kell újraindítani. Az időszakos monoterápia és a retrovírus-elleni készítmények adásának egymást követő újraindítása nem ajánlott, mivel ez a rezisztens vírus szelektálódásának fokozott lehetőségével jár.

Bőrkiütés

Az efavirenzzel folytatott klinikai vizsgálatokban enyhe-, közepesúlyos bőrkiütés jelentkezéséről számoltak be, ami a terápia folytatásakor rendszerint megszűnik. A megfelelő antihisztaminok és/vagy kortikoszteroidok adása javíthatja a kezelés tolerálhatóságát, és gyorsíthatja a kiütés megszűnését. Az efavirenzzel kezelt betegek kevesebb mint 1%-ánál észleltek hólyagképződéssel, váladékozással kísért hámleválással vagy fekélyképződéssel járó súlyos kiütést. Az erythema multiforme vagy a Stevens-Johnson szindróma előfordulási gyakorisága hozzávetőlegesen 0,1%-osnak bizonyult. Az efavirenz alkalmazását abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél hólyagképződéssel, hámlással, nyálkahártya-elváltozásokkal vagy lázzal együtt súlyos kiütés alakul ki. Az efavirenz-kezelés felfüggesztésekor a rezisztens vírus kialakulásának elkerülése érdekében meg kell fontolni az egyéb retrovírus-elleni készítményekkel való kezelés megszakítását is (lásd 4.8 pont).

Az efavirenzzel szerzett tapasztalat korlátozott az olyan betegeknél, akik megszakították az NNRTI osztályba tartozó, más retrovírus-elleni készítmények szedését (lásd 4.8 pont). Az efavirenz nem javasolt olyan betegeknél, akiknek már volt életveszélyes bőrreakciójuk (pl.: Stevens-Johnson szindróma), mialatt egyéb NNRTI-t szedtek.

Pszichiátriai tünetek

Efavirenzzel kezelt betegek esetében pszichiátriai jellegű mellékhatásokról számoltak be. Úgy tűnik, hogy a kórtörténetben szereplő pszichiátriai rendellenességek fokozzák ezen súlyos pszichiátriai mellékhatások kockázatát. Különösen a korábban depresszióban szenvedőknél nőtt meg a súlyos depresszió gyakorisága. A forgalomba hozatalt követően súlyos depressziót, befejezett öngyilkosságot, téveszméket, és pszichózisszerű viselkedést is jelentettek. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy amennyiben olyan tüneteket észlelnek, mint a súlyos depresszió, pszichózis vagy öngyilkossági gondolatok, azonnal orvoshoz kell fordulniuk. Az orvos értékeli, hogy fennáll-e annak a lehetősége, hogy a tünetek az efavirenz alkalmazása miatt léptek fel, és amennyiben igen, eldönti, hogy a terápia folytatásának kockázata meghaladja-e a terápia várható hasznát (lásd 4.8 pont).

Idegrendszeri tünetek

Klinikai vizsgálatok során a napi 600 mg efavirenzzel kezelt betegeknél gyakran jelentették a következő (és egyéb) mellékhatásokat: szédülés, álmatlanság, aluszékonyság, koncentrációképtesség zavara és rossz álmok (lásd 4.8 pont). Az idegrendszeri tünetek rendszerint a terápia 1 - 2. napján jelentkeznek és 2 - 4 héten belül általában megszűnnek. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ezek a gyakori tünetek jelentkezésük után a terápia folytatásával valószínűleg javulni fognak és nem vonják magukkal a kevésbé gyakori pszichiátriai tünetek felléptét.

Görcsrohamok

Az efavirenz alkalmazása során görcsöket figyeltek meg, általában olyan betegeknél, akiknek ismert kórelőzményében görcsroham szerepelt. Az elsősorban a májon keresztül metabolizálódó görcsgátló gyógyszerek (mint pl. fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál) egyidejű adása esetén a plazmaszintek időszakos ellenőrzése válhat szükségessé. Egy gyógyszerkölcsonhatási vizsgálat során a karbamazepin és az efavirenz együttes alkalmazásakor a karbamazepin plazmakoncentrációja csökkent (lásd 4.5 pont). Azoknál a betegeknél, akiknek kórelőzményében görcsroham szerepel, minden esetben óvatosan kell eljárni a kezelés során.

Hepaticus események

A májelégtelenségről szóló, a forgalomba hozatalt követő néhány jelentés alapján olyan betegeknél fordultak elő, akiknél előzőleg nem állt fenn májbetegség vagy egyéb, azonosítható kockázati tényező (lásd 4.8 pont). Fontolóra kell venni a májenzimek ellenőrzését az olyan betegeknél, akiknél nincs meglévő hepaticus dysfunctio vagy egyéb kockázati tényező.

A táplálék hatása

Az Efavirenz Teva táplálékkal történő bevétele fokozhatja az efavirenz-expozíciót (lásd 5.2 pont) és a mellékhatások megnövekedett előfordulási gyakoriságához vezethet (lásd 4.8 pont). Ajánlott az Efavirenz Teva üres gyomorra, lehetőleg lefekvéskor való bevétele.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénekkal szemben gyulladáso reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a (korábban *Pneumocystis carinii* néven ismert) *Pneumocystis jiroveci* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladáso tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosis eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiaiban (*combination antiretroviral therapy, CART*) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknél tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

Különleges populációk

Májbetegség

Az efavirenz ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 és 5.2 pont), és középsúlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél sem javasolt, mivel az adatok nem elégségesek annak meghatározásához, hogy szükség van-e dózismódosításra. Az efavirenz citokróm P450 közvetítette nagyarányú metabolizmusa, valamint az idült májbetegségben szenvedő betegek esetében rendelkezésre álló klinikai tapasztalatok korlátozottsága miatt az enyhe májkárosodásban szenvedő betegek efavirenzzel történő kezelésekor óvatosan kell eljárni. A betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani a dózisfüggő mellékhatások - különösen az idegrendszeri tünetek - jelentkezésének észlelése érdekében. Májbetegségük bizonyos időközönként történő értékelése érdekében laboratóriumi vizsgálatokat kell végezni (lásd 4.2 pont).

Az efavirenz gyógyszerbiztonságát és hatékonyságát súlyosabb májbetegségben szenvedő betegeknél ezidáig még nem igazolták. Az idült hepatitis B vagy C fertőzésben szenvedő betegek retrovírus elleni kombinációs kezelése megnöveli a súlyos és potenciálisan végzetes mellékhatások kialakulásának a kockázatát. A már fennálló májelégtelenség - beleértve az idült aktív hepatitist - esetén a kombinációs retrovírus elleni kezelés során megnövekedett gyakorisággal fordul elő májfunkció-rendellenesség, így ezen betegek gondos megfigyelése javasolt. Azon betegek esetében, akiknek májbetegsége bizonyítottan súlyosodik vagy akiknél a szérum transzamináz enzimei tartósan a normális tartomány felső határának ötszörösét meghaladó szintet mutatnak, az efavirenz-terápia folytatásának előnyeit a jelentős mértékű májtoxicitás lehetséges kockázataival összevetve kell mérlegelni. Az ilyen betegek esetében fontolóra kell venni a kezelés megszakítását vagy leállítását (lásd 4.8 pont).

A májenzimek ellenőrzése is ajánlatos azon betegek esetében, akik májtoxicitással kapcsolatos egyéb gyógyszereket szednek. Hepatitis B avagy C kezelésére szolgáló vírusellenes kiegészítő kezelés esetén kérjük, tanulmányozza át ezen gyógyszerek hatályos alkalmazási előírásait is.

Veseelégtelenség

Az efavirenz farmakokinetikáját veseelégtelenségben szenvedő betegeknél még nem tanulmányozták. A beadott efavirenz-dózisnak azonban kevesebb mint 1%-a ürül változatlan formában a vizelettel, így a károsodott veseműködésnek az efavirenz kiürülésére gyakorolt hatása valószínűleg minimális (lásd 4.2 pont). A súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében nincs tapasztalat, ezért ebben a populációban szigorú biztonsági monitorozás javasolt.

Idős betegek

A klinikai vizsgálatokban nem vett részt elegendő számú idős beteg ahhoz, hogy megállapíthassák, másképpen reagálnak-e az efavirenzre, mint a fiatalabbak.

Gyermekek

Efavirenzzel 48 héten át kezelt 57 gyermek közül 26-nál (46%) jelentettek kiütést, amely 3 beteg esetében súlyos volt. Az efavirenz-kezelés megkezdése előtt gyermekeknél fontolóra lehet venni a megfelelő antihisztaminokkal történő profilaxist.

Efavirenzzel kezelt 182 gyermek közül 59-nél (32%) jelentettek kiütést, amely hat beteg esetében súlyos volt. Az efavirenz-kezelés megkezdése előtt gyermekeknél fontolóra lehet venni a megfelelő antihisztaminokkal történő profilaxist.

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az efavirenz a CYP3A4, a CYP2B6 és az UGT1A1 *in vivo* induktora. Azoknak a vegyületeknek a plazmakoncentrációi, melyek ezen enzimek szubsztrátjai, az efavirenzzel együtt alkalmazva csökkenhetnek. Az efavirenz *in vitro* a CYP3A4 inhibitora is. Az efavirenz tehát elméletileg

kezdetben megnövelheti a CYP3A4-szubsztrátok irányában mutatott expozíciót, és óvatosság indokolt a szűk terápiás indexű CYP3A4-szubsztrátok esetében (lásd 4.3 pont). Az efavirenz a CYP2C19 és a CYP2C9 induktora lehet, azonban *in vitro* gátlást is megfigyeltek és az ezen enzimek szubsztrátjaival történő együttes alkalmazás végső hatása nem egyértelmű (lásd 5.2 pont).

Az efavirenz-expozíció fokozódhat olyan gyógyszerekkel (pl.: ritonavirrel) vagy étellel (pl.: grépfrútlé) együttesen adva, amelyek gátolják a CYP3A4 vagy a CYP2B6 aktivitását. Az ezeket az enzimeket indukáló vegyületek vagy gyógynövénykészítmények (pl.: *ginkgo biloba* kivonatok és lyukaslevelű orbáncfű) az efavirenz csökkent plazmakoncentrációit idézhetik elő. A lyukaslevelű orbáncfűvel történő együttes alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A *ginkgo biloba* kivonatokkal történő együttes alkalmazás nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Az együttes alkalmazás ellenjavallatai

Az efavirenzt nem szabad együtt adni terfenadinnal, asztemizollal, ciszapriddal, midazolámmal, triazolámmal, pimoziddal, bepridillel vagy anyarozs alkaloidokkal (pl. ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin és metil-ergonovin), mivel metabolizmusuk gátlása súlyos, életveszélyes eseményekhez vezethet (lásd 4.3 pont).

Lyukaslevelű orbáncfű (Hypericum perforatum)

Az efavirenz lyukaslevelű orbáncfűvel vagy lyukaslevelű orbáncfűvet tartalmazó gyógynövénykészítményekkel történő együttes alkalmazása ellenjavallt. Az egyidejűleg adott lyukaslevelű orbáncfű csökkentheti az efavirenz plazmaszintjét. Ez az egyes gyógyszermetabolizáló enzimek és/vagy transzportfehérjék lyukaslevelű orbáncfű által kiváltott indukciójának tulajdonítható. Amennyiben a beteg már szed lyukaslevelű orbáncfűvet, abba kell hagyni a lyukaslevelű orbáncfű adását, ellenőrizni kell a vírusszinteket és - amennyiben lehetséges - az efavirenz szinteket. A lyukaslevelű orbáncfű adásának abbahagyását követően az efavirenz szintje megemelkedhet, ezáltal szükségessé válhat az efavirenz adagjának módosítása. A lyukaslevelű orbáncfű indukciós hatása a kezelés abbahagyását követően legalább 2 héten keresztül fennállhat (lásd 4.3 pont).

Egyéb interakciók

Az efavirenz illetve a proteázgátlók, a proteázgátlóktól eltérő antiretrovirális készítmények és egyéb nem-antiretrovirális gyógyszerek közötti interakciókat az alábbi 2. táblázat sorolja fel. (az emelkedést “↑”, a csökkenést “↓”, a változatlan állapotot “↔” jelzi; a 8 vagy 12 óránkénti egyszeri adagot “8 óránként” vagy “12 óránként” jelzi). Ahol rendelkezésre áll, a 90 vagy 95%-os konfidencia-intervallum zárójelben került feltüntetésre. A vizsgálatokat egészséges személyeken végezték, hacsak az másként nem került feltüntetésre.

1. táblázat: Interakciók az efavirenz és egyéb gyógyszerek között felnőtteknél

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
FERTŐZÉS ELLENI SZEREK		
HIV vírus elleni gyógyszerek		
Proteáz-inhibitorok		
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg naponta egyszer/ 100 mg naponta egyszer/ 600 mg naponta)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 - ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 - ↑ 27)	Az efavirenz és az atazanavir/ritonavir együttes alkalmazása nem javasolt. Ha az

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
egyszer, mind étellel együtt bevéve) Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg naponta egyszer/ 200 mg naponta egyszer/ 600 mg naponta egyszer, mind étellel együtt bevéve)	C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 - ↓ 51) Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 - ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 - ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 - ↑ 49) (CYP3A4-indukció). * Efavirenz nélkül, naponta egyszer, este szedett 300 mg atazanavir/100 mg ritonavirral összehasonlítva. Az atazanavir C _{min} -értékének ez a csökkenése negatívan befolyásolhatja az atazanavir hatásosságát. ** régebbi összehasonlítás alapján	atazanavir és egy NNRTI együttes alkalmazására van szükség, az efavirenzzel kombinációban az atazanavir dózisának 400 mg-ra és a ritonavir dózisának 200 mg-ra történő emelését lehet fontolóra venni szigorú klinikai monitorozás mellett.
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg naponta kétszer*/100 mg naponta kétszer/600 mg naponta egyszer) *kisebb, mint az ajánlott dózisos, hasonló eredmények várhatóak az ajánlott adagokkal is	Darunavir: AUC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (CYP3A4 indukció) Efavirenz: AUC : ↑21% C _{min} : ↑17% C _{max} : ↑ 15% (CYP3A4 gátlás)	Efavirenz kombinációban darunavir/ritonavir 800/100 mg napi egyszeri dózissal szuboptimális darunavir C _{min} -értéket eredményezhet. Amennyiben az efavirenzt darunavirrel/ritonavirrel kombinációban kell alkalmazni, a darunavir/ritonavir 600/100 mg napi kétszeri dózist előíró alkalmazási rendje követendő. Ezt a kombinációt csak óvatossággal szabad alkalmazni. Lásd még a lenti, ritonavirre vonatkozó sort is.
Foszamprenavir/ritonavir/ Efavirenz (700 mg naponta kétszer/ 100 mg naponta kétszer/ 600 mg naponta egyszer)	Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség. Lásd még a lenti, ritonavirre vonatkozó sort.
Foszamprenavir/Nelfinavir/ Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.
Foszamprenavir/Szakvinavir/ Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták	Nem javasolt, mivel ezáltal várhatóan mindkét proteázgátló expozíciója jelentősen csökken.
Indinavir/Efavirenz (800 mg 8 óránként/200 mg naponta egyszer)	Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 - ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Az indinavir expozíciók hasonló csökkenéseit figyelték meg, amikor 1000 mg 8 óránként adott indinavirt napi 600 mg efavirenzzel adtak együtt (CYP3A4-indukció) Efavirenz: Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.	Noha a csökkent indinavir-koncentráció klinikai jelentőségét nem állapították meg, efavirenzt és indinavirt is tartalmazó adagolási séma kiválasztásakor mindig figyelembe kell venni a megfigyelt farmakokinetikai kölcsönhatás mértékét. Indinavirrel vagy indinavir/ritonavirrel történő együttadásakor az efavirenz dózismódosítása nem szükséges.
Indinavir/ritonavir/Efavirenz (800 mg naponta kétszer/ 100 mg	Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 - ↓ 32) ^b	

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
naponta kétszer/ 600 mg naponta egyszer)	C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 – ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 – ↓ 59) ^b Efavirenz: Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció. Amikor az indinavirt ritonavirral és efavirenzzel együttesen alkalmazták, az indinavir C _{min} -értékének mértani középértéke (0,33 mg/l) magasabb volt, mint az indinavir önmagában történő, 8 óránkénti 800 mg-os dózisban való adagolásakor a C _{min} mértani középértékre (0,15 mg/l) vonatkozó irodalmi adatok. HIV-1 vírussal fertőzött betegeknél (n = 6) az indinavir és az efavirenz farmakokinetikája általában hasonló volt ezen nem fertőzött önkéntesek esetében kapott adatokhoz.	Lásd még a lenti, ritonavirre vonatkozó sort.
Lopinavir/ritonavir lágy kapszula vagy belsőleges oldat/Efavirenz Lopinavir/ritonavir tableta/Efavirenz (400/100 mg naponta kétszer/600 mg naponta egyszer) (500/125 mg naponta kétszer/600 mg naponta egyszer)	A lopinavir-expozíció jelentős csökkenése. Lopinavir koncentrációk: ↓ 30-40% Lopinavir koncentrációk: hasonlóak az efavirenz nélkül naponta kétszer szedett 400/100 mg lopinavir/ritonavirhoz	Efavirenzzel együtt adva meg kell fontolni a lopinavir/ritonavir lágy kapszula vagy belsőleges oldat adagjainak 33%-os emelését (napi kétszer 4 kapszula/kb. 6,5 ml a napi kétszer 3 kapszula/5 ml helyett). Indokolt az óvatosság, mivel ez a dózismódosítás egyes betegek számára elégtelen lehet. Naponta egyszer 600 mg efavirenzzel együtt szedett lopinavir/ritonavir tabletták dózisát naponta kétszer 500/125 mg-ra kell emelni. Lásd még a lenti, ritonavirre vonatkozó sort.
Nelfinavir/Efavirenz (750 mg 8 óránként/600 mg naponta egyszer)	Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 – ↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10 – ↑ 33) A kombinációt általában jól tolerálták.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.
Ritonavir/Efavirenz (500 mg naponta kétszer/ 600 mg naponta egyszer)	Ritonavir: AUC reggel: ↑ 18% (↑ 6 – ↑ 33) AUC este: ↔ C _{max} reggel: ↑ 24% (↑ 12 – ↑ 38) C _{max} este: ↔ C _{min} este: ↑ 42% (↑ 9 – ↑ 86) ^b C _{min} este: ↑ 24% (↑ – ↑ 50) ^b Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 – ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 – ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 – ↑ 46) ^b (a CYP közvetítette oxidatív metabolizmus gátlása) Amikor 500 mg-os vagy 600 mg-os	Az efavirenzt alacsony dózissal ritonavirrel együtt alkalmazva, gondolni kell arra a lehetőségre, hogy a lehetséges farmakodinámiai interakció miatt az efavirenzzel kapcsolatos mellékhatások incidenciája növekedhet.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzrel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	dózisban, naponta kétszer adott ritonavirt efavirenzrel alkalmazták, a kombináció nem volt jól tolerálható (például szédülés, hányinger, paraesthesia, valamint a májenzimszintek emelkedése fordult elő). Nincs elegendő adat az efavirenz alacsony dózisú ritonavirral (100 mg, naponta egyszer vagy kétszer) történő alkalmazásának tolerálhatóságára vonatkozóan.	
Szakvinavir/ritonavir/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták	Adagolási javaslat megállapításához nem áll rendelkezésre adat. Lásd még a fenti, ritonavirra vonatkozó sort. Az efavirenz szakvinavirrel, mint kizárólagos proteázgátlóval történő kombinált alkalmazása nem javasolt.
CCR5 antagonisták		
Maravirok/Efavirenz (100 mg naponta kétszer/ 600 mg naponta egyszer)	Maravirok: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 – ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 – ↓ 62) Az efavirenz koncentrációját nem mérték, hatás nem várható.	Lásd a maravirok tartalmú gyógyszerek alkalmazási előírásait.
Integráz szál transzfer inhibitorok		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg egyszeri dózis/ -)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1 indukció)	Dózismódosításra a raltegravir esetében nincs szükség.
NRTI-k és NNRTI-k		
NRTI-k/Efavirenz	Nem végeztek specifikus interakciós vizsgálatokat az efavirenz és NRTI-k között (kivéve: lamivudin, zidovudin és tenofovir-dizoproxil-fumarát). Klinikailag jelentős kölcsönhatások nem várhatók, mivel az NRTI-k más reakcióúton metabolizálódnak, mint az efavirenz, ezért nem valószínű, hogy ugyanazokért a metabolikus enzimekért és eliminációs reakcióutakért versengenek, mint az efavirenz.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.
NNRTI-k/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták	Mivel hatásosság és biztonságosság szempontjából két NNRTI használata nem bizonyult előnyösnek, az efavirenz és egyéb NNRTI együttdadása nem javasolt.
Hepatitis C vírus elleni szerek		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg naponta háromszor/600 mg naponta egyszer)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44%	Efavirenzrel történő együttdadaskor a boceprevir minimális plazmakoncentrációja lecsökkent. A boceprevir

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Efavirenz: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (CYP3A indukció - a boceprevirre gyakorolt hatás) *0-8 óra A „nincs hatás” (↔) jelentése: ≤20% becsült átlagarány csökkenés vagy ≤25% becsült átlagarány növekedés	minimális koncentrációk megfigyelt csökkenésének klinikai kimenetelét közvetlenül nem értékelték.
Telaprevir/Efavirenz (1125 mg 8 óránként/600 mg naponta egyszer)	Telaprevir (8 óránként adott 750 mg-ra vonatkoztatva): AUC: ↓ 18% (↓ 8 - ↓ 27) C _{max} : ↓ 14% (↓ 3 - ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 - ↓ 34)% Efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 - ↓ 26) C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 - ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 - ↓ 19)% (efavirenz általi CYP3A indukció)	Efavirenz és telaprevir együttes adásakor 8 óránként 1125 mg telaprevirt kell alkalmazni.
Szimeprevir/Efavirenz (150 mg naponta egyszer /600 mg naponta egyszer)	Szimeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 - ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 - ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 - ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ A „nincs hatás” (↔) jelentése: ≤20% becsült átlagarány csökkenés vagy ≤25% becsült átlagarány növekedés (CYP3A4 enzimindukció)	Szimeprevir és efavirenz együttes alkalmazása a CYP3A4 efavirenz általi indukciója miatt a szimeprevir plazmakoncentrációinak jelentős csökkenéséhez vezetett, mely a szimeprevir terápiás hatásának megszűnését eredményezheti. A szimeprevir és efavirenz együttes alkalmazása nem javasolt.
Antibiotikumok		
Azitromicin/Efavirenz (600 mg egyszeri adag/ 400 mg naponta egyszer)	Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.
Klaritromicin/Efavirenz (500 mg 12 óránként/400 mg naponta egyszer)	Klaritromicin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 - ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 - ↓ 35) Klaritromicin 14-hidroximetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 - ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 - ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 - ↑ 19) (CYP3A4-indukció) Efavirenzzel és klaritromicinnel kezelt nem fertőzött önkéntesek 46%-ánál alakult ki bőrkiütés.	A klaritromicin plazmaszintjeiben bekövetkezett jelen változások klinikai jelentősége nem ismert. A klaritromicin helyett alternatív készítmények alkalmazását (pl.: azitromicin) lehet fontolóra venni. Az efavirenz dózismódosítására nincs szükség
Egyéb makrolid antibiotikumok (pl.: eritromicin)/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták	Adagolási javaslat megállapításához nem áll rendelkezésre adat.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Mycobaktérium-elleni készítmények		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg naponta egyszer/ 600 mg naponta egyszer)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 – ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 – ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 – ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 – ↑ 1) (CYP3A4-indukció)	Efavirenzzel történő együttes adás esetén a rifabutin napi adagját 50%-kal emelni kell. Fontolóra kell venni a rifabutin adagjának megkészszerését olyan adagolási sémák esetén, ahol a rifabutint heti 2-3 alkalommal adják efavirenzzel kombinációban. Ezen dózismódosítás klinikai hatását nem vizsgálták kellőképpen. Dózismódosításkor figyelembe kell venni az egyéni tolerabilitást és virológiai választ (lásd 5.2 pont).
Rifampicin/Efavirenz (600 mg naponta egyszer/ 600 mg naponta egyszer)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 – ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 – ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 – ↓ 46) (CYP3A4- és CYP2B6-indukció)	Az 50 kg vagy ennél nagyobb testtömegű betegeknél a rifampicinnel együtt adott efavirenz napi adagjának 800 mg-ra történő emelése a rifampicin nélkül alkalmazott 600 mg-os napi efavirenz adaggal elérhetőhöz hasonló expozíciót eredményezhet. Ezen dózismódosítás klinikai hatását nem vizsgálták kielégítő mértékben. Dózismódosításkor figyelembe kell venni az egyéni tolerabilitást és virológiai választ (lásd 5.2 pont). A rifampicin dózismódosítására nincs szükség.
Gomba elleni készítmények		
Itrakonazol/Efavirenz (200 mg 12 óránként/600 mg naponta egyszer)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 – ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 – ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 – ↓ 58) (az itraconazol koncentrációinak csökkenése: CYP3A4-indukció) Hidroxi-itraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 – ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 – ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 – ↓ 60) Efavirenz: Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai változás.	Mivel itraconazol esetében nem adható adagolási javaslat, megfontolandó az egyéb gombaellenes kezelés alkalmazása.
Pozakonazol/Efavirenz --/400 mg naponta egyszer	Pozakonazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G indukció)	A pozakonazol és az efavirenz egyidejű alkalmazása kerülendő, hacsak a beteg számára az előny nem nagyobb, mint a kockázat.
Vorikonazol/Efavirenz (200 mg naponta kétszer/ 400 mg naponta egyszer)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61%	Az efavirenz vorikonazollal történő együttes alkalmazásakor a vorikonazol fenntartó dózisát napi

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzrel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Vorikonazol/Efavirenz (400 mg naponta kétszer/ 300 mg naponta egyszer)	Efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% Vorikonazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 – ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23% (↓ 1 – ↑ 53) * Efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 – ↑ 29) ** C _{max} : ↔ ** *önmagában adott, naponta kétszer 200 mg-mal összehasonlítva ** önmagában adott, naponta egyszer 600 mg-mal összehasonlítva (az oxidatív metabolizmus kompetitív gátlása)	kétszer 400 mg-ra kell emelni, míg az efavirenz dózisének 50%-kal csökkenteni kell (azaz napi 300 mg-ra). Amikor a vorikonazol-kezelés befejeződött, vissza kell állítani az efavirenz kezdeti dózisére.
Flukonazol/Efavirenz (200 mg naponta egyszer/ 400 mg naponta egyszer)	Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.
Ketokonazol és más imidazol gomba elleni készítmények	Az interakciót nem vizsgálták.	Adagolási javaslat megállapításához nem áll rendelkezésre adat.
Malária-elleni készítmények		
Arteméter/lumefantrin/ Efavirenz (20/120 mg tableta, egyenként 4 tablettát tartalmazó 6 adag, mindegyik 3 napon keresztül/600 mg naponta egyszer)	Arteméter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihidro-artemizinin: AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrin: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (CYP3A4 indukció)	Mivel az arteméter, dihidro-artemizinin vagy lumefantrin csökkent koncentrációi a malária elleni hatáserősség csökkenését eredményezhetik, óvatosság javasolt efavirenz és arteméter/lumefantrin tabletták együttes alkalmazásakor.
Atovakvon és proguanil hidroklorid/Efavirenz (250/100 mg egyszeri adag/600 mg naponta egyszer)	Atovakvon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 – ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 – ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 – ↓ 65) C _{max} : ↔	Az atovakvon/proguanil efavirenzrel történő együttes alkalmazását kerülni kell, amikor lehetséges.
SAVKÖZÖMBÖSÍTŐ KÉSZÍTMÉNYEK		
Alumínium-hidroxid–magnézium-hidroxid–szimetikon antacid/Efavirenz (30 ml egyszeri adag/400 mg egyszeri adag) Famotidin/Efavirenz	Sem az alumínium-/magnézium-hidroxid, sem a famotidin nem módosította az efavirenz felszívódását.	Az efavirenz és a gyomor pH-ját megváltoztató gyógyszerek együttes alkalmazása várhatóan nem befolyásolja az efavirenz felszívódását.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
(40 mg egyszeri adag/400 mg egyszeri adag)		
SZORONGÁSCSÖKKENTŐ KÉSZÍTMÉNYEK		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg egyszeri adag/600 mg naponta egyszer)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 – ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 – ↑ 32) Ezek a változások nem tekinthetők klinikailag jelentősnek.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.
ANTIKOAGULÁNSOK		
Warfarin/Efavirenz Acenokumarol/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Az efavirenz potenciálisan növelheti vagy csökkentheti a warfarin vagy az acenokumarol plazmakoncentrációját és hatását.	A warfarin vagy az acenokumarol dózisének módosítására lehet szükség.
ANTI KONVULZÍV KÉSZÍTMÉNYEK		
Karbamazepin/Efavirenz (400 mg naponta egyszer/ 600 mg naponta egyszer)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 – ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 – ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 – ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 – ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 – ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 – ↓ 53) (a karbamazepin koncentrációinak csökkenése: CYP3A4-indukció; az efavirenz koncentrációinak csökkenése: CYP3A4- és CYP2B6-indukció) Az aktív karbamazepin-epoxid metabolit egyensúlyi állapotban mért AUC-, C _{max} - és C _{min} -értéke nem változott. Az efavirenz vagy a karbamazepin nagyobb dózisaik együttes alkalmazását nem vizsgálták.	Adagolási ajánlást nem lehet megállapítani. Mérlegelni kell egy alternatív antikonvulzív kezelés alkalmazását. A karbamazepin plazmaszintet időszakosan monitorozni kell.
Fenitoin, fenobarbitál, és egyéb olyan antikonvulzív készítmények, melyek a CYP450 izoenzimek szubsztrátjai	Az interakciót nem vizsgálták. Efavirenzzel együtt adva a fenitoin, fenobarbitál és más olyan antikonvulzív készítmények esetében, melyek a CYP450 izoenzimek szubsztrátjai, fennáll a plazmakoncentráció csökkenésének vagy növekedésének lehetősége.	Az efavirenz olyan antikonvulzív készítménnyel történő együttadásakor, mely a CYP450 izoenzim szubsztrátja, az antikonvulzív készítmény szintjeinek rendszeres monitorozása szükséges.
Valproinsav/Efavirenz (250 mg naponta kétszer/ 600 mg naponta egyszer)	Nincs klinikailag jelentős hatással az efavirenz farmakokinetikájára. A korlátozott mennyiségű adatból arra következtethetünk, hogy nincs klinikailag jelentős hatással a valproinsav farmakokinetikájára.	Dózismódosításra az efavirenz esetében nincs szükség. A betegeket görcsrohamokra monitorozni kell.
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Klinikailag jelentős kölcsönhatások nem várhatók, mivel a vigabatrin és a gabapentin kizárólagosan a vizelettel, változatlan formában választódnak ki,	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	és nem valószínű, hogy ugyanazokért a metabolikus enzimekért és eliminációs reakcióutakért versengenének, mint az efavirenz.	
ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Szelektív szerotonin-visszavétel gátlók (SSRI-k)		
Szertralin/Efavirenz (50 mg naponta egyszer/ 600 mg naponta egyszer)	Szertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 – ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 – ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 – ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 – ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4-indukció)	A szertralin dózísát a klinikai hatás függvényében kell emelni. Az efavirenz dózismódosítása nem szükséges.
Paroxetin/Efavirenz (20 mg naponta egyszer/ 600 mg naponta egyszer)	Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.
Fluoxetin/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Mivel a fluoxetin a paroxetinéhez hasonló metabolikus profillal – vagyis erős CYP2D6-gátló hatással – rendelkezik, a fluoxetin esetében sem várható interakció.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.
Norepinefrin és dopamin reuptake inhibitor		
Bupropion/Efavirenz [150 mg egyszeri adag (elhúzódó hatóanyagleadás)/600 mg naponta egyszer]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 – ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 – ↓ 47) Hidroxibupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 – ↑ 80) (CYP2B6 indukció)	Bupropion adag növelését a klinikai válasz alapján kell végezni, a bupropion ajánlott maximális adagját azonban nem szabad túllépni. Az efavirenz adagját nem szükséges módosítani.
ANTIHIŠTAMINOK		
Cetirizin/Efavirenz (10 mg egyszeri adag/ 600 mg naponta egyszer)	Cetirizin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 – ↓ 30) Ezek a változások nem tekinthetők klinikailag jelentősnek. Efavirenz: Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.
KARDIOVASZKULÁRIS KÉSZÍTMÉNYEK		
Kalciumcsatorna-blokkolók		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg naponta egyszer/ 600 mg naponta egyszer)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 – ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 – ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 – ↓ 75) Dezacetil-diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 – ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 – ↓ 69)	A diltiazem dózísának módosítását a klinikai válaszhoz kell igazítani (lásd a diltiazem alkalmazási előírását). Az efavirenz dózismódosítására nincs szükség.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	<p>C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 – ↓ 75)</p> <p>N-monodezmetil-diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 – ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 – ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 – ↓ 52)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 – ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 – ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 – ↑ 26) (CYP3A4-indukció) Az efavirenz farmakokinetikai jellemzőinek enyhe emelkedése nem tekinthető klinikailag jelentősnek.</p>	
Verapamil, felodipin, nifedipin és nikardipin	Az interakciót nem vizsgálták. Amikor az efavirenzt olyan kalciumcsatorna-blokkolóval alkalmazzák együtt, mely a CYP3A4 enzim szubsztrátja, fennáll annak a lehetősége, hogy a kalciumcsatorna-blokkoló plazmakoncentrációja lecsökken.	A kalciumcsatorna-blokkoló dózisének módosítását a klinikai válaszhoz kell igazítani (lásd a kalciumcsatorna-blokkoló alkalmazási előírását).
LIPIDSZINT-CSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK		
HMG Co-A reduktáz inhibitorok		
Atorvasztatin/Efavirenz (10 mg naponta egyszer/ 600 mg naponta egyszer)	<p>Atorvasztatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 – ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 – ↓ 26)</p> <p>2-hidroxi-atorvasztatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 – ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 – ↓ 23)</p> <p>4-hidroxi-atorvasztatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 – ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 – ↓ 51)</p> <p>Összes aktív HMG Co-A reduktáz inhibitor: AUC: ↓ 34% (↓ 21 – ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 – ↓ 26)</p>	A koleszterinszinteket rendszeresen ellenőrizni kell. Az atorvasztatin dózismódosítására szükség lehet (lásd az atorvasztatin alkalmazási előírását). Az efavirenz dózismódosítására nincs szükség.
Pravasztatin/Efavirenz (40 mg naponta egyszer/ 600 mg naponta egyszer)	Pravasztatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 – ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 – ↑ 12)	A koleszterinszinteket rendszeresen ellenőrizni kell. A pravasztatin dózismódosítására szükség lehet (lásd a pravasztatin alkalmazási előírását). Az efavirenz dózismódosítására nincs szükség.
Szimvasztatin/Efavirenz (40 mg naponta egyszer/ 600 mg naponta egyszer)	<p>Szimvasztatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 – ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 – ↓ 79)</p> <p>Szimvasztatinsav: AUC: ↓ 58% (↓ 39 – ↓ 68)</p>	A koleszterinszinteket rendszeresen ellenőrizni kell. A szimvasztatin dózismódosítására szükség lehet (lásd a szimvasztatin alkalmazási előírását). Az efavirenz

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (adagok)	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	<p>C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 – ↓ 58)</p> <p>Összes aktív HMG Co-A reduktáz inhibitor: AUC: ↓ 60% (↓ 52 – ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 – ↓ 78) (CYP3A4-indukció) Az efavirenz atorvasztatinnal, pravasztatinnal vagy szimvasztatinnal történő együttadása nem befolyásolta az efavirenz AUC- vagy C_{max}-értékeit.</p>	dózismódosítására nincs szükség.
Rozuvasztatin/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. A rozuvasztatin nagy mennyiségben változatlanul ürül a széklettel, így az efavirenzzel interakció nem várható.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.
HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Orális: Etinilösztadiol+Norgesztimát/Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Etinilösztadiol:AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 - ↓ 25) Norelgesztromin (aktív metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 - ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 - ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 - ↓ 85) Levonorgesztrel (aktív metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 - ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 - ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 - ↓ 90) (metabolizmus-indukció) Efavirenz: nincs klinikailag jelentős reakció. Ezen hatások klinikai jelentősége nem ismert.	A hormonális fogamzásgátlók mellett a mechanikus fogamzásgátlás valamely megbízható módját is alkalmazni kell (lásd 4.6 pont).
Injekció: Depo-medroxiprogesteron acetát (DMPA)/Efavirenz (150 mg im. egyszeri adag DMPA)	Egy három hónapos gyógyszer-interakciós vizsgálat során az efavirenzt antiretrovirális terápia részeként kapó egyének, és az antiretrovirális terápiában nem részesülők között az MPA farmakokinetikai paramétereiben nem találtak lényeges eltérést. Ugyanerre az eredményre jutottak más kutatók is, habár a második vizsgálatban az MPA plazma szintek változékonyabbak voltak. A progesteron plazma szintjei az efavirenzt és DMPA-t kapó egyéneknél mindkét vizsgálatban alacsonyak maradtak, ami megegyezik az ovuláció elnyomásának következményeivel.	Mivel kevés adat áll rendelkezésre, ezért a hormonális fogamzásgátlás mellett valamilyen megbízható mechanikus fogamzásgátló módszert is alkalmazni kell (lásd 4.6 pont).
Implantátum: Etonogesztrel/Efavirenz	Az interakciókat nem vizsgálták. Az etonogesztrel expozíció csökkenésére (a CYP3A4 indukció következtében)	A hormonális fogamzásgátlás mellett valamilyen megbízható mechanikus fogamzásgátló

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (adagok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	számítani lehet. A forgalomba hozatalt követően az efavirenzt kapó egyéneknél néhány esetben beszámoltak az etonogesztrel fogamzásgátló hatásának sikertelenségéről.	módszert is alkalmazni kell (lásd 4.6 pont).
IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK		
A CYP3A4 által metabolizált immunszuppresszánsok (pl.: ciklosporin, takrolimusz, szirolimusz)/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Az immunszuppresszáns csökkent expozíciója várható (CYP3A4-indukció). Ezek az immunszuppresszánsok előreláthatólag nem befolyásolják az efavirenz expozícióját.	Szükségessé válhat az immunszuppresszáns dózismódosítása. Az efavirenz kezelés megkezdésekor vagy abbahagyásakor az immunszuppresszáns koncentrációinak szigorú monitorozása javasolt legalább 2 hétig (az állandó koncentráció eléréséig).
ÓPIÁTOK		
Metadon/Efavirenz (stabil fenntartó dózis, 35-100 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 – ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 – ↓ 59) (CYP3A4-indukció) Egy HIV-fertőzött, intravénás drogot fogyasztó betegeken végzett vizsgálat során az efavirenz metadonnal történő együttes adása a metadon plazmaszintjének csökkenését, és ópiát-elvonási tünetek megjelenését idézte elő. Az elvonási tünetek enyhítése érdekében a metadon dózisát átlagosan 22%-kal növelték.	A betegeknél ellenőrizni kell az elvonási tüneteket, és az elvonási tünetek csillapításához a metadon dózisait szükség szerint emelni kell.
Buprenorfin/naloxon/ Efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Nincs klinikailag szignifikáns farmakokinetikai interakció.	A buprenorfin expozíció csökkenésének ellenére a betegeknél nem voltak elvonási tünetek. Nem biztos, hogy dózismódosításra van szükség a buprenorfin, vagy az efavirenz esetében a gyógyszerek együttdadásakor.

^a egyéb jelzés hiányában 90%-os konfidencia-intervallum.

^b 95%-os konfidencia-intervallum.

Egyéb interakciók: Az efavirenz nem kötődik a kannabinoid receptorokhoz. Az efavirenzt kapott nem fertőzött és HIV-fertőzött egyéneknél néhány szűrővizsgálat kapcsán fals pozitív vizelet kannabinoid teszt eredményeket jelentettek. Ilyen esetekben egy specifikusabb módszerrel, pl.: gázkromatográfiával/tömegspektrométerrel történő, bizonyító erejű vizsgálat elvégzése javasolt.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Lásd lent és 5.3 pont. Az efavirenz alkalmazása nem javallt terhesség alatt kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi az ilyen kezelést. A fogamzóképes nőknél terhességi tesztet kell elvégezni az efavirenz-kezelés megkezdése előtt.

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Minden esetben mechanikus (barrier-elvű) fogamzásgátlást is kell alkalmazni az egyéb fogamzásgátló módszerek (pl. a szájon át szedett vagy más hormonális fogamzásgátlók, lásd 4.5 pont) mellett. Az efavirenz hosszú felezési ideje miatt az efavirenz szedésének abbahagyását követő 12 hét során megfelelő fogamzásgátlás alkalmazása javasolt.

Terhesség

Hét retrospektív jelentés érkezett a velőcsőzáródási rendellenességeknek megfeleltethető eltérésekről, ide értve a meningomyelokélet, melyeknél az expozíció minden esetben olyan anyáknál következett be, akik az első trimeszterben kaptak efavirenzt tartalmazó kezelést (kivéve minden efavirenz-tartalmú fix kombinációs tablettát). A fix dózisú, efavirenzt, emtricitabint és tenofovir-dizoproxil-fumarátot tartalmazó kombinációs tabletták alkalmazása mellett két további (1 prospektív és 1 retrospektív) esetet jelentettek, köztük olyan eseményeket is, amelyek a velőcsőzáródási rendellenességekkel konzisztensek voltak. Ezen események és az efavirenz alkalmazása között nem mutattak ki ok-okozati összefüggést, az esetleges kapcsolat közöttük ismeretlen. Mivel a velőcsőzáródási rendellenességek a magzati fejlődés első 4 hetében alakulnak ki (a velőcső záródásának ideje alatt), ez a potenciális kockázat érintheti a terhesség első trimeszterében efavirenzt kapó nőket.

2013. júliusáig a retrovírus-elleni kezelés mellett létrejövő terhességek adatbázisába 904 prospektív jelentés érkezett a terhesség első trimeszterében bekövetkező efavirenz-tartalmú kezelési sémák alkalmazásáról, melyek közül 766 élveszületéssel végződött. A jelentések alapján egy gyermeknek velőcsőzáródási rendellenessége volt, az egyéb születési rendellenességek gyakorisága és típusai pedig hasonlítottak az efavirenzt nem tartalmazó kezelésnek kitett gyermekek és a HIV-negatív kontrollszemélyek körében megfigyeltékhez. Az általános népesség körében a velőcsőzáródási rendellenességek előfordulási aránya 0,5-1 eset 1000 élveszületésre vetítve.

Efavirenzzel kezelt majmok magzatainál fejlődési rendellenességeket figyeltek meg (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

Kimutatták, hogy az efavirenz kiválasztódik a humán anyatejbe. Az efavirenz újszülött gyermekekre/csecsemőre gyakorolt hatásának megítéléséhez elégtelen mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az efavirenz alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni. Javasolt, hogy a HIV-fertőzött nők a HIV átvitelének megakadályozása érdekében semmilyen körülmények között se szoptassák csecsemőiket.

Termékenység

Az efavirenz hím és nőtény patkányok termékenységére gyakorolt hatását csak olyan dózisoknál vizsgálták, melyeknél az elért szisztémás gyógyszer-expozíciós szintek megegyeztek vagy alatta maradtak az efavirenz javasolt adagját szedő embereknél elért szisztémás gyógyszer-expozíciós szinteknek. Ezekben a vizsgálatokban az efavirenz (legfeljebb naponta kétszer 100 mg/kg adagig) nem károsította a hím vagy nőtény patkányok párzását vagy termékenységét és nem volt befolyással a kezelt hím patkányok spermájára vagy ivadékaira sem (legfeljebb naponta kétszer 200 mg adagig). Az efavirenzt kapó nőtény patkányok ivadékainak reprodukciós képességei sem károsodtak.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az efavirenz szédülést okozhat, ronthatja az összpontosítási képességet, és/vagy aluszékonyságot eredményezhet. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ha e tüneteket észlelik, kerülniük kell a potenciálisan veszélyes tevékenységeket (például a gépjárművezetést vagy a gépek kezelését).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

Az efavirenzt már több mint 9000 betegen tanulmányozták. Egy olyan, 1008 beteget tartalmazó alcsoportban, akik kontrollos klinikai vizsgálatokban naponta 600 mg efavirenzt kaptak proteázgátlókkal és/vagy NRTI-kkel kombináltan, a kezeléssel összefüggésben leggyakrabban észlelt, a betegek legalább 5% -ában jelentkező és legalább mérsékelt súlyossági fokot elérő mellékhatások a következők voltak: bőrkiütés (11,6%), szédülés (8,5%), hányinger (8,0%), fejfájás (5,7%) és fáradékonyság (5,5%). Az efavirenzzel kapcsolatban megfigyelhető legjelentősebb mellékhatások a bőrkiütés és az idegrendszeri tünetek. Az idegrendszeri tünetek rendszerint nem sokkal a terápia megkezdése után jelentkeznek, és általában 2-4 hét után megszűnnek. Az efavirenzzel kezelt betegeknél súlyos bőrreakciókat (Stevens–Johnson szindróma és erythema multiforme), pszichiátriai mellékhatásokat, beleértve a súlyos depressziót is, befejezett öngyilkosságot és pszichóziszerű viselkedést, valamint görcsrohamokat jelentettek. Az efavirenz étellel történő bevétele fokozhatja az efavirenz-expozíciót (lásd 5.2 pont) és a mellékhatások megnövekedett előfordulási gyakoriságához vezethet (lásd 4.4 pont).

Az efavirenzt tartalmazó kezelési sémák hosszú távú biztonságossági profilját egy kontrollált vizsgálatban (006) értékelték, melyben a betegek az alábbi gyógyszereket kapták: efavirenz + zidovudin + lamivudin (n = 412, medián időtartam: 180 hét), efavirenz + indinavir (n = 415, medián időtartam: 102 hét), vagy indinavir + zidovudin + lamivudin (n = 401, átlagos időtartam: 76 hét). A vizsgálat során az efavirenz hosszú távú alkalmazása nem társult semmiféle biztonságossági problémával.

A mellékhatások táblázatba foglalása

A kombinációs kezelésben (n = 1008) ajánlott dózisban alkalmazott efavirenzzel végzett klinikai vizsgálatokban jelentett középsúlyos vagy még súlyosabb mellékhatások, amelyeket a résztvevő vizsgálóorvosok a terápiával legalább is lehetségesen összefüggőnek ítélték, az alábbiakban kerülnek felsorolásra. A dőlt betűvel írt mellékhatásokat az efavirenzt tartalmazó, retrovírus elleni kezelési sémák során, a forgalomba hozatalt követően tapasztalták. A gyakoriságot az alábbi megállapodás szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); vagy nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	hyperszenzitivitás
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
gyakori	hypertriglyceridaemia*
nem gyakori	hypercholesterinaemia*
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	
gyakori	szokatlan álmok, szorongás, depresszió, insomnia*
nem gyakori	érzelmi labilitás, agresszió, tudatzavar, euphorikus állapot, hallucinációk, mánia, paranoia, <i>pszichózis</i> [†] , öngyilkossági kísérlet, öngyilkossági gondolatok*
ritka	<i>téveszme</i> [†] , <i>neurosis</i> [†] , <i>befejezett öngyilkosság</i> ^{†,*}
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
gyakori	<i>cerebelláris eredetű koordinációs- és egyensúlyzavarok</i> [†] , figyelemzavar (3,6%), szédülés (8,5%), fejfájás (5,7%), aluszékonyság (2,0%)*
nem gyakori	nyugtalanág, amnézia, ataxia, koordinációs zavarok, convulsiók, gondolkodási zavarok*, <i>tremor</i> [†]

<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>	
nem gyakori	homályos látás
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>	
nem gyakori	tinnitus [†] , vertigo
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	kipirulás [†]
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
gyakori	hasi fájdalom, hasmenés, hányinger, hányás
nem gyakori	pancreatitis
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
gyakori	aszpartát-aminotranszferáz (AST) emelkedett*, alanin-aminotranszferáz (ALT) emelkedett*, gamma-glutamiltranszferáz (GGT) emelkedett*
nem gyakori	acut hepatitis
ritka	májelégtelenség ^{†,*}
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
nagyon gyakori	kiütés (11,6%)*
gyakori	pruritus
nem gyakori	erythema multiforme, Stevens–Johnson szindróma*
ritka	fotoallergiás dermatitis [†]
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	gynaecomastia
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
gyakori	fáradtság

*,[†],[‡] Részletesebben lásd a c. A kiemelt mellékhatások leírása című részt.

A kiemelt mellékhatások leírása

A forgalomba hozatalt követő mellékhatás-figyelésből származó információk

[†] Ezeket a mellékhatásokat a forgalomba hozatalt követő mellékhatás-figyelés során tapasztalták; a mellékhatások gyakoriságát ugyanakkor a 16 klinikai vizsgálat (n=3969) adatai alapján határozták meg.

[‡] Ezeket a mellékhatásokat a forgalomba hozatalt követő mellékhatás-figyelés során tapasztalták, de a 16 klinikai vizsgálat során nem jelentették gyógyszerrel összefüggő mellékhatásként az efavirenzzel kezelt betegeknél. A „ritka” gyakorisági kategóriát az Alkalmazási előírással vonatkozó Útmutató alapján (2. változat, 2009.szeptember) határozták meg a 0 eseményhez tartozó 95%-os konfidencia-intervallum becsült felső korlátja alapján, az ezekben a klinikai vizsgálatokban efavirenzzel kezelt egyének számát (n=3969) tekintve.

Bőrkiütés

Klinikai vizsgálatok során a 600 mg efavirenzzel kezelt beteg 26%-ánál jelentkezett bőrkiütés, míg a kontrollcsoportban kezelt betegeknél ez az arány 17% volt. A bőrkiütést az efavirenzzel kezelt betegek 18%-ánál tekintették a kezeléssel összefüggőnek. Az efavirenzzel kezelt betegek kevesebb, mint 1%-ánál jelentkezett súlyos bőrkiütés, és 1,7%-ának kellett bőrkiütés miatt abbahagynia a terápiát. Az erythema multiforme vagy a Stevens–Johnson szindróma előfordulási gyakorisága körülbelül 0,1%-os volt.

A kiütés rendszerint enyhe-, közepesúlyos maculopapulósus bőrkiütés, amely az efavirenz-kezelés megkezdését követő első két héten belül jelentkezik. A legtöbb betegnél a kiütés az efavirenz-terápia folytatása esetén egy hónapon belül megszűnik. Az efavirenz adása újrakezeshető azoknál a betegeknél, akik a terápiát kiütés jelentkezése miatt megszakították. Az efavirenz alkalmazásának újrakezdekésekor megfelelő antihisztaminok és/vagy kortikoszteroidok adása javasolt.

Az efavirenzzel szerzett tapasztalat korlátozott az olyan betegeknél, akik megszakították az NNRTI osztályba tartozó, más retrovírus-elleni készítmények szedését. A nevirapinről efavirenz terápiára

történő átállást követően a kiújuló bőrkiütések jelentett aránya – melyet főként a szakirodalomban publikált retrospektív kohorsz adatok támasztanak alá - 13-18% volt, mely hasonlít a klinikai vizsgálatokban efavirenzzel kezelt betegeknek megfigyelt arányhoz. (Lásd 4.4 pont).

Pszichiátriai tünetek

Efavirenzzel kezelt betegek esetében súlyos pszichiátriai jellegű mellékhatásokról számoltak be. A kontroll vizsgálatokban a specifikus súlyos pszichiátriai események előfordulási gyakoriságai a következők voltak:

	Efavirenz kezelési séma (n=1008)	Kontroll kezelési séma (n=635)
- súlyos depresszió	1,6%	0,6%
- öngyilkossági gondolatok	0,6%	0,3%
- nem halálos kimenetelű öngyilkossági kísérletek	0,4%	0%
- agresszív viselkedés	0,4%	0,3%
- paranoid reakciók	0,4%	0,3%
- mániás reakciók	0,1%	0%

Fokozott ezeknek a súlyos pszichiátriai mellékhatásoknak a kockázata azoknál a betegeknek, akiknek kórelőzményében pszichiátriai kórképek szerepelnek, ezeknél a betegeknek az előfordulási gyakoriság 0,3%-tól (mániás reakciók) 2,0%-ig (súlyos depresszió és öngyilkossági gondolatok) terjed. A forgalomba hozatalt követően befejezett öngyilkosságot, téveszméket és pszichózisszerű viselkedést is jelentettek.

Idegrendszeri tünetek

Kontroll klinikai vizsgálatokban gyakran, de nem kizárólagosan az alábbi mellékhatásokat észlelték: szédülés, álmatlanság, aluszékonyság, koncentrációs zavar, szokatlan álmok. A betegek 19%-a észlelt mérsékelt - súlyos fokú idegrendszeri tüneteket (ebből súlyos tünet: 2%), míg a kontroll készítményeket kapó betegeknek ez az arány 9% volt (ebből súlyos tünet: 1%). Klinikai vizsgálatokban az efavirenzzel kezelt betegek 2%-a hagyta abba a terápiát ilyen tünetek jelentkezése miatt.

Az idegrendszeri tünetek rendszerint a terápia első 1-2 napjában kezdődnek, és az első 2-4 hét után általában megszűnnek. Egy fertőzésmentes önkéntesek bevonásával végzett vizsgálat során egy jellegzetes idegrendszeri tünet átlagosan a dózis után 1 órával jelentkezett, és a fennállás medián időtartama 3 óra volt. Az idegrendszeri tünetek gyakrabban léphetnek fel, ha az efavirenzt étkezéssel együtt veszik be, ami feltételezhetően az efavirenz megnövekedett plazmaszintjének tulajdonítható (lásd 5.2 pont). Úgy tűnik, hogy a gyógyszer lefekvés előtt történő bevétele javítja ezeknek a tüneteknek a tolerálhatóságát, és az javasolható a terápia első heteiben, valamint az olyan betegeknek, akik továbbra is tapasztalnak ilyen tüneteket (lásd 4.2 pont). A dózis csökkentése vagy a napi adag több részletre osztása nem járt kimutatható előnnyel.

A hosszútávú adatok elemzése azt mutatta, hogy a 24-hetes kezelést követően az újonnan fellépő idegrendszeri tünetek incidenciája az efavirenzzel kezelt betegeknek általában hasonló volt a kontroll karon megfigyelthez.

Májelégtelenség

A forgalomba hozatalt követően kapott, májelégtelenségre vonatkozó jelentések közül néhány hirtelen fellépő, fulmináns lefolyású megbetegedésről számoltak be, mely egyes esetekben transzplantációhoz vagy halálhoz vezetett, és olyan esetek is idetartoznak, ahol a betegeknek előzőleg sem májbetegség, sem egyéb azonosítható kockázati tényező nem állt fenn.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknek a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá fertőzésekkel szemben gyulladáso reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is

jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatható rendellenességek

Májenzimek: Az aszpartát-aminotranszferáznak (AST) és az alanin-aminotranszferáznak (ALT) a fiziológiás tartomány felső határának ötszörösét meghaladó szintre történő emelkedése a 600 mg efavirenzzel kezelt 1008 beteg 3%-ánál fordult elő (5-8% a 006 jelzésű vizsgálatban, hosszú távú kezelést követően). Hasonló emelkedés volt megfigyelhető a kontroll készítményekkel kezelt betegeknél is (5% a hosszú távú kezelést követően). A gamma-glutamiltranszferáznak (GGT) a fiziológiás tartomány felső határának ötszörösét meghaladó szintre történő emelkedése a 600 mg efavirenzzel kezelt összes beteg 4%-ánál és a kontroll kezelési sémákkal kezelt betegek 1,5-2%-ánál volt megfigyelhető (hosszú távú kezelést követően az efavirenzzel kezelt betegek 7%-ánál és a kontroll készítményekkel kezelt betegek 3%-ánál). A GGT-aktivitásnak az efavirenzzel kezelt betegeknél észlelt izolált növekedése enzimindukciót tükrözhet. A hosszú távú vizsgálat (006) során mindkét kezelési csoportban a betegek 1%-a kilépett a vizsgálatból máj- vagy epebetegség miatt.

Amiláz: a klinikai vizsgálat során az 1008 betegből álló alcsoportban a normál tartomány felső határértékének 1,5-szeresénél nagyobb, tünetmentes szérum amilázszint emelkedést figyeltek meg az efavirenzzel kezelt betegek 10%-ánál és a kontroll készítményekkel kezelt betegek 6%-ánál. A szérum amilázszint tünetmentes emelkedésének klinikai jelentősége nem ismert.

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Gyermekek

A gyermekek esetében előforduló mellékhatások általában a felnőttekéhez hasonlóak voltak. Gyermekek esetében gyakrabban figyeltek meg kiütéseket (efavirenzzel kezelt 182 gyermekből 59-nél (32%)), melyek több esetben öltöttek súlyos formát (a 182 gyermek közül 6-nál súlyos kiütéseket figyeltek meg (3,3%)). Gyermekekben az efavirenz-kezelés megkezdése előtt fontolóra lehet venni a megfelelő antihisztaminokkal történő megelőző kezelést.

Egyéb különleges betegcsoportok

Májenzimek a hepatitis B-vel vagy C-vel egyidejűleg fertőzött betegeknél

A 006 jelzésű vizsgálat során kapott hosszú távú adatok alapján az efavirenzt tartalmazó kezelési sémákkal (a kezelés medián időtartama 68 hét) kezelt betegek közül 137-en, illetve a kontroll készítményekkel (medián időtartam 56 hét) kezelt betegek közül 84-en mutattak szeropozitivitást a hepatitis B (felületi antigén pozitív) és/vagy C (hepatitis C ellenanyag pozitív) szűrés során. A 006 jelzésű vizsgálatban az egyidejű fertőzésekben szenvedőknél az efavirenz-csoportba tartozó betegek 13%-ánál, illetve a kontroll-csoportba tartozók 7%-ánál figyeltek meg a normálérték felső határának ötszörösét meghaladó AST-emelkedést, valamint külön-külön, a betegek 20%-ánál, illetve 7%-ánál figyeltek meg a normálérték felső határának ötszörösét meghaladó ALT-emelkedést. Az egyidejű fertőzésekben szenvedőknél az efavirenzzel kezelt betegek 3%-ánál és a kontroll csoportba tartozó betegek 2%-ánál hagyták abba a vizsgálatot májbetegség miatt (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Egyes betegek, akik véletlenül naponta kétszer 600 mg dózisban vették be az efavirenzt, az idegrendszeri tünetek fokozott jelentkezéséről számoltak be. Egy beteg önkéntelen izomösszehúzódásokat tapasztalt.

Az efavirenz-túladagolás általános szupportív kezelést igényel, amely magában foglalja a beteg életfunkcióinak monitorozását és klinikai állapotának megfigyelését is. Az aktív szén esetleges alkalmazása elősegíti a fel nem szívódott efavirenz szervezetből való eltávolítását. Az efavirenz túladagolásának specifikus ellenszere nincs. Mivel az efavirenz erősen kötődik a fehérjékhez, nem valószínű, hogy dialízissel jelentősebb mennyiséget el lehetne távolítani a vérből.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlók.
ATC kód: J05AG03

Hatásmechanizmus

Az efavirenz a HIV-1 nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlója (NNRTI). Az efavirenz a HIV-1 reverz transzkriptáz (RT) nem-kompetitív inhibitora, és nem gátolja jelentős mértékben a HIV-2 RT-t, illetve a HIV-2 sejtes DNS-polimerázait (α , β , γ vagy δ).

Víruselleni aktivitás

A vad típusú vagy zidovudin-rezisztens laboratóriumi és klinikai izolátumok *in vitro* 90 - 95%-os gátlásához szükséges szabad efavirenz-koncentráció lymphoblastoid sejtvonalakon, a perifériás vér mononukleáris sejtjein (PBMC) és a makrophag/monocyta tenyészetekben 0,46 és 6,8 nM között változott.

Rezisztencia

Az efavirenznek az RT 48-as, 108-as, 179-es, 181-es vagy 236-os pozícióiban, illetve a proteázban aminosav-szubsztitúciókkal rendelkező vírus-variánsokkal szemben sejtenyészetben mutatott hatékonysága hasonló volt a vad típusú vírustörzsekkel szemben megfigyelt hatékonysághoz. A sejtenyészetben az efavirenzzel szembeni legnagyobb rezisztenciát eredményező egyedi szubsztitúciók a 100-as pozícióban bekövetkezett, leucinről izoleucinra történő változás (L100I, 17 - 22-szeres rezisztencia), valamint a 103-as pozícióban bekövetkezett, lizinről aszparaginra történő változás (K103N, 18 - 33-szoros rezisztencia). A fogékonyság több mint 100-szoros csökkenését figyelték meg azon HIV-variánsok esetében, amelyek az RT-n bekövetkezett más aminosav-szubsztitúciók mellett a K103N-t is mutatták.

A K103N volt a leggyakrabban észlelt RT-szubsztitúció az azokból a betegekből származó vírusizolátumok esetén, akiknél az indinavirrel vagy zidovudinnal + lamivudinnal kombinált efavirenz klinikai vizsgálatai során a vírusterhelés jelentős mértékű fokozódását tapasztalták. Ez a mutáció az efavirenzzel kezelt és virológiai hatástalanságot mutató betegek 90%-ában volt megfigyelhető. A RT 98-as, 100-as, 101-es, 108-as, 138-as, 188-as, 190-es vagy 225-ös pozícióiban bekövetkezett szubsztitúciókat szintén megfigyelték, de csekélyebb gyakorisággal, és gyakran csak a K103N-nel kombináltan. A RT aminosav-szubsztitúcióinak az efavirenz-rezisztenciával összefüggő eloszlása független volt az efavirenzzel kombináltan alkalmazott más víruselleni gyógyszerektől.

Keresztrezisztencia

Az efavirenz, a nevirapin és a delavirdin sejtenyészetben meghatározott keresztrezisztencia-profilja azt mutatta, hogy a K103N-szubsztitúció fogékonyság-csökkenést eredményez mindhárom NNRTI-vel szemben. A három megvizsgált delavirdin-rezisztens klinikai izolátum közül kettő keresztrezisztenciát mutatott az efavirenzre, és tartalmazta a K103Nszubsztitúciót. Egy harmadik izolátum, amely a RT 236-os pozíciójában hordozott szubsztitúciót, nem mutatott keresztrezisztenciát az efavirenzzel szemben.

Az efavirenz klinikai vizsgálataiba bevont és a kezelés sikertelenségét (a vírusterheltség ismételt fokozódását) mutató betegek perifériás vérenek mononukleáris sejtjeiből (PMBC) nyert vírusizolátumokat megvizsgálták az NNRTI-ekkel szembeni fogékonyság szempontjából. A korábban efavirenz-rezisztensként jellemzett tizenhárom izolátum a nevirapinra és a delavirdinre is rezisztensnek bizonyult. Ezen NNRT-rezisztens izolátumok közül ötről megállapították, hogy bennük K103N szubsztitúció, vagy egy valin-izoleucin szubsztitúció van jelen az RT 108-as pozíciójában (V108I). Az efavirenz-kezelés sikertelensége esetén nyert vírusizolátumok közül három izolátum sejtenyészetben érzékeny maradt az efavirenzre, és érzékeny volt a nevirapinra és a delavirdinre is.

Az efavirenz és a proteázgátlók közötti keresztrezisztencia lehetősége - a célnzimek különbözősége miatt - csekély. Az efavirenz és az NRTI-k közötti keresztrezisztencia lehetősége a célon található eltérő kötőhelyek és a különböző hatásmechanizmus miatt szintén csekély.

Klinikai hatásosság

Az efavirenzt nem tanulmányozták előrehaladott HIV-betegségben szenvedő (nevezetesen < 50 sejt/mm³ CD4-számmal rendelkező) betegek, illetve proteázgátló- vagy NNRTI-kezelésben részesült betegek bevonásával végzett ellenőrzött vizsgálatokban. A didanozint vagy zalcitabint tartalmazó kombinációkkal végzett ellenőrzött vizsgálatokból korlátozott mennyiségű klinikai tapasztalat áll rendelkezésre.

NRTI-ekkel és/vagy proteázgátlókkal kombinációban adott efavirenzzel végzett, körülbelül egy éves időtartamú, két kontrollos klinikai vizsgálat (006 és ACTG 364) a vírusterheltségnek a vizsgálat mennyiségi kimutathatósági határa alá történő csökkenését, valamint a CD4-lymphocyták számának növekedését mutattak a korábban retrovírus-elleni terápiában nem részesült és az NRTI-ekkel korábban már kezelt HIV-fertőzött betegeknél. A 020 jelű vizsgálat hasonló aktivitást mutatott korábban NRTI-ekkel már kezelt betegeknél egy 24 hetes időszak során. E vizsgálatokban az efavirenz adagja 600 mg volt naponta egyszer; az indinavir dózisa 8 óránként 1000 mg volt, ha azt az efavirenzzel kombináltan alkalmazták, és 8 óránként 800 mg volt az efavirenz nélküli alkalmazás esetén. A nelfinavir adagja 750 mg volt naponta háromszor. E vizsgálatok mindegyikében az NRTI-k 12 óránként adandó szokásos dózisait alkalmazták.

A 006 jelű vizsgálat, ami egy nyílt, randomizált vizsgálat volt, az efavirenz + zidovudin + lamivudin vagy az efavirenz + indinavir kezeléseket hasonlította össze az indinavir + zidovudin + lamivudin kezelésekkel 1266 olyan betegnél, akik a vizsgálat kezdete előtt nem kaptak efavirenzt, lamivudint, NNRTI- és proteázgátlókat. A kiindulási átlagos CD4-sejtszám 341 sejt/mm³, a kiinduláskor mért átlagos HIV-RNS szint 60250 kópia/ml volt. A 006 jelű vizsgálatban legalább 48 héten át részt vevő, 614 betegből álló alcsoportra vonatkozó hatékonysági eredményeket a 1. táblázat tartalmazza. A terápiás válaszadási arányok elemzése során (a vizsgálatok be nem fejezését sikertelen kezelésnek vették (NC = F), azokat a betegeket, akik bármely okból korábban hagyták abba a vizsgálatot, vagy akiknél hiányzott egy HIV-RNS mérési eredmény, melyet a vizsgálati módszer mennyiségi kimutatási határa feletti mérési eredmény előzött meg vagy követett, olyan betegeknél tekintették, akiknek a hiányzó vizsgálati időpontokban 50 feletti vagy 400 kópia/ml feletti HIV-RNS értékeik voltak.

2. táblázat: A 006 jelzésű vizsgálatban kapott hatékonysági eredmények

Kezelési sémák ^d	n	A kezelésre reagálók aránya (NC = F ^a) A plazma HIV-RNS tartalma		A kiindulási CD4-sejtszámhoz viszonyított átlagos változás sejt/mm ³ (S.E.M. ^c)
		< 400 kópia/ml (95% C.I. ^b)	<50 kópia/ml (95% C.I. ^b)	
		48 hét	48 hét	
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12,3)

^a NC = F, a vizsgálatot be nem fejezők = sikertelen kezelés

^b C.I., konfidencia-intervallum

^c S.E.M., középérték szórása.

^d EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir.

A 006 jelzésű vizsgálat (melynek folyamán 160 beteg kapott EFV +IDV-kezelést, 196 beteg EFV + ZDV + 3TC-kezelést és 127 beteg IDV + ZDV + 3TC-kezelést) 168 hetes adatai a válasz tartósságára utalnak a 400 kópia/ml alatti HIV-RNS-értékkel és az 50 kópia/ml alatti HIV-RNS-értékkel rendelkező betegek arányában kifejezve, illetve a kiindulási CD4-sejtszámhoz képest mért átlagos változás mértékében kifejezve.

Az ACTG 364 és a 020 jelzésű vizsgálatokban kapott hatékonysági eredményeket a 2. táblázat tartalmazza. Az ACTG 364 jelzésű vizsgálatba 196 beteget vontak be, akik NRTI-kezelést kaptak, viszont nem kaptak proteázgátlókat vagy NNRTI-ket. A 020 jelzésű vizsgálatba 327 beteget vontak be, akik NRTI-kezelést kaptak, viszont nem kaptak proteázgátlókat vagy NNRTI-ket. Az orvosok a vizsgálat kezdetekor megváltoztathatták az NRTI kezelési sémát. A terápiás válaszok aránya azoknál volt a legmagasabb, akiknél NRTI-ket váltottak.

3. táblázat: Az ACTG 364 és a 020 jelzésű vizsgálatokban kapott hatékonysági eredmények

A vizsgálat száma/ kezelési sémák ^b	n	A kezelésre reagálók aránya (NC = F ^a) A plazma HIV-RNS tartalma				A kiindulási CD4-sejtszámhoz viszonyított átlagos változás	
		%	(95%-os C.I. ^c)	%	(95%-os C.I. ^c)	sejt/mm ³	(S.E.M. ^d)
ACTG 364 jelzésű vizsgálat 48 hét		< 500 kópia/ml		< 50 kópia/ml			
EFV + NFV + NRTI-k	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTI-k	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTI-k	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
020 jelzésű vizsgálat 24 hét		< 400 kópia/ml		< 50 kópia/ml			
EFV + IDV + NRTI-k	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTI-k	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^a NC = F, a vizsgálatot be nem fejezők = sikertelen kezelés.

^b EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleozid reverz transzkriptáz gátló; NFV, nelfinavir.

^c C.I., konfidencia-intervallum.

^d S.E.M., középérték szórása.

---, nem végezték el

Gyermekek

Az AI266922-es jelzésű, nyílt vizsgálat a didanozinnal és emtricitabinnal kombinált efavirenz farmakokinetikáját, biztonságosságát, tolerálhatóságát és antivirális aktivitását vizsgálta az antiretrovirális szerrel még nem kezelt, illetve az ilyen szerekekkel már kezelt gyermekgyógyászati betegek körében. Harminchét 3 hónapos-6 éves beteget kezeltek efavirennel (a medián életkor 0,7 év volt). A kiindulás pillanatában a plazma HIV-1 RNS tartalmának medián értéke 5,88 log₁₀ kópia/ml, a CD4+ sejtszám medián értéke 1144 sejt/mm³, illetve a medián CD4+ százalékos arány 25% volt. A vizsgálati kezelés medián időtartama 132 hét volt; a betegek 27%-a szakította meg a kezelést a 48. hét előtt. ITT elemzést alkalmazva, a 48. héten a 48. héten a kiinduláshoz képest 215 sejt/mm³, a CD4+ százalékarány növekedésének medián értéke pedig 6% volt.

A PACTG 1021-es, nyílt vizsgálat a didanozinnal és emtricitabinnal kombinált efavirenz farmakokinetikáját, biztonságosságát, tolerálhatóságát és antivirális aktivitását vizsgálta az antiretrovirális szerrel még nem kezelt gyermekgyógyászati betegek körében. Negyvenhárom 3 hónapos-21 éves beteget kezeltek efavirennel (a medián életkor 9,6 év volt). A kiindulás pillanatában a plazma HIV-1 RNS tartalmának medián értéke 4,8 log₁₀ kópia/ml, a CD4+ sejtszám medián értéke 367 sejt/mm³, illetve a medián CD4+ százalékos arány 18% volt. A vizsgálati kezelés medián időtartama 181 hét volt; a betegek 16%-a szakította meg a kezelést a 48. hét előtt. ITT elemzést alkalmazva, a 48. héten <400 kópia/ml, illetve <50 kópia/ml HIV RNS értékeket felmutató betegek összesített aránya 77% (33/43), illetve 70% (30/43) volt. A CD4+ szám növekedésének medián értéke a 48. kezelési héten a kiinduláshoz képest 238 sejt/mm³, a CD4+ százalékarány növekedésének medián értéke pedig 13% volt.

A PACTG 382-es, nyílt vizsgálat a nelfinavirrel és egy NRTI-vel kombinált efavirenz farmakokinetikáját, biztonságosságát, tolerálhatóságát és antivirális aktivitását vizsgálta az antiretrovirális szerrel még nem kezelt, illetve NRTI-vel már kezelt gyermekgyógyászati betegek körében. Százkét 3 hónapos-16 éves beteget kezeltek efavirennel (a medián életkor 5,7 év volt). A kiindulás pillanatában a plazma HIV-1 RNS tartalmának medián értéke 4,57 log₁₀ kópia/ml, a CD4+ sejtszám medián értéke 755 sejt/mm³, illetve a medián CD4+ százalékos arány 30% volt. A vizsgálati kezelés medián időtartama 118 hét volt; a betegek 25%-a szakította meg a kezelést a 48. hét előtt. ITT elemzést alkalmazva, a 48. héten <400 kópia/ml, illetve <50 kópia/ml HIV RNS értékeket felmutató betegek összesített aránya 57% (58/102), illetve 43% (44/102) volt. A CD4+ szám növekedésének medián értéke a 48. kezelési héten a kiinduláshoz képest 128 sejt/mm³, a CD4+ százalékarány növekedésének medián értéke pedig 5%-os volt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az efavirenz plazmaszintjei a fertőzésmentes önkénteseknek szájon át adott egyetlen, 100 mg-tól 1600 mg-ig terjedő dózis beadása után 5 órával érték el a csúcskoncentrációt (1,6 - 9,1 µM). A C_{max} és az AUC-értékek az 1600 mg-os adagig dózisfüggő módon nőttek. E növekedés nem volt lineáris, ami azt jelezte, hogy magasabb dózisok esetén csökken a felszívódás. A plazmabeli csúcskoncentrációk eléréséhez szükséges idő (3 – 5 óra) a többszöri beadást követően nem változott, és a plazmakoncentrációk állandó szintje 6 – 7 nap alatt alakult ki.

HIV-fertőzött betegeknél egyensúlyi (állandósult) állapotban az átlagos C_{max}, az átlagos C_{min} és az átlagos AUC a 200 mg-os, 400 mg-os és 600 mg-os napi dózissal lineáris volt. A naponta egyszer 600 mg efavirennel kezelt 35 betegnél egyensúlyi állapotban az átlagos C_{max} 12,9 ± 3,7 µM (29%) [átlag ± S.D. (% C.V.)], a C_{min} 5,6 ± 3,2 µM (57%), az AUC pedig 184 ± 73 µM·h (40%) volt.

A táplálék hatása

Nem fertőzött önkéntesekben egyszeri 600 mg-os dózisu efavirenz AUC és C_{min} zsírban gazdag táplálékkal együtt történő bevételekor 28%-kal (90% CI:22-33%) ill. 79%-kal (90% CI:58-102%) nőtt az éhgyomri értékeihez képest (lásd 4.4 pont).

Megoszlás

Az efavirenz erősen (mintegy 99,5 - 99,75%-ban) kötődik az emberi vérplazma fehérjéihez, elsősorban az albuminhoz. A legalább egy hónapon át naponta egyszer 200 - 600 mg efavirenzt kapó HIV-1 fertőzött betegeknél (n = 9) a cerebrospinalis folyadékban mérhető koncentrációk a megfelelő plazmakoncentrációk 0,26 - 1,19%-a között változtak (átlag: 0,69%). Ez az arány mintegy háromszor nagyobb, mint az efavirenz fehérjéhez nem kötött (szabad) frakciójának plazmakoncentrációja.

Biotranszformáció

Embereken folytatott vizsgálatok, valamint az emberi máj-mikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az efavirenzt elsősorban a citokróm P450 rendszer metabolizálja hidroxilezett metabolitokká, majd később ezek a hidroxilezett metabolitok glükuronidokká alakulnak. E metabolitok jórészt hatástalanok a HIV-1 vírussal szemben. Az *in vitro* vizsgálatok eredményei szerint a CYP3A4 és a CYP2B6 az efavirenz metabolizmusáért felelős legfontosabb izoenzim, és hogy az efavirenz gátolja a 2C9, 2C19 és 3A4 P450 izoenzimeket. *In vitro* vizsgálatokban az efavirenz nem gátolta a CYP2E1-et, míg a CYP2D6-ot és a CYP1A2-t csak a klinikai körülmények között elérhető szinteknél jóval magasabb koncentrációkban gátolta.

Az efavirenz plazma-expozíció nagyobb mértékű lehet azokban a betegeknél, akik a CYP2B6 izoenzim homozigóta G516T genetikai variánsát hordozzák. Ezen összefüggés klinikai hatásai ismeretlenek, mindazonáltal az efavirenzzel kapcsolatos mellékhatások gyakoriságának és súlyosságának lehetséges növekedése nem zárható ki.

Az efavirenzről kimutatták, hogy indukálja a CYP3A4-et valamint a CYP2B6-ot, és ezáltal megindítja saját metabolizmusát, mely néhány betegnél klinikailag releváns lehet. Fertőzésmentes önkéntesekben a 10 napon át naponta több dózisban adott 200 – 400 mg efavirenz az előre jelzettnél (22 – 42%-kal) kisebb mértékű felhalmozódást és rövidebb terminális felezési időt mutatott az egyszeri dózis alkalmazásával összehasonlítva (lásd alább). Az efavirenzről azt is kimutatták, hogy az UGT1A1 induktora. A raltegravir- (egy UGT1A1-szubsztrát) expozíció csökken efavirenz jelenlétében (lásd 4.5 pont, 1. táblázat).

Noha az *in vitro* adatok azt sugallják, hogy az efavirenz gátolja a CYP2C9-et és a CYP2C19-et, efavirenzzel történt *in vivo* együttes alkalmazás során ezen enzimek szubsztrátjaival mind emelkedett, mind csökkent expozíciót mutató, egymásnak ellentmondó jelentések születtek. Az együttes alkalmazás végső hatása nem egyértelmű.

Kiürülés

Az efavirenz viszonylag hosszú terminális felezési idővel rendelkezik: ez az idő egy dózis után legalább 52 óra, több dózis után 40 - 55 óra. A radioaktív izotóppal jelölt efavirenz-adag mintegy 14 - 34%-a volt a vizeletből, és a dózis kevesebb mint 1%-a ürült a vizelettel változatlan efavirenz formájában.

Májkárosodás

Egy egyetlen dózissal végzett vizsgálatban az efavirenz felezési ideje megkétszereződött a súlyos májműködési zavarban (Child Pugh C stádium) szenvedő egyetlen vizsgált betegnél, ami a sokkal nagyobb mértékű akkumuláció lehetőségére utal. Egy többszöri adagolással végzett vizsgálatban az enyhe májkárosodásban szenvedő betegek esetében (Child Pugh A stádium) az efavirenz farmakokinetikája a kontroll-csoporthoz viszonyítva nem mutatott jelentős eltérést. Nem állt rendelkezésre elegendő adat annak meghatározására, hogy a közép súlyos vagy súlyos májkárosodás (Child-Pugh B vagy C stádium) hatással van-e az efavirenz farmakokinetikájára.

Nem, rassz, idős kor

Noha korlátozott számú adat arra utal, hogy nők, valamint az ázsiai és a csendes-óceáni szigetvilágban élő betegek esetében nagyobb mértékű lehet az efavirenz-expozíció, nem tűnik úgy, hogy e betegek kevésbé tolerálnák az efavirenzt. Idős betegeknél még nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat.

Gyermekek

A 600 mg efavirenzzel egyenértékű (a testtömeg alapján kalkulált testmérettel számított) dózist kapott 49 gyermekkorú beteg esetében a dinamikus egyensúlyi állapotú C_{max} 14,1 μ M, a dinamikus egyensúlyi állapotú C_{min} 5,6 μ M, az AUC pedig 216 μ M.h volt. Az efavirenz farmakokinetikája a gyermekkorú betegeknél a felnőtteknél megfigyelthez hasonló volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos genotoxicitási vizsgálatokban az efavirenz nem mutatott mutagén vagy clastogen hatást.

Az efavirenz patkányokban magzatfelszívódást váltott ki. Az emberekben megfigyelthez hasonló efavirenz-plazmakoncentrációkat eredményező dózissal kezelt *Cynomolgus* majmokban 20 magzat/újszülött közül 3-ban fejlődési rendellenességeket figyeltek meg. Egy magzatnál agyhiány, egyoldali szemhiány és a nyelv másodlagos megnagyobbodása, egy másik magzatnál kisszeműség (microphthalmia), egy harmadik magzatnál pedig szájpadahasadék (farkastorok) volt megfigyelhető. Az efavirenzzel kezelt patkányok és nyulak magzataiban nem lehetett fejlődési rendellenességeket megfigyelni.

Epeút-hyperplasia volt kimutatható olyan *Cynomolgus* majmokban, melyek az efavirenzt 1 éven keresztül vagy tovább kapták olyan dózisban, amely mintegy kétszer akkora átlagos AUC-értékeket eredményezett, mint a javasolt dózissal kezelt emberekben megfigyelhető értékek. Az epeút-hyperplasia az adagolás abbahagyását követően visszafejlődött. Patkányokban epeút-fibrosist is megfigyeltek. Néhány majomnál átmeneti görcsöket figyeltek meg az efavirenz egy éven keresztül vagy annál tovább olyan adagban történő adása során, mely 4 - 13-szor akkora AUC-értéket eredményezett, mint a javasolt dózisban kezelt emberekben megfigyelt érték (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Karcinogenitási vizsgálatok során nőstény egerekben a máj- és tüdődaganatok incidenciájának emelkedését észlelték, ez hím egerek esetében nem volt megfigyelhető. A tumorképződés mechanizmusa és annak potenciális humán vonatkozásai nem ismeretesek.

Hím egerekben, valamint hím vagy nőstény patkányokban efavirenz adása során nem tapasztalták semmilyen tumor előfordulási gyakoriságának emelkedését. Bár a karcinogenitási potenciál emberek esetében nem ismert, a fenti adatok alapján az efavirenz klinikai haszna felülmúlja az esetlegesen fennálló karcinogenitási kockázatot.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz
Hidroxipropilcellulóz
Nátrium-laurilszulfát
A-típusú karboximetil-keményítő-nátrium
Poloxamer 407
Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Hipromellóz 6cP (HPMC 2910)

Laktóz-monohidrát

Titán-dioxid

Makrogol/PEG 3350

Triacetin 3

Sárga vas-oxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése és speciális eszköz(ök) a használathoz, alkalmazáshoz vagy az implantációhoz

30 vagy 90 filmtabletta fehér átlátszatlan PVC/PVdC-alumínium vagy alumínium-alumínium buboréksomagolásban, dobozban.

30 x 1 filmtabletta fehér átlátszatlan PVC/PVdC-alumínium vagy alumínium-alumínium adagonként perforált buboréksomagolásban, dobozban.

90 x 1 filmtabletta fehér átlátszatlan PVC/PVdC-alumínium adagonként perforált buboréksomagolásban, dobozban.

90 filmtablettát tartalmazó többszörös kiszerelési egység (gyűjtőcsomagolás) (3 x 30 x 1 filmtabletta) fehér átlátszatlan PVC/PVdC-alumínium vagy alumínium-alumínium adagonként perforált buboréksomagolásban.

90 filmtablettát tartalmazó többszörös kiszerelési egység (doboz) (3 x 30 x 1 filmtabletta) fehér átlátszatlan PVC/PVdC-alumínium vagy alumínium-alumínium adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/742/001-011

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. január 9.

A forgalomba hozatali engedély legutolsó megújításának dátuma: 2016. szeptember 9.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ – <30><30 x 1><90><90 x 1> EFAVIRENZ TEVA 600 mg FILMTABLETTÁT
TARTALMAZÓ BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efavirenz Teva 600 mg filmtabletta
efavirenz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg efavirenz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta
30 x 1 filmtabletta
90 x 1 filmtabletta
90 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/742/001 (30 x 1 – PVC/PVDC/alu buborécsomagolás)
EU/1/11/742/002 (30 – PVC/PVDC/alu buborécsomagolás)
EU/1/11/742/003 (90 – PVC/PVDC/alu buborécsomagolás)
EU/1/11/742/006 (30 x 1 – alu/alu buborécsomagolás)
EU/1/11/742/007 (30 – alu/alu buborécsomagolás)
EU/1/11/742/008 (90 – alu/alu buborécsomagolás)
EU/1/11/742/011 (90 x 1 – PVC/PVDC/alu buborécsomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gyártási szám

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Efavirenz Teva 600 mg filmtabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 90 (3 x 30 x 1) FILMTABLETTÁT TARTALMAZÓ TÖBBSZÖRÖS KISZERELÉSI EGYSÉG KÜLSŐ GYŰJTŐCSOMAGOLÁSÁNAK CÍMKÉJE – BLUE BOX-OT TARTALMAZVA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efavirenz Teva 600 mg filmtabletta
efavirenz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg efavirenz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A tabletta laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Többszörös kiszerezési egység: 90 (3 x 3 x 1) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/742/004 (többszörös kiszerelési egység gyűjtőcsomagolás – buborékcsomagolás PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/009 (többszörös kiszerelési egység gyűjtőcsomagolás – buborékcsomagolás alu/alu)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gyártási szám

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Efavirenz Teva 600 mg filmtabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 90 (3 x 3 x 1) FILMTABLETTÁT TARTALMAZÓ TÖBBSZÖRÖS KISZERELÉSI EGYSÉG DOBOZA – A BLUE BOX-OT TARTALMAZVA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efavirenz Teva 600 mg filmtabletta
efavirenz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg efavirenz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A tabletta laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Többszörös kiszerezési egység: 90 (3 x 30 x 1) filmtabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/742/005 (többszörös kiszerezési egység doboz – buboréksomagolás PVC/PVDC/alu)
EU/1/11/742/010 (többszörös kiszerezési egység doboz – buboréksomagolás alu/alu)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gyártási szám

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Efavirenz Teva 600 mg filmtabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ DOBOZON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 90 (3 x 3 x 1) FILMTABLETTÁT TARTALMAZÓ TÖBBSZÖRÖS KISZERELÉSI EGYSÉG RÉSZE – A BLUE BOX NÉLKÜL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efavirenz Teva 600 mg filmtabletta
efavirenz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg efavirenz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A tabletta laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 x 1 filmtabletta. A többszörös csomagolási egység egyes részei külön nem forgalmazhatók.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gyártási szám

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Efavirenz Teva 600 mg filmtabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS CÍMKÉJE – EFAVIRENZ TEVA 600 MG FILMTABLETTA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Efavirenz Teva 600 mg filmtabletta
efavirenz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Efavirenz Teva 600 mg filmtabletta

Efavirenz

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Efavirenz Teva és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Efavirenz Teva szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Efavirenz Teva-t
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Efavirenz Teva-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Efavirenz Teva és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Efavirenz Teva, melynek hatóanyaga az efavirenz, a nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlóknak (NNRTI-knek) nevezett retrovírus elleni gyógyszerek csoportjába tartozik. Ez egy olyan **retrovírus elleni gyógyszer, amely** a vérben levő vírus mennyiségének csökkentésével **küzd a humán immundeficiencia vírus (HIV) fertőzés ellen.** Felnőttek, serdülők, valamint 3 éves és idősebb gyermekek használják.

Kezelőorvosa azért írta fel Önnek az Efavirenz Teva-t, mert Ön HIV-fertőzésben szenved. A más retrovírus elleni gyógyszerekkel együtt szedett Efavirenz Teva csökkenti a vérben lévő vírus mennyiségét. A gyógyszer megerősíti az Ön immunrendszerét és csökkenti a HIV-fertőzéssel összefüggő megbetegedések kifejlődésének kockázatát.

2. Tudnivalók az Efavirenz Teva szedése előtt

Ne szedje az Efavirenz Teva-t

- ha **allergiás** az efavirenzre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Tanácsért forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- **ha súlyos májbetegsége van**
- **ha jelenleg az alább felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi:**
 - **asztemizol vagy terfenadin** (allergia tüneteinek kezelésére használatos)
 - **bepriidil** (szívbetegség kezelésére használatos)
 - **ciszaprid** (gyomorégés kezelésére használatos)
 - **ergot alkaloidák** (pl. ergotamin, dihidro-ergotamin, ergonovin, és metil-ergonovin) (migrén és cluster fejfájás kezelésére használatos)
 - **midazolám vagy triazolám** (altatók)
 - **pimozid** (bizonyos mentális állapotok kezelésére)
 - **lyukaslevelű orbáncfű** (*Hypericum perforatum*) (depresszió és szorongás kezelésére használt gyógynövény)

Ha ezek közül a gyógyszerek közül Ön bármelyiket szedi, azonnal közölje ezt kezelőorvosával. Ezen gyógyszerek Efavirenz Teva-val együtt történő bevétele súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások kialakulásához vezethet, vagy csökkentheti az Efavirenz Teva hatását.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Efavirenz Teva szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

- **Az Efavirenz Teva-t a HIV-vírus ellen ható egyéb gyógyszerekkel együtt kell szedni.** Ha azért kezdi meg az Efavirenz Teva szedését, mert a jelenlegi kezelése nem akadályozta meg a vírus szaporodását, egyidőben meg kell kezdenie egy másik, korábban nem alkalmazott gyógyszer szedését is.
- **Ön továbbra is átadhatja a HIV-fertőzést,** mialatt ezt a gyógyszert szedi, habár hatásos retrovírus-ellenes kezelés ennek kockázatát csökkenti. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen óvintézkedések szükségesek mások megfertőzésének elkerülése érdekében. Ez a gyógyszer nem gyógyítja ki Önt a HIV-fertőzésből, és Önnél továbbra is kialakulhatnak a HIV okozta megbetegedéssel összefüggő fertőzések vagy más betegségek.
- Az Efavirenz Teva szedése alatt rendszeres orvosi felügyelet alatt kell állnia.

- **Közölje kezelőorvosával:**
 - **ha kórtörténetében mentális betegség szerepel,** beleértve a depressziót, a kábítószer-, vagy alkoholfüggőséget. Azonnal jelezze kezelőorvosának, amennyiben lehangoltnak érzi magát, öngyilkossági, vagy különös gondolatai vannak (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*)
 - **ha kórtörténetében konvulzió (görcsök vagy rohamok) szerepel,** vagy ha Önt görcsgátló szerekkel, például karbamazepinnel, fenobarbitállal vagy fenitoinnal kezelik. Ha Ön ezen gyógyszerek bármelyikét szedi, kezelőorvosa ellenőrizheti a görcsgátló szerek szintjét az Ön vérében, hogy megbizonyosodjon róla: azok az Efavirenz Teva szedése alatt nem változtak meg. Orvosa másik görcsgátló szert írhat fel Önnek.
 - **ha kórtörténetében májbetegség szerepel, beleértve az aktív krónikus hepatitis-t.** Krónikus hepatitis B vagy C fertőzésben szenvedő, illetve kombinált retrovírus elleni kezelésben részesülő betegek nagyobb eséllyel vannak kitéve a súlyos és potenciálisan életveszélyes májproblémáknak. Kezelőorvosa vérvizsgálatokat végezhet, hogy ellenőrizze az Ön májműködését vagy egy másik gyógyszerre állíthatja át Önt. **Ha súlyos májbetegége van, ne szedje az Efavirenz Teva-t** (lásd 2. pont, „Ne szedje az Efavirenz Teva-t” c. rész).

- **Az Efavirenz Teva szedésének megkezdését követően a következőkre figyeljen:**
 - **szédülés jelei, alvásproblémák, álmoság, koncentrációs nehézségek, rendellenes álmok.** Ezek a mellékhatások a kezelés első két napjában jelentkeznek, és általában az első 2-4 hét után elmúlnak.
 - **bőrkiütés bármilyen jele.** Ha kiütés bármely jelét látja hólyagosodással és lázzal, hagyja abba az Efavirenz Teva szedését és azonnal forduljon kezelőorvosához. Amennyiben egy másik típusú NNRTI szedésének ideje alatt Önnek kiütései voltak, az Efavirenz Teva szedésének idején fokozott a kiütések fellépésének kockázata.
 - **bármilyen gyulladásra vagy fertőzésre utaló jel.** Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunist fertőzés szerepel, röviddel a HIV elleni kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladós jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, amely így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát. Az opportunist fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre

utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

csontproblémák. Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezői közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magas testtömeg-index. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze kezelőorvosának.

Gyermekek és serdülők

Az Efavirenz Teva nem javasolt 3 évesnél fiatalabb vagy 40 kg-nál kisebb testsúlyú gyermekeknek.

Egyéb gyógyszerek és az Efavirenz Teva

Bizonyos gyógyszerekkel tilos az Efavirenz Teva-t együtt szedni. Ezekről egy listát a 2. pont „Ne szedje az Efavirenz Teva-t” című része alatt talál. A listán néhány általános gyógyszer és egy gyógynövény (lyukaslevelű orbáncfű) is szerepel, amelyek komoly interakciókat okozhatnak.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az Efavirenz Teva kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel, ide értve a gyógynövénykészítményeket, mint pl. a *ginkgo biloba* kivonatokat. Ennek eredményeképpen megváltozhat az Efavirenz Teva vagy a többi gyógyszer szintje a vérben. Ez megakadályozhatja, hogy a gyógyszerek kifejtsék hatásukat, illetve súlyosbíthatják a mellékhatásokat. Némely esetben kezelőorvosa módosíthatja a gyógyszerek adagolását, illetve ellenőrizheti azok vérszintjét. **Fontos, hogy közölje kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, amennyiben Ön a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:**

- **HIV fertőzés kezelésére használt egyéb gyógyszerek:**
 - proteáz inhibitorok: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavirrel megerősített atazanavir, szakvinavir vagy foszamprenavir/szakvinavir. Kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy másfajta gyógyszert írjon fel Önnek, vagy változtasson a proteáz-inhibitor adagolásán.
 - maravirok
 - a kombinált hatóanyag-tartalmú tableta, amely efavirenzt, emtricitabint és tenofovirt tartalmaz. Hacsak kezelőorvosa nem javasolja, az Efavirenz Teva-t tilos együtt szedni, mivel efavirenzt tartalmaz, mely az Efavirenz Teva hatóanyaga.
- **Hepatitisz C vírus okozta fertőzés kezelésére használt gyógyszerek:** boceprevir, telaprevir, szimeprevir.
- **Bakteriális fertőzések** – beleértve a tuberkulózist és az AIDS-el összefüggő mycobacterium avium komplexet – **kezelésére szolgáló gyógyszerek:** klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Kezelőorvosa fontolóra veheti az adagmódosítást vagy másfajta antibiotikum felírását. Mindemellett, kezelőorvosa nagyobb adag Efavirenz Teva-t is felírhat Önnek.
- **Gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (antifungális szerek):**
 - vorikonazol: az Efavirenz Teva csökkentheti a vorikonazol vérszintjét, a vorikonazol pedig növelheti az efavirenz vérszintjét. Ha ezt a két gyógyszert együtt szedi, a vorikonazol adagját növelni, az efavirenz adagját pedig csökkenteni kell. Ezt kezelőorvosával kell először egyeztetni.
 - itrakonazol: az Efavirenz Teva csökkentheti az itrakonazol szintjét az Ön vérében.
 - pozakonazol: az Efavirenz Teva csökkentheti a pozakonazol szintjét az Ön vérében.
- **A malária kezelésére szolgáló gyógyszerek:**

- arteméter/lumefantrin: az Efavirenz Teva csökkentheti az arteméter/lumefantrin szintjét az Ön vérében.
- atovakvon/proguanil: az Efavirenz Teva csökkentheti az atovakvon/proguanil szintjét az Ön vérében.
- **Konvulzió/görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszerek (görcsgátló szerek):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál. Az Efavirenz Teva csökkentheti illetve növelheti a görcsgátló szerek mennyiségét az Ön vérében. A karbamazepin csökkentheti az Efavirenz Teva hatásosságát. Kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy egy másik görcsgátló szert írjon fel Önnek.
- **A vérben található zsírok csökkentésére szolgáló gyógyszerek (más néven sztatinok):** atorvasztatin, pravasztatin, szimvasztatin. Az Efavirenz Teva csökkentheti a sztatinok mennyiségét a vérben. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön koleszterin-szintjét, és ha szükséges, változtathat az Ön által szedett sztatin adagolásán.
- **Metadon** (egy opiát-függőség ellen alkalmazott gyógyszer): kezelőorvosa változtathat az Ön által szedett metadon adagolásán.
- **Szertralin** (a depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer): kezelőorvosa változtathat az Ön által szedett szertralin adagolásán.
- Bupropion (a depresszió kezelésére, illetve a dohányzástól való leszokás elősegítésére szolgáló gyógyszer): szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa változtasson a bupropion adagján.
- **Diltiazem és hasonló gyógyszerek (más néven kalcium–csatorna blokkolók - ezek olyan gyógyszerek, melyeket általában magas vérnyomás vagy szívproblémák esetén alkalmazzák):** amikor az Efavirenz Teva-t elkezdi szedni, kezelőorvosa változtathat az Ön által szedett kalcium-csatorna blokkoló dózisán.
- **Immunszuppresszánsok, mint a ciklosporin, szirolimusz vagy takrolimusz** (gyógyszerek, melyek megakadályozzák az átültetett szervek kilökődését): amint elkezdi szedni az Efavirenz Teva-t, vagy abbahagyja annak szedését, kezelőorvosa szigorú megfigyelés alatt fogja tartani az immunszuppresszáns plazmaszintjeit, és megváltoztathatja az immunszuppresszáns adagolását.
- **Hormonális fogamzásgátlók, mint például a fogamzásgátló tabletták, injekciós fogamzásgátlók (mint például a Depo-Provera) vagy fogamzásgátló implantátumok (mint például az Implanon):** Önnek valamilyen megbízható mechanikus fogamzásgátló módszert is alkalmaznia kell (lásd a „Terhesség, szoptatás és termékenység” c. részt). Az Efavirenz Teva-t szedő nők körében fogamzásgátló implantátum alkalmazása mellett előfordult terhesség, habár azt nem állapították meg, hogy a fogamzásgátló módszer hatástalanságát az Efavirenz Teva-kezelés okozta.
- **Warfarin vagy acenokumarol** (véralvadásgátló gyógyszerek): szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa változtasson a warfarin vagy acenokumarol adagján.
- **Ginkgo biloba kivonat** (egy gyógynövénykészítmény).

Az Efavirenz Teva egyidejű bevétele étellel és itallal

Az Efavirenz Teva üres gyomorra való bevétele csökkentheti a mellékhatásokat. Az Efavirenz Teva szedésének ideje alatt kerülni kell a grépfrútlé fogyasztását.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A nők az Efavirenz Teva-kezelés ideje alatt és az azt követő 12 hét során kerüljék a teherbe esést. Az Efavirenz Teva-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa terhességi tesztet végeztethet Önnel, hogy megbizonyosodjon róla, Ön nem terhes.

Ha az Efavirenz Teva-kezelés alatt Ön teherbe eshet, megfelelő mechanikus fogamzásgátló módszert (például óvszert) is alkalmaznia kell más fogamzásgátló módszerekkel együtt, beleértve a szájon át szedett (tabletták) vagy egyéb hormonális fogamzásgátlókat (például implantátumok, injekciók). A kezelés abbahagyását követően az efavirenz még egy ideig fellelhető a vérben, ezért Önnek az Efavirenz Teva szedésének abbahagyását követő 12 héten keresztül továbbra is fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

Azonnal közölje orvosával, ha Ön terhes vagy teherbe kíván esni. Ha terhes, csak akkor szabad szednie az Efavirenz Teva-t, ha Ön és kezelőorvosa úgy döntenek, hogy arra egyértelműen szükség van. Kérdezze meg kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét, mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni.

A terhesség alatt efavirenzrel kezelt állatok magzatainál és efavirenzrel vagy egy efavirenz, emtricitabint és tenofovirt tartalmazó kombinációs készítménnyel kezelt nők újszülöttjeinél súlyos születési rendellenességeket figyeltek meg. Ha Ön a terhessége idején Efavirenz Teva-t vagy egy efavirenz, emtricitabint és tenofovirt tartalmazó kombinációs tablettát szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatok és egyéb diagnosztikai tesztek elvégzését rendelheti el, hogy gyermeke fejlődését figyelemmel kísérje.

Ha Efavirenz Teva-t szed, **nem szabad szoptatnia gyermekét.**

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Efavirenz Teva efavirenzrel tartalmaz és szédülést, az összpontosító képesség romlását és álmoságot okozhat. Ha Önre ezek vonatkoznak, ne vezessen, és ne használjon semmilyen szerszámot vagy gépet.

Az Efavirenz Teva laktózt tartalmaz

A készítmény 600 mg-os napi adagja 9,98 mg laktózt (tejcukor) tartalmaz (monohidrát formájában).

Ha orvosa azt közölte Önnel, hogy Ön bizonyos cukrokra érzékeny, tájékoztassa orvosát a gyógyszer szedésének megkezdése előtt.

3. Hogyan kell szedni az Efavirenz Teva-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a megfelelő adagolásról.

- Felnőttek számára az adag 600 mg, naponta egyszer.
- Az Efavirenz Teva dózisát esetlegesen növelni vagy csökkenteni kell, ha bizonyos egyéb gyógyszereket is szed (lásd „Egyéb gyógyszerek és az Efavirenz Teva”).
- Az Efavirenz Teva-t szájon át kell bevenni. Az Efavirenz Teva-t ajánlott üres gyomorra, lehetőleg lefekvéskor bevenni. Ezáltal némely mellékhatás (mint például szédülés, álmoság) kevesebb problémát fog okozni. Az „üres gyomor” általános meghatározása: egy órával étkezés előtt vagy 2 órával étkezés után.
- A tablettát egészben, vízzel ajánlott lenyelni.
- Az Efavirenz Teva-t minden nap kell szedni.
- Az Efavirenz Teva-t soha nem szabad önmagában használni a HIV-fertőzés kezelésére. Azt mindig más HIV-elleni gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

- 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek számára az Efavirenz Teva filmtabletta nem adható.
- 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek számára az adag 600 mg, naponta egyszer.

Ha az előírtnál több Efavirenz Teva-t vett be

Ha túl sok Efavirenz Teva-t vett be, tanácsért forduljon kezelőorvosához vagy az illetékes sürgősségi osztályhoz. Tartsa magánál a gyógyszer dobozát, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni az Efavirenz Teva-t

Próbálja meg elkerülni azt, hogy kihagyjon egy adagot. **Ha ez mégis megtörténik**, a lehető leghamarabb vegye be a következő adagot, de ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására. Ha segítségre van szüksége a gyógyszer beviteléhez legmegfelelőbb időpontok megtervezéséhez, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha idő előtt abbahagyja az Efavirenz Teva szedését

Amikor Efavirenz Teva-készletei kezdenek kifogyni, szerezzen be további adagokat kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől. Ez nagyon fontos, mert a vírus mennyisége már akkor is emelkedni kezdhet, ha a gyógyszer szedését rövid időre abbahagyja. Ez esetben nehezebbé válhat a vírushatás kezelése.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

HIV-fertőzés kezelése közben nem mindig egyértelmű, hogy a mellékhatásokat az Efavirenz Teva, az Ön által egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek, vagy maga a HIV-betegség okozza.

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérszírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérszírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

A más HIV elleni gyógyszerekkel együtt adott efavirenzrel összefüggésben észlelt legjelentősebb nemkívánatos hatások a következők: bőrkiütés és az idegrendszeri tünetek.

Ha Önnél bőrkiütés jelentkezik, beszélje ezt meg kezelőorvosával, mivel bizonyos bőrkiütések veszélyesek is lehetnek. A legtöbb esetben azonban a kiütés elmúlik anélkül, hogy az Ön Efavirenz Teva-kezelését meg kellene változtatni. Gyakrabban észleltek kiütést az efavirenzrel kezelt gyermekekben, mint felnőttekben.

Az idegrendszeri tünetek általában a kezelés megkezdésekor jelentkeznek, az első néhány hét után azonban rendszerint mérséklődnek. Egy vizsgálatban az idegrendszeri tünetek gyakran az adag bevitelét követő első 1-3 óra alatt fordultak elő. Ha Önnél ilyen tünetek előfordulnak, kezelőorvosa azt javasolhatja, hogy Ön lefekvéskor, üres gyomorra vegye be az Efavirenz Teva-t. Egyes betegeknél súlyosabb, a hangulatot vagy a világos gondolkodási képességet is befolyásoló tünetek jelentkeznek. Néhány beteg eredményes öngyilkosságot követett el. Ezek a problémák gyakrabban fordulnak elő azoknál, akiknek korábban már volt valamilyen pszichés betegségük. Ha az Efavirenz Teva-kezelés során a fenti tüneteket vagy bármilyen mellékhatást észlel, minden esetben azonnal értesítse kezelőorvosát.

Közölje kezelőorvosával, amennyiben Ön a következők közül bármelyik mellékhatást észleli:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érint)

- bőrkiütés

Gyakori (100 beteg közül 1-10 beteget érint)

- szokatlan álmok, az összpontosító képesség romlása, szédülés, fejfájás, alvásproblémák, álmoság, koordinációs- vagy egyensúlyzavarok
- gyomorfájás, hasmenés, hányinger, hányás
- viszketés

- fáradtság
- szorongás, depresszió

A vizsgálati eredmények kimutathatnak:

- megnövekedett mennyiségű májenzimeket a vérben
- megnövekedett mennyiségű triglicerideket (zsírsavakat) a vérben

Nem gyakori (1000 beteg közül 1-10 beteget érint)

- idegesség, feledékenység, zavarodottság, görcsök (rohamok), rendellenes gondolatok
- homályos látás
- forgás és billegés érzése (vertigo)
- hasi (gyomortáji) fájdalom, amit a hasnyálmirigy gyulladása okoz
- allergiás reakció (túlérzékenység), ami súlyos bőrreakciókat okozhat (eritéma multiforme, Stevens–Johnson szindróma)
- bőrsárgaság, a szemfehérje sárgasága, viszketés, vagy hasi (gyomortáji) fájdalom, amit a máj gyulladása okoz
- a mell megnagyobbodása férfiaknál
- indulatos viselkedés, hangulatváltozás, nem létező dolgok látása és hallása (hallucináció), mánia (mentális állapot, amelyet olyan epizódok jellemeznek, mint a hiperaktivitás, emelkedett jókedv, és ingerlékenység), paranoia, öngyilkossági gondolatok
- sípoló, csengő vagy egyéb tartós hang a fülben
- remegés
- kipirulás

A vizsgálati eredmények kimutathatnak:

- megnövekedett mennyiségű koleszterint a vérben

Ritka (10 000 beteg közül 1-10 beteget érint):

- viszkető bőrkiütés a napfény hatására
- az efavirenz kezelés során fellépő májelégtelenség, amely néhány esetben halálhoz vagy májátültetéshez vezetett. A legtöbb esetben olyan betegeknél fordult elő, akik már májbetegségben szenvedtek, de jelentettek néhány olyan esetet is, amikor a betegnek nem volt májbetegsége
- megmagyarázhatatlan nyugtalanság érzése, mely nem jár együtt hallucinációval, azonban megnehezítheti a tiszta vagy világos gondolkodást
- öngyilkosság.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Efavirenz Teva-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékcsomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő („Felh.:" illetve „Felhasználható:") után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Efavirenz Teva

- Minden egyes Efavirenz Teva filmtabletta 600 mg efavirenzt tartalmaz hatóanyagként.
- Egyéb összetevők: Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, hidroxipropilcellulóz, nátrium-laurilszulfát, A-típusú karboximetil-keményítő-nátrium, poloxamer 407 és magnézium-sztearát. Filmbevonat: hipromellóz, laktóz-monohidrát, titán-dioxid, makrogol/PEG 3350, triacetin és sárga vas-oxid.

Milyen az Efavirenz Teva külleme és mit tartalmaz a csomagolás

- Filmtabletta: sárga, kapszula alakú filmtabletta, egyik oldalán mélynyomású „Teva” jelzéssel, a másik oldalán mélynyomású „7541” jelzéssel ellátva
- Az Efavirenz Teva filmtabletta 30, 90 filmtablettát tartalmazó csomagolásban, vagy 30 x 1 / 90 x 1 filmtablettát tartalmazó csomagolásban (adagonként perforált buborékcsoomagolásban), vagy 90 (3 x 30 x 1) filmtablettát tartalmazó többszörös csomagolási egységben (gyűjtőcsoomagolás vagy doboz) kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Belgique/België/Belgien Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tel/Tél: +32 3 820 73 73	Lietuva UAB “Sicor Biotech” Telephone: +370 5 266 02 03
България Тева Фармасютикълс България ЕООД Телефон: +359 2 489 95 82	Luxembourg/Luxemburg Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Belgique/Belgien Tel/Tél: +32 3 820 73 73
Česká republika Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o Telephone: +(420) 251 007 111	Magyarország Teva Gyógyszergyár Zrt. Tel: +(36) 1 288 6400
Danmark Teva Denmark A/S Telephone: +(45) 4498 5511	Malta Teva Pharmaceuticals Ireland L-Irlanda Tel: +353 51 321740
Deutschland ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02	Nederland Teva Nederland B.V. Tel: +31 (0) 800 0228 400

Eesti Teva Eesti esindus UAB “Sicor Biotech” Eesti filiaal Telephone: +372 661 0801	Norge Teva Norway AS Telephone: +(47) 66 77 55 90
Ελλάδα Teva Ελλάς A.E. Τηλ: +30 210 72 79 099	Österreich ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Telephone: +43 1 97 0070
España Teva Pharma, S.L.U. Telephone: +(34) 91 387 32 80	Polska Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o Telephone: +(48) 22 345 93 00
France Teva Santé Telephone: +(33) 1 55 91 7800	Portugal Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Telephone: +351 214 767 550
Hrvatska Pliva Hrvatska d.o.o. Tel:+ 385 1 37 20 000	România Teva Pharmaceuticals S.R.L Telephone: +4021 230 65 24
Ireland Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 (0) 51 321 740	Slovenija Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 1 58 90 390
Ísland ratiopharm Oy Finnland Puh/Tel: +358 20 180 5900	Slovenská republika Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Telephone: +(421) 2 5726 7911
Italia Teva Italia S.r.l. Telephone: +(39) 028917981	Suomi/Finland ratiopharm Oy Puh/Tel: +358 20 180 5900
Κύπρος Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα Τηλ: +30 210 72 79 099	Sverige Teva Sweden AB Telephone: +(46) 42 12 11 00
Latvija UAB “Sicor Biotech” filiāle Latvijā Telephone: +371 67 323 666	United Kingdom Teva UK Limited Telephone: +44(0) 1977 628 500

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.