

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSELOÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

SUSTIVA 50 mg kemény kapszula
SUSTIVA 100 mg kemény kapszula
SUSTIVA 200 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

SUSTIVA 50 mg kemény kapszula

50 mg efavirenzt tartalmaz kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag

28,5 mg laktózt (monohidrát formájában) tartalmaz kemény kapszulánként.

SUSTIVA 100 mg kemény kapszula

100 mg efavirenzt tartalmaz kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag

57,0 mg laktózt (monohidrát formájában) tartalmaz kemény kapszulánként.

SUSTIVA 200 mg kemény kapszula

200 mg efavirenzt tartalmaz kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag

114 mg laktózt (monohidrát formájában) tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

SUSTIVA 50 mg kemény kapszula

Sötétsárga és fehér színű, "SUSTIVA" jelöléssel ellátva a kapszula sötétsárga felső részén és "50 mg" jelöléssel ellátva a kapszula fehér alsó részén.

SUSTIVA 100 mg kemény kapszula

Fehér színű, a kapszula alsó részén "SUSTIVA" jelöléssel, a kapszula felső részén "100 mg" jelöléssel ellátva.

SUSTIVA 200 mg kemény kapszula

Sötétsárga színű, a kapszula alsó részén "SUSTIVA" jelöléssel, a kapszula felső részén "200 mg" jelöléssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Kezelési javallatok

A SUSTIVA az 1-es típusú humán immundeficiencia vírussal (HIV-1) fertőzött felnőttek, serdülők és 3 hónapos vagy annál idősebb, illetve legalább 3,5 kg testtömegű gyermekek vírus elleni kombinációs kezelésére javallt.

A SUSTIVA-t nem tanulmányozták kellő alaposítással 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 a SUSTIVA-t 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 gyakorlatlaltal 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).

Felnőttek

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

Dózismódosítás

Ha az efavirenzt SUSTIVA-t 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).

Gyermekek (3 hónapos – 17 éves korcsoport):

A proteázgátlókkal és/vagy NRTI-ekkel kombinációban adott efavirenz 3 hónapos – 17 éves korú betegek számára javasolt adagját az 1. táblázat mutatja. Az efavirenz kemény kapszulát egészben csak olyan gyermekeknek szabad adni, akik képesek azt biztonságosan lenyelni.

1. táblázat: A naponta egyszer alkalmazandó gyermekgyógyászati adag*

Testtömeg kg	Az efavirenz adagja (mg)	Az alkalmazandó kapszulák vagy tabletták száma és a hatáserősség
3,5 < 5	100	egy 100 mg-os kapszula
5 – < 7,5	150	egy 100 mg-os kapszula + egy 50 mg-os kapszula
7,5 – < 15	200	egy 200 mg-os kapszula
15 – < 20	250	egy 200 mg-os kapszula + egy 50 mg-os kapszula
20 – < 25	300	három 100 mg-os kapszula
25 – < 32,5	350	három 100 mg-os kapszula + egy 50 mg-os kapszula
32,5 – < 40	400	két 200 mg-os kapszula
≥ 40	600	egy 600 mg-os tablettá VAGY három 200 mg-os kapszula

*A közvetítő élelmiszerrel összekevert kapszulatartalom biológiai hasznosíthatóságával kapcsolatos információkat lásd az 5.2 pontban.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Az efavirenz farmakokinetikáját veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nem tanulmányozták. A beadott efavirenz-dózissnak 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).

Gyermekek és serdülők

Az efavirenz biztonságosságát és hatásosságát 3 hónaposnál fiatalabb vagy 3,5 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

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

Betegek, akik nem képesek nyelni

A kapszula szétnyitása: a 3 hónaposnál idősebb és legalább 3,5 kg testtömegű betegek esetében, akik nem képesek a kapszulák lenyelésére, a kapszula tartalma kis mennyiségű étellel együtt is beadható, a kapszulaszétnyitási módszert alkalmazva (az utasításokat lásd a 6.6 pontban). A gyermek az efavirenz beadását követő 2 órán át nem fogyaszthat további ételt.

4.3 Ellenjavallatok

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

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

Együttes alkalmazás 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).

Együttes alkalmazás elbasvirral és grazoprevirrel az elbasvir és a grazoprevir plazmakoncentrációja jelentős csökkenésének lehetősége miatt (lásd 4.5 pont).

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

Azok a betegek, akiknek:

- családi anamnézisében hirtelen halál vagy elektrokardiogrammal kimutatható kongenitális QTc-intervallum-megnyúlás vagy bármely egyéb, ismert QTc-intervallum-megnyúlást okozó klinikai állapot szerepel.
- anamnézisében tünetekkel járó szívritmuszavarok szerepelnek vagy klinikailag jelentős bradycardiában szenvednek vagy csökkent balkamrai ejekciós frakcióval társult pangásos szívelégtelenségben szenvednek.
- súlyos elektrolit-egyensúly zavara van, pl.: hypokalaemia vagy hypomagnesaemia.

Azok a betegek, akik olyan gyógyszereket szednek, amelyek ismert QTc-intervallum-megnyúlást okoznak (proaritmias szerek).

Ezek közé tartoznak:

- az IA és III osztályba tartozó antiaritmias szerek,
- neuroleptikumok, antidepresszáns szerek,
- bizonyos antibiotikumok, beleértve az alábbi osztályokba tartozó néhány szert: makrolidok, fluorokinolonok, imidazol és triazol típusú gombaellenes hatású szerek,
- bizonyos nem szedatív hatású antihisztaminok (terfenadin, asztemizol),
- ciszaprid,
- flekainid,
- bizonyos malária elleni szerek,
- metadon.

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 tartalmazó fix kombinációs tablettával, kivéve, ha dózismódosítás miatt van rá szükség (például rifampicinnel együtt alkalmazva).

Nem javasolt az efavirenz együttes alkalmazása szofosbuvirral/velpataszvirral (lásd 4.5 pont).

Nem javasolt az efavirenz együttes alkalmazása velpataszvirral/szofosbuvirral/voxilaprevirrel (lásd 4.5 pont).

Az efavirenz glecaprevirrel/pibrentaszvirral történő együttes alkalmazása jelentősen csökkentheti a glecaprevir és pibrentaszvir plazmakoncentrációit, amely a terápiás hatás csökkenését eredményezheti. Nem javasolt az efavirenz együttes alkalmazása glecaprevirrel/pibrentaszvirral (lásd 4.5 pont).

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.

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-, közepesen súlyos 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, hámlassal, 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, pszichózisszerű viselkedést és katatóniát 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, koncentrálókéesség 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 felnőtt, illetve gyermekkorú 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 gyógyszerkölsönhatási 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.

QTc-intervallum megnyúlása

Az efavirenz alkalmazásánál a QTc-intervallum megnyúlását figyelték meg (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Az efavirenz helyett alternatív készítmények alkalmazását kell fontolóra venni olyan gyógyszerrel

való együttes alkalmazáskor, amely a *torsade de pointes* ismert kockázatával jár, illetve az olyan betegeknek való alkalmazáskor, akiknél magasabb a *torsade de pointes* kockázata.

A táplálék hatása

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

Immunreaktívációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknek a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénnel szemben gyulladásos 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 jirovecii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór i autoimmunog hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktíváció 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 testtömegindexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszú távú kombinált antiretrovirális terápiaiban (combination antiretroviral therapy, CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

Különleges populációk

Májbetegség

Az efavirenz ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 4.3 és 5.2 pont), és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek 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 dóziszfüggő 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 betegeknek 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 súlyosbodik vagy akiknél a szérum transzamináz enzimek 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- vagy C-fertőzés 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.

Idősek

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

Gyermekek

Az efavirenzt nem értékelték 3 hónaposnál fiatalabb vagy 3,5 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek. Az efavirenz ezért nem adható 3 hónaposnál fiatalabb gyermekeknek.

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

Laktóz

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

4.5 Gyógyszerközös hatások 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 közönséges orbáncfű) az efavirenz csökkent plazmakoncentrációit idézhetik elő. A közönséges orbáncfűvel történő együttes alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A *ginkgo biloba* történő együttes alkalmazás nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

QT-intervallum megnyúlást okozó gyógyszerek

Ellenjavallt az efavirenz együttes alkalmazása olyan gyógyszerekkel (amelyek QTc-intervallum megnyúlást és *torsade de pointes* okozhatnak), mint például: az IA és III osztályba tartozó antiaritmiás szerek, a neuroleptikumok és antidepresszáns szerek, bizonyos antibiotikumok, beleértve az alábbi osztályokba tartozó néhány szert is: makrolidok, fluorokinolonok, imidazol és triazol típusú gombaellenes hatású szerek, bizonyos nem szedatív hatású antihisztaminok (terfenadin, asztemizol), ciszaprid, flekainid, bizonyos malária elleni szerek és a metadon (lásd 4.3 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).

Elbasvir/grazoprevir

Az efavirenz elbasvirrel/grazoprevirrel történő együttes alkalmazása ellenjavallt, mivel az az elbasvirra/grazoprevirra adott virológiai válasz csökkenéséhez vezethet. Ezt a válaszcsökkenést az elbasvir és a grazoprevir plazmakoncentrációinak CYP3A4-indukció által okozott jelentős csökkenése okozza (lásd 4.3 pont).

Közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)

Az efavirenz közönséges orbáncfűvel vagy közönséges orbáncfűvet tartalmazó gyógynövénykészítményekkel történő együttes alkalmazása ellenjavallt. Az egyidejűleg adott közönséges orbáncfű csökkentheti az efavirenz plazmaszintjét. Ez az egyes gyógyszermetabolizáló enzimek és/vagy transzportfehérjék közönséges orbáncfű által kiváltott indukciójának tulajdonítható. Amennyiben a beteg már szed közönséges orbáncfűvet, abba kell hagyni a közönséges orbáncfű adását, ellenőrizni kell a vírusszinteket és - amennyiben lehetséges - az efavirenz szinteket. A közönséges orbáncfű adásának abbahagyását követően az efavirenz szintje megemelkedhet, ezáltal szükségessé válhat az efavirenz adagjának módosítása. A közönséges 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 lenti 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.

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

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
FERTŐZÉS ELLENI SZEREK		
HIV vírus elleni gyógyszerek		
Proteáz-inhibitorok		
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg naponta egyszer/100 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer, mind étkezés közben bevéve) Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg naponta egyszer/200 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer, mind étkezés közben bevéve)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 - ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 - ↑ 27) 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	Az efavirenz és az atazanavir/ritonavir együttes alkalmazása nem javasolt. Ha az atazanavir és egy NNRTI együttes alkalmazására van szükség, az efavirenzzel kombinációban az atazanavir dózisének 400 mg-ra és a ritonavir dózisének 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 dózisok, 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 dóziséval szuboptimális darunavir C _{min} -értéket eredményezhet. Amennyiben az efavirenzt darunavirral/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/Szakovinavir/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták.	Nem javasolt, mivel ezáltal várhatóan mindkét proteázgátló expozíciója jelentősen csökken.

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
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 együttadáskor az efavirenz dózismódosítása nem szükséges.
Indinavir/ritonavir/Efavirenz (800 mg naponta kétszer/100 mg naponta kétszer/600 mg naponta egyszer)	Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 – ↓ 32) ^b 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 felsőleges oldat/Efavirenz Lopinavir/ritonavir tabletták/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 felsőleges 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 dózisértékét naponta kétszer 500/125 mg-ra kell emelni. Lásd még a lenti, ritonavirre vonatkozó sort.

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
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 dózisban, naponta kétszer adott ritonavirt efavirenzzel 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.	Az efavirenzt alacsony dózisú ritonavirral együtt alkalmazva, gondolni kell arra a lehetőségre, hogy a lehetséges farmakodinámiai interakció miatt az efavirenzzel kapcsolatos mellékhatások incidenciája növekedhet.
Szakovinavir/ritonavir/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták.	Adagolási javaslat megállapításához nem áll rendelkezésre adat. Lásd még a fenti, ritonavirra vonatkozó sort. Az efavirenz szakovinavirral, 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 koncentrációit nem mérték, hatás nem várható.	Lásd a maravirok tartalmú gyógyszerek alkalmazási előírásait.
Integráz szál transzfer inhibitor		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg egyszeri dózis/ -)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1 indukció)	Dózismódosításra a raltegravir esetében 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
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). 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 együttese 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% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 14% (CYP3A indukció - a boceprevirre gyakorolt hatás) *0-8 óra A „nincs hatás” (↔) jelentése: ≤20% becsült átlagarány csökkenés vagy ≤25% becsült átlagarány növekedés	Efavirenzzel történő együttes adáskor a boceprevir minimális plazmakoncentrációja lecsökkent. A boceprevir 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 adáskor 8 óránként 1125 mg telaprevirt kell alkalmazni.

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
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 enzim indukció)	Szimeprevir és efavirenz együttes alkalmazása a CYP3A4 efavirenz általi indukciója miatt a szimeprevir plazmakoncentrációjának jelentős csökkenéséhez vezetett, mely a szimeprevir terápiás hatásának megszűnését eredményezheti. A szimeprevir és efavirenz együttes alkalmazása nem javasolt.
Szofoszbuvir/velpataszvir	↔szofoszbuvir ↓velpataszvir ↔efavirenz	A szofoszbuvir/velpataszvir és az efavirenz együttes alkalmazása a velpataszvir szisztémás expozíciójának (körülbelül 50%-os) csökkenését eredményezte. A velpataszvirra kifejtett hatás mechanizmusa CYP3A és CYP2B6 efavirenz általi indukciója. A szofoszbuvir/velpataszvir és az efavirenz együttes alkalmazása nem javasolt. További információkért olvassa el a szofoszbuvir/velpataszvir alkalmazási előírását.
Velpataszvir/Szofoszbuvir/voxilaprevir	↓velpataszvir ↓voxilaprevir	A velpataszvir/szofoszbuvir/voxilaprevir és az efavirenz együttes alkalmazása nem javasolt, mivel csökkentheti a velpataszvir és voxilaprevir koncentrációkat. További információkért olvassa el a velpataszvir/szofoszbuvir/voxilaprevir alkalmazási előírását.
Proteáz-inhibitor: Elbasvir/grazoprevir	↓elbasvir ↓grazoprevir ↔efavirenz	Az efavirenz elbasvirrel/grazoprevirrel történő együttes alkalmazása ellenjavallt, mivel az az elbasvirra/grazoprevirre adott virológiai válasz csökkenéséhez vezethet. Ezt a válaszcsökkenést az elbasvir és grazoprevir plazmakoncentrációjának CYP3A4-indukció által okozott jelentős csökkenése okozza. További információkért olvassa el az elbasvir/grazoprevir Alkalmazási előírását.

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
Glecaprevir/pibrentasvir	↓glecaprevir ↓pibrentasvir	Az efavirenz glecaprevirrel/pibrentasvirrel történő együttes alkalmazása jelentősen csökkentheti a glecaprevir és pibrentasvir plazmakoncentrációit, amely a terápiás hatás csökkenését eredményezheti. A glecaprevir/pibrentasvir és az efavirenz együttes alkalmazása nem javasolt. További információkért olvassa el a glecaprevir/pibrentasvir alkalmazási előírását.
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.
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 megkétszerezését 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).

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
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 beleértve a 600 mg-os adagot is dózismódosításra 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 gomba elleni 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/Efavirenz (400 mg naponta kétszer/300 mg naponta egyszer)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% 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)	Az efavirenz vorikonazollal történő együttes alkalmazásakor a vorikonazol fenntartó dózisát napi kétszer 400 mg-ra kell emelni, míg az efavirenz dózisát 50%-kal csökkenteni kell (azaz napi 300 mg-ra). Amikor a vorikonazol-kezelés befejeződött, vissza kell állítani az efavirenz kezdeti dózisát.

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 efavirennel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Flukonazol/Efavirennz (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/ Efavirennz (20/120 mg tabletta, 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} : ↔ Efavirennz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (CYP3A4 indukció)	Mivel az arteméter, dihidro-artemizinin vagy lumefantrin csökkent koncentrációi a malária elleni hatásosság csökkenését eredményezhetik, óvatosság javasolt efavirennz és arteméter/lumefantrin tabletták együttes alkalmazásakor.
Atovakvon és proguanil hidroklorid/Efavirennz (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 efavirennzel történő együttes alkalmazását kerülni kell.
Parazitaellenes készítmények		
Prazikvantel/efavirennz (egyszeri adag)	Prazikvantel: AUC: ↓ 77%	Az efavirennzel történő egyidejű alkalmazás nem javasolt a prazikvantel plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése miatt, ami az efavirennz májmetabolizmust fokozó hatása miatt a kezelés sikertelenségének kockázatát jelenti. Amennyiben ezen kombináció alkalmazására van szükség, megfontolandó a prazikvantel emelt dózisának adása.
SAVKÖZÖMBÖSÍTŐ KÉSZÍTMÉNYEK		
Alumínium-hidroxid–magnézium-hidroxid–szimetikon antacid/Efavirennz (30 ml egyszeri adag/400 mg egyszeri adag) Famotidin/Efavirennz (40 mg egyszeri adag/400 mg egyszeri adag)	Sem az alumínium/magnézium-hidroxid, sem a famotidin nem módosította az efavirennz felszívódását.	Az efavirennz és a gyomor pH-ját megváltoztató gyógyszerek együttes alkalmazása várhatóan nem befolyásolja az efavirennz 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
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 dózisának 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 dózisainak 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.

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
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, és nem valószínű, hogy ugyanazokért a metabolikus enzimekért és eliminációs reakcióutakért versengenek, mint az efavirenz.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.
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 dózisát 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 (elhúzó 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.

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
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) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 – ↓ 75) N-monodezmetil-diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 – ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 – ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 – ↓ 52) 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.	A diltiazem dózisának módosítását a klinikai válaszhoz kell igazítani (lásd a diltiazem alkalmazási előírását). Az efavirenz dózismódosítására nincs szükség.
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 dózisának 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)	Atorvasztatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 – ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 – ↓ 26) 2-hidroxi-atorvasztatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 – ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 – ↓ 23) 4-hidroxi-atorvasztatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 – ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 – ↓ 51) Összes aktív HMG Co-A reduktáz inhibitor: AUC: ↓ 34% (↓ 21 – ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 – ↓ 26)	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.

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
Szimvasztatin/Efavirenz (40 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Szimvasztatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 – ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 – ↓ 79) Szimvasztatinsav: AUC: ↓ 58% (↓ 39 – ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 – ↓ 58) Összes aktív HMG Co-A redukáz 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.	A koleszterinszinteket rendszeresen ellenőrizni kell. A szimvasztatin dózismódosítására szükség lehet (lásd a szimvasztatin alkalmazási előírását). Az efavirenz 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).

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
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 progeszteron plazma szintjei az efavirenzt és DMPA-t kapó egyéneknél mindkét vizsgálatban alacsonyak maradtak, ami megegyezik az ovuláció elnyomásának következményével.	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 etonogesztrel expozíció csökkenésére (a CYP3A4 indukció következtében) számítani lehet. A forgalomba hozatalt követően az efavirenzt kapó egyéneknél néhány esetben beszámoltak az etonogesztrel fogamzásgátló hatásának sikertelenségéről.	A hormonális fogamzásgátlás mellett valamilyen megbízható mechanikus fogamzásgátló módszert is alkalmazni kell (lásd 4.6 pont).
IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK		
A CYP3A4 által metabolizált immunszuppresszánsok (pl.: ciklosporin, takrolimus, szilrolimus)/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).
NEM OPIOID FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK		
Metamizol/Efavirenz	Az efavirenz és metamizol (amely a metabolizáló enzimek, többek között a CYP2B6 és a CYP3A4 induktora) együttes alkalmazása az efavirenz plazmakoncentrációjának csökkenését okozhatja, ami a klinikai hatékonyság potenciális csökkenéséhez vezethet.	Ezért a metamizol és az efavirenz egyidejű alkalmazása során óvatosság javasolt; a klinikai választ és/vagy a gyógyszer szintjét szükség szerint ellenőrizni kell.

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
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 drogokat 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.	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazás a QTc-intervallum megnyúlásának kockázata miatt kerülendő (lásd 4.3 pont).
Buprenorfin/naloxon/Efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Nincs klinikailag szignifikáns farmakokinetikai interakció.	A buprenorfin expozíció csökkenésének ellenére a betegeknek nem voltak elvonási tüneteik. Nem biztos, hogy dózismódosításra van szükség a buprenorfin, vagy az efavirenz esetében a gyógyszerek együttes alkalmazásakor.

^a egyéb jelzés hiányában 90%-os konfidenciaintervallum.

^b 95%-os konfidenciaintervallum.

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

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

Az efavirenz alkalmazása nem javasolt 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 (lásd 5.3 pont).

Hét retrospektív jelentés érkezett a velőcsőzáradási rendellenességeknek megfeleltethető eltérésekről, ide értve a meningomyelokélt, 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 gyermekre/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. A HIV-fertőzés átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Az efavirenz hím és nőstény patkányok termékenységre gyakorolt hatását csak olyan dózisoknál vizsgálták, melyeknél az elért szisztémás gyógyszer-expozíciós szintek megegyeztek vagy alatta maradtak az efavirenz javasolt adagját szedő embereknek elért szisztémás gyógyszer-expozíciós szinteknek. Ezekben a vizsgálatokban az efavirenz (legfeljebb naponta kétszer 100 mg/kg adagig) nem károsította a hím vagy nőstény patkányok párzását vagy termékenységét és nem volt befolyással a kezelt hím patkányok spermájára vagy ivadékaikra sem (legfeljebb naponta kétszer 200 mg adagig). Az efavirenzt kapó nőstény patkányok ivadékaiknak 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 a tüneteket észlelik, kerülniük kell a potenciálisan veszélyes tevékenységeket (például a gépjárművezetést vagy a gépek kezelését).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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 kombinálva, 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 pszichózisszerű viselkedést, valamint görcsrohamokat jelentettek. Az efavirenz étkezés közben 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 közepesen súlyos 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 ($< 1/10\ 000$).

Immunrendszeri betegségek és tünetek	
nem gyakori	hyperszenzitivitás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
gyakori	hypertriglyceridaemia*
nem gyakori	hypercholesterinaemia*
Pszichiátriai kórképek	
gyakori	szokatlan álmok, szorongás, depresszió, insomnia*
nem gyakori	érzelmi labilitás, agresszió, tudatzavar, euphorikus állapot, hallucinációk, mánia, paranoia, pszichózis [‡] , öngyilkossági kísérlet, öngyilkossági gondolatok, katatónia*
ritka	téveszme ^{††} , neurosis ^{††} , befejezett öngyilkosság ^{††*}
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
gyakori	cerebelláris eredetű koordinációs- és egyensúlyzavarok [‡] , figyelemzavar (3,6%), szédülés (8,5%), fejfájás (5,7%), aluszékonyság (2,0%)*
nem gyakori	nyugtalanág, amnézia, ataxia, koordinációs zavarok, convulsiók, gondolkodási zavarok, tremor [‡]
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
nem gyakori	homályos látás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
nem gyakori	tinnitus [‡] , vertigo

Érbetegségek és tünetek	
nem gyakori	kipirulás [‡]
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
gyakori	hasi fájdalom, hasmenés, hányinger, hányás
nem gyakori	pancreatitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
gyakori	glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT vagy ASAT) emelkedett*, glutamát-piruvát transzamináz (GPT vagy ALAT)*, gamma-glutamiltranszferáz (GGT) emelkedett*
nem gyakori	acut hepatitis
ritka	májelégtelenség ^{††*}
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
nagyon gyakori	kiütés (11,6%)*
gyakori	pruritus
nem gyakori	erythema multiforme, Stevens–Johnson-szindróma*
ritka	fotóallergiás dermatitis [‡]
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
nem gyakori	gynaecomastia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
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 előírásra vonatkozó Útmutató alapján (2. változat, 2009. szeptember) határozták meg a 0 eseményhez tartozó 95%-os konfidenciaintervallum 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 kontrolcsoportban 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-, közepesen súlyos maculopapulosus 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 újratekeshető azoknál a betegeknél, akik a terápiát kiütés jelentkezése miatt megszakították. Az efavirenz alkalmazásának újratekeshetésekor 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 áttérést 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 betegeknél 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 betegeknél, akiknek kórelőzményében pszichiátriai kórképek szerepelnek, ezeknél a betegeknél az előfordulási gyakoriság 0,3%-tól (mániás reakciók) 2,0%-ig (súlyos depresszió és öngyilkossági gondolatok) terjed. A forgalomba hozatalt követően befejezett öngyilkosságot, téveszmét, pszichózszerű viselkedést és katatóniát is jelentettek.

Idegrendszeri tünetek

Kontroll klinikai vizsgálatokban gyakran, de nem kizárólagosan az alábbi mellékhatásokat észlelték: szédülés, álmatlanság, aluszékonyság, koncentrációzavar, szokatlan álmok. A betegek 19%-a észlelt mérsékelt - súlyos fokú idegrendszeri tüneteket (ebből súlyos tünet: 2%), míg a kontroll készítményeket kapó betegeknél 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 betegeknél, 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 hosszú távú adatok elemzése azt mutatta, hogy a 24 hetes kezelést követően az újonnan fellépő idegrendszeri tünetek incidenciája az efavirenzzel kezelt betegekénél általában hasonló volt a kontroll karon megfigyelthez.

Májelégtelenség

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

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekénél a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladásoos 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 hosszú távú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatható rendellenességek

Májenzimek: A GOT (AST) és a GPT (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 betegekénél is (5% a hosszú távú kezelést követően). A 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 betegekénél észlelt izolált növekedése enzimindukciót tükrözhet. A hosszú távú vizsgálat (006) során mindkét kezelési csoportban a betegek 1%-a kiesett 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 szérúm amilázszint emelkedést figyeltek meg az efavirenzzel kezelt betegek 10%-ánál és a kontroll készítményekkel kezelt betegek 6%-ánál. A szérúm 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 és serdülők:

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%)). Gyermekekénél 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 betegeknel: 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 normálértékek felső határának ötszörösét meghaladó GOT-emelkedést, valamint külön-külön, a betegek 20%-ánál, illetve 7%-ánál figyeltek meg a normálérték felső határának ötszörösét meghaladó GPT-emelkedést. Az egyidejű fertőzésekben szenvedőknél az efavirenzzel kezelt betegek 3%-ánál és a kontrollcsoportba 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 izom-összehúzódnásokat 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

Farmakokezelési 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 sejt DNS-polimerázait (α , β , γ vagy δ).

Szív-elektrofiziológia

Az efavirenz QTc-intervallum megnyúlásra gyakorolt hatását egy nyílt, pozitív- és placebokontrollos, fix egyszeres szekvenciájú, 3 periódusú, 3 kezelésből álló, kereszttezett elrendezésű, QT-vizsgálatban értékelték 58, CYP2B6 polimorfizmust mutató, egészséges önkéntes bevonásával. Az efavirenz átlagos C_{max} -értéke CYP2B6 *6/*6 genotípusú vizsgálati alanyoknál a 14 napon át adott 600 mg-os napi adagot követően 2,25-szorosa volt a CYP2B6 *1/*1 genotípusú alanyoknál megfigyelt átlagos C_{max} -értéknek. Az efavirenz koncentráció és a QTc-intervallum megnyúlása között pozitív összefüggést figyeltek meg. A koncentráció és a QTc közötti összefüggés alapján, az átlagos

QTc-intervallum megnyúlás és annak 90%-os felső határérték konfidencia intervalluma 8,7 ms és 11,3 ms a CYP2B6*6/*6 genotípusú vizsgálati alanyoknál a 14 napon át adott 600 mg-os napi adagot követően (lásd 4.5 pont).

Vírus elleni 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 sejtenyészeten mutatott hatékonysága hasonló volt a vad típusú vírustörzsekkel szemben megfigyelt hatékonysághoz. A sejtenyészeten az efavirenzzel szembeni legnagyobb rezisztenciát eredményező egyedi szubsztitúciók a 100-as pozícióban bekövetkezett, leucinról 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 vizsgálata 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 megfigyeltek, 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 vírus elleni gyógyszerektől.

Keresztrezisztencia

Az efavirenz, a nevirapin és a delavirdin sejtenyészeten 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 K103N-szubsztitúciót. 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 vérének mononukleáris sejtjeiből (PBMC) nyert vírusizolátumokat megvizsgálták az NNRTI-kkel 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 sejtenyészeten érzékeny maradt az efavirenzre, és érzékeny volt a nevirapinra és a delavirdinre is.

Az efavirenz és a proteázgátlók közötti keresztrezisztencia lehetősége – a célenzimek 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-kkel 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-kkel korábban már kezelt HIV-fertőzött betegeknél. A 020 jelű vizsgálat hasonló aktivitást mutatott korábban NRTI-kkel 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 kezelésekkal 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 3. táblázat tartalmazza. A kezelési 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 betegeknek tekintették, akiknek a hiányzó vizsgálati időpontokban 50 feletti vagy 400 kópia/ml feletti HIV-RNS értékeik voltak.

3. táblázat: A 006 jelzésű vizsgálatban kapott hatékonysági eredmények

		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%-os CI ^b)	< 50 kópia/ml (95%-os CI ^b)	
Kezelési sémák ^d	n	48 hét	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-értékekkel és az 50 kópia/ml alatti HIV-RNS-értékekkel 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 4. 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 kezelési válaszok aránya azoknál volt a legmagasabb, akiknél NRTI-ket váltottak.

4. 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 plazma HIV-RNS-tartalma				A kiindulási CD4-sejtszámhoz viszonyított átlagos változás	
		%	(95%-os CI. ^c)	%	(95%-os CI.)	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 és serdülők

Az AI266922-es jelzésű, nyílt vizsgálat a didanozinnal és emtricitabinnal kombinált SUSTIVA farmakokinetikáját, biztonságosságát, tolerálhatóságát és antivirális aktivitását vizsgálta az antiretrovirális szerrel még nem kezelt, illetve az ilyen szerekkkel már kezelt gyermekgyógyászati betegek körében. Harminchét 3 hónapos-6 éves beteget kezeltek SUSTIVA-val (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 <400 kópia/ml, illetve <50 kópia/ml HIV RNS értékeket mutató betegek összesített aránya 57% (21/37), illetve 46% (17/37) volt. A CD4⁺ szám növekedésének medián értéke 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 SUSTIVA farmakokinetikáját, biztonságosságát, tolerálhatóságát és antivirális aktivitását vizsgálta az antiretrovirális szerrel még nem kezelt gyermekgyógyászati betegek körében. Negyvenhárom 3 hónapos-21 éves beteget kezeltek SUSTIVA-val (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 SUSTIVA 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 SUSTIVA-val (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+ százalék-arány 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 csúskonzentrációt (1,6 – 9,1 µM). A C_{max} és az AUC-értékek az 1600 mg-os adagig dóziszfüggő módon nőttek. E növekedés nem volt lineáris, ami azt jelezte, hogy magasabb dózisok esetén csökken a felszívódás. A plazmabeli csúskonzentrációk eléréséhez szükséges idő (3 – 5 óra) a többszöri beadást követően nem változott, és a plazmakonzentrációk 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 efavirennzel kezelt 35 betegeknél egyensúlyi állapotban az átlagos C_{max} 12,9 ± 3,7 mM (29%) [átlag ± S.D. (% C.V.)], a C_{min} 5,6 ± 3,2 µM (57%), az AUC pedig 184 ± 73 mM·h (40%) volt.

A táplálék hatása

Nem fertőzött önkéntesekben egyszeri 600 mg-os dózisé efavirenz kemény kapszula biológiai hasznosíthatósága zsírban gazdag táplálékkal együtt történő bevételekor 22%-kal, a szokásos összetételű táplálékkal együtt történő bevételekor pedig 17%-kal nőtt a koplaláskor bevett 600 mg-os dózis biológiai hasznosíthatóságához képest (lásd 4.4 pont).

A kemény kapszula közvetítő élelmiszerrel összekevert tartalmának biológiai hasznosíthatósága

Egészséges felnőtt alanyoknál a három 200 mg-os kemény kapszula tartalmának és 2 kiskanál meghatározott közvetítő élelmiszernek (almakompót, szőlőzselé, joghurt vagy anyatej-helyettesítő tápszer) a keverékeként beadott efavirenz AUC-értéke teljesíti a bioekvivalenciai kritériumokat az éhgyomorra beadott teljes kapszula AUC-értéke szempontjából.

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 efavirennel kapó HIV-1 fertőzött betegeknél (n = 9) a cerebrospinalis folyadékban mérhető koncentrációk a megfelelő plazmakonzentrációk 0,26 – 1,19%-a között változtak (átlag: 0,69%). Ez az arány mintegy háromszor nagyobb, mint az efavirenz fehérjéhez nem kötött (szabad) frakciójának plazmakonzentrációja.

Biotranszformáció

Embereken folytatott vizsgálatok, valamint az emberi máj-mikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az efavirennel 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 izoenzimek, 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 betegekben, 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 jelzett (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, 2. 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 véghatása 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-csoportéhoz viszonyítva nem mutatott jelentős eltérést. Nem állt rendelkezésre elegendő adat annak meghatározására, hogy a közepesen 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 betegekben még nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat.

Gyermekek:

Az efavirenz dinamikus egyensúlyi állapotbeli farmakokinetikai paramétereit a gyermekgyógyászati betegek esetében egy populációs farmakokinetikai modell segítségével becsülték meg, melyet az 5. táblázat foglal össze testsúlytartományok szerint, illetve az ezeknek megfelelő ajánlott adagoknak megfelelően.

5. táblázat: Az efavirenz (kapszula/szétnyitott kapszula) várható farmakokinetikai jellemzői a dinamikus egyensúlyi állapotban, a HIV-fertőzött gyermekgyógyászati betegek körében

Testtömeg	Adag	Átlagos AUC ₍₀₋₂₄₎ μM·óra	Átlagos C _{max} μg/ml	Átlagos C _{min} μg/ml
3,5-5 kg	100 mg	220,52	5,81	2,43
5-7,5 kg	150 mg	262,62	7,07	2,71
7,5-10 kg	200 mg	284,28	7,75	2,87
10-15 kg	200 mg	238,14	6,54	2,32
15-20 kg	250 mg	233,98	6,47	2,3
20-25 kg	300 mg	257,56	7,04	2,55
25-32,5 kg	350 mg	262,37	7,12	2,68
32,5-40 kg	400 mg	259,79	6,96	2,69
>40 kg	600 mg	254,78	6,57	2,82

5.3 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 szápadhasadék (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

SUSTIVA 50 mg kemény kapszula

Kapszulamag: nátrium-lauril-szulfát, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, karboximetil-keményítő-nátrium.

Kapszulahéj: zselatin, nátrium-lauril-szulfát, sárga vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171), szilícium-dioxid (E551).

Jelölőfesték: kárminsav (E120), indigókármin (E132), titán-dioxid (E171).

SUSTIVA 100 mg kemény kapszula

Kapszulamag: nátrium-lauril-szulfát, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, karboximetil-keményítő-nátrium.

Kapszulahéj: zselatin, nátrium-lauril-szulfát, titán-dioxid (E171), szilícium-dioxid (E551).

Jelölőfesték: kárminsav (E120), indigókármin (E132), titán-dioxid (E171).

SUSTIVA 200 mg kemény kapszula

Kapszulamag: nátrium-lauril-szulfát, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, karboximetil-keményítő-nátrium.

Kapszulahéj: zselatin, nátrium-lauril-szulfát, sárga vas-oxid (E172), szilícium-dioxid (E551).

Jelölőfesték: kárminsav (E120), indigókármin (E132), titán-dioxid (E171).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

SUSTIVA 50 mg kemény kapszula

SUSTIVA 100 mg kemény kapszula

3 év.

SUSTIVA 200 mg kemény kapszula

Tartályban: 3 év.

Buborékfóliában: 2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

SUSTIVA 50 mg kemény kapszula

Polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott HDPE-tartály. Minden dobozban egy darab, 30 kemény kapszulát tartalmazó tartály van.

SUSTIVA 100 mg kemény kapszula

Gyermekbiztonsági-záras polipropilén tetővel ellátott HDPE-palackok. Minden dobozban egy darab, 30 kemény kapszulát tartalmazó palack van.

SUSTIVA 200 mg kemény kapszula

Gyermekbiztonsági-záras polipropilén tetővel ellátott HDPE- tartály. Minden dobozban egy darab, 90 kemény kapszulát tartály palack van. 42 × 1 kemény kapszulát tartalmazó adagonként perforált alumínium/PVC buborékfólia.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

Alkalmazása gyermekeknél

A legalább 3 hónapos és legalább 3,5 kg testtömegű betegeknél, akik nem tudják lenyelni a kapszulákat, a kapszula tartalma kis mennyiségű (1-2 teáskanálnyi) étellel is beadható, a kapszula-szétnyitási módszert alkalmazva. A betegeket és a gondozókat meg kell tanítani arra, hogy a kapszulatartalom kiömlésének vagy a levegőbe történő szétszóródásának elkerülése érdekében óvatosan nyissák ki a kapszulát. Javasolt, hogy a kapszulát a kapszula feji végével felfele tartsák, majd a kapszula fejet húzzák le a kapszula testéről, és a kapszula tartalmát egy kis tartályban keverjék össze az étellel. A keveréket amilyen hamar csak lehet, de legkésőbb 30 perccel az összekeverés után be kell adni. Az efavirenz-élelmiszer keverék beadása után egy újabb, kis mennyiségű (megközelítőleg 2 teáskanálnyi) ételt kell tenni az üres keverőtartályba, a gyógyszer maradékának feloldása érdekében össze kell keverni, és be kell adni a betegnek. Az efavirenz beadása után 2 órán át nem szabad további ételt fogyasztani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/110/001-004

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1999. május 28.

A forgalomba hozatali engedély legutolsó megújításának dátuma: 2014. április 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

SUSTIVA 600 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

600 mg efavirenzt tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

249,6 mg laktózt (monohidrát formájában) tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Sötét sárga, hosszúkás alakú, mindkét oldalán „SUSTIVA” jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Kezelési javallatok

A SUSTIVA az 1-es típusú humán immundeficiencia vírussal (HIV-1) fertőzött felnőttek, serdülők és 3 hónapos vagy annál idősebb, illetve legalább 3,5 kg testtömegű gyermekek vírus elleni kombinációs kezelésére javallt.

A SUSTIVA-t nem tanulmányozták kellő alapossággal az előrehaladott HIV-betegségben szenvedőknél, nevezetesen a < 50 sejt/mm³-es CD4-számmal rendelkező betegeknél, 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 a SUSTIVA-t tartalmazó kezelési kombinációk sikertelensége után a proteázgátlókra alapozott kombinációs terápia milyen hatékonyságú.

A klinikai és farmakodinámias tudnivalók összefoglalását lásd az 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és az alkalmazás módja

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).

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

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 betegeknek 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 betegeknek gondosan ellenőrizni kell a dózisfüggő mellékhatásokat, elsősorban az idegrendszeri tüneteket (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az efavirenz biztonságosságát és hatásosságát 3 hónaposnál fiatalabb vagy 3,5 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

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

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

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

Együttes alkalmazás a terfenadinnal, asztemizollal, ciszapriddal, midazolámmal, triazolámmal, pimoziiddal, 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).

Együttes alkalmazás elbasvirral és grazoprevirrel az elbasvir és a grazoprevir plazmakoncentrációja jelentős csökkenésének lehetősége miatt (lásd 4.5 pont).

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

Azok a betegek, akiknek:

- családi anamnézisében hirtelen halál vagy elektrokardiogrammal kimutatható kongenitális QTc-intervallum megnyúlás vagy bármely egyéb, ismerten QTc-intervallum megnyúlást okozó klinikai állapot szerepel.
- anamnézisében tünetekkel járó szívritmuszavarok szerepelnek vagy klinikailag jelentős bradycardiában szenvednek vagy csökkent balkamrai ejekciós frakcióval társult pangásos szívéltelenségben szenvednek.
- súlyos elektrolit-egyensúly zavara van, pl.: hypokalaemia vagy hypomagnesaemia.

Azok a betegek, akik olyan gyógyszereket szednek, amelyek ismerten QTc-intervallum megnyúlást okoznak (proaritmiás szerek).

Ezek közé tartoznak:

- az IA és III osztályba tartozó antiaritmiás szerek,
- neuroleptikumok, antidepresszáns szerek,
- bizonyos antibiotikumok, beleértve az alábbi osztályokba tartozó néhány szert: makrolidok, fluorokinolonok, imidazol és triazol típusú gombaellenes hatású szerek,
- bizonyos nem szedatív hatású antihisztaminok (terfenadin, asztemizol),
- ciszaprid,
- flekainid,
- bizonyos malária elleni szerek,
- metadon.

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-dizoproxilt tartalmazó fix kombinációs tablettával, kivéve, ha dózismódosítás miatt van rá szükség (például rifampicinnel együtt alkalmazva).

Nem javasolt az efavirenz együttes alkalmazása szofoszbuvirral/velpataszvirral (lásd 4.5 pont).
Nem javasolt az efavirenz együttes alkalmazása velpataszvirral/szofoszbuvirral/voxilaprevirrel (lásd 4.5 pont).

Az efavirenz glecaprevirrel/pibrentaszvirral történő együttes alkalmazása jelentősen csökkentheti a glecaprevir és pibrentaszvir plazmakoncentrációit, amely a terápiás hatás csökkenését eredményezheti. Nem javasolt az efavirenz együttes alkalmazása glecaprevirrel/pibrentaszvirrel (lásd 4.5 pont).

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.

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-, közepesen súlyos 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, hámlassal, 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 hozatal követően súlyos depressziót, befejezett öngyilkosságot, téveszméket, pszichózszerű viselkedést és katatóniát 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, koncentrálóképeség 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 felnőtt és gyermekkorú betegeknél, akiknek ismert kórelőzményében görcsroham szerepelt. Az elsősorban a májon keresztül metabolizálódó görcsgátlógyógyszerek (mint pl. fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál) egyidejű adása esetén a plazmaszintek időszakos ellenőrzése válhat szükségessé. Egy gyógyszerköcsönhatási 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 hozatal 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.

QTc-intervallum megnyúlása

Az efavirenz alkalmazásánál a QTc-intervallum megnyúlását figyelték meg (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Az efavirenz helyett alternatív készítmények alkalmazását kell fontolóra venni olyan gyógyszerrel való együttes alkalmazáskor, amely a *torsade de pointes* ismert kockázatával jár, illetve az olyan betegeknél való alkalmazáskor, akiknél magasabb a *torsade de pointes* kockázata.

A táplálék hatása

Az efavirenz 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 üres gyomorral, lehetőleg lefekvéskor való bevétele.

Immunreaktívációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénekkel szemben gyulladásos 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 jirovecii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór i autoimmunog hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktíváció 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 testtömegindexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszú távú kombinált antiretrovirális terápiában (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 közepesen súlyos 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 súlyosbodik vagy akiknél a szérum transzamináz enzimet 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 vírus elleni 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.

Idősek

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

Gyermekek és serdülők

Az efavirenzt nem értékelték 3 hónaposnál fiatalabb vagy 3,5 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél. Az efavirenz ezért nem adható 3 hónaposnál fiatalabb gyermekeknek. Az efavirenz filmtabletták nem alkalmasak a 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek körében történő alkalmazásra.

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, teljes 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 táplálékkal (pl.: grépfrútlé) együtt adva, amelyek gátolják a CYP3A4 vagy a CYP2B6 aktivitását. Az ezeket az enzimeket indukáló vegyületek vagy gyógynövénykészítmények (pl.: *ginkgo biloba*-kivonatok és közönséges orbáncfű) az efavirenz csökkent plazmakoncentrációit idézhetik elő. A közönséges orbáncfűvel történő együttes alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A *ginkgo biloba*-kivonatokkal történő együttes alkalmazás nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

QT-intervallum megnyúlást okozó gyógyszerek

Ellenjavallt az efavirenz együttes alkalmazása olyan gyógyszerekkel (amelyek QTc-intervallum megnyúlást és *torsade de pointes* okozhatnak), mint például: az IA és III osztályba tartozó antiaritmiás szerek, a neuroleptikumok és antidepresszáns szerek, bizonyos antibiotikumok, beleértve az alábbi osztályokba tartozó néhány szert is: makrolidok, fluorokinolonok, imidazol és triazol típusú gombaellenes hatású szerek, bizonyos nem szedatív hatású antihisztaminok (terfenadin, asztemizol), ciszaprid, flekainid, bizonyos malária elleni szerek és a metadon (lásd 4.3 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 alkalojidoikkal (pl. ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin és metil-ergonovin), mivel metabolizmusuk gátlása súlyos, életveszélyes eseményekhez vezethet (lásd 4.3 pont).

Elbasvir/grazoprevir

Az efavirenz elbasvirrel/grazoprevirrel történő együttes alkalmazása ellenjavallt, mivel az az elbasvirra/grazoprevirre adott virológiai válasz csökkenéséhez vezethet. Ezt a válaszcsökkenést az elbasvir és a grazoprevir plazmakoncentrációinak CYP3A4-indukció által okozott jelentős csökkenése okozza (lásd 4.3 pont).

Közönséges orbáncfű (Hypericum perforatum)

Az efavirenz közönséges orbáncfűvel vagy közönséges orbáncfüvet tartalmazó gyógynövénykészítményekkel történő együttes alkalmazása ellenjavallt. Az egyidejűleg adott közönséges orbáncfű csökkentheti az efavirenz plazmaszintjét. Ez az egyes gyógyszermetabolizáló enzimek és/vagy transzportfehérjék közönséges orbáncfű által kiváltott indukciójának tulajdonítható. Amennyiben a beteg már szed közönséges orbáncfüvet, abba kell hagyni a közönséges orbáncfű adását, ellenőrizni kell a vírusszinteket és – amennyiben lehetséges – az efavirenz szinteket. A közönséges orbáncfű adásának abbahagyását követően az efavirenz szintje megemelkedhet, ezáltal szükségessé válhat az efavirenz adagjának módosítása. A közönséges 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 lenti 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 elleni gyógyszerek		
Proteáz-inhibitorok		
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg naponta egyszer/100 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer, mind étkezés közben bevéve)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 - ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 - ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 - ↓ 51)	Az efavirenz és az atazanavir/ritonavir együttes alkalmazása nem javasolt. Ha az 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.
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg naponta egyszer/200 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer, mind étkezés közben bevéve)	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	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg naponta kétszer*/100 mg naponta kétszer/600 mg naponta egyszer) *kisebb, mint az ajánlott dózisok, 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 dózisával 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.

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
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.
Indinavir/ritonavir/Efavirenz (800 mg naponta kétszer/100 mg naponta kétszer/600 mg naponta egyszer)	Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 – ↓ 32) ^b 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.	Indinavirral vagy indinavir/ritonavirral történő együttadaskor az efavirenz dózismódosítása nem szükséges. Lásd még a lenti, ritonavirre vonatkozó sort.
Lopinavir/ritonavir lágy kapszula vagy belsőleges oldat/Efavirenz Lopinavir/ritonavir tabletták/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.

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
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 dózisban, naponta kétszer adott ritonavirt efavirenzzel 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.	Az efavirenzt alacsony dózisú ritonavirral együtt alkalmazva, gondolni kell arra a lehetőségre, hogy a lehetséges farmakodinámiai interakció miatt az efavirenzzel kapcsolatos mellékhatások incidenciája növekedhet.
Szakovinavir/ritonavir/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták.	Adagolási javaslat megállapításához nem áll rendelkezésre adat. Lásd még a fenti, ritonavirra vonatkozó sort. Az efavirenz szakovinavirrel, 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 koncentrációit nem mérték, hatás nem várható.	Lásd a maravirok tartalmú gyógyszerek alkalmazási előírásait.
Integráz szál transzfer inhibitor		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg egyszeri dózis/ -)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1 indukció)	Dózismódosításra a raltegravir esetében 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
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). 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 együttdása 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% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 14% (CYP3A indukció - a boceprevirre gyakorolt hatás) *0-8 óra A „nincs hatás” (↔) jelentése: ≤20% becsült átlagarány csökkenés vagy ≤25% becsült átlagarány növekedés	Efavirenzzel történő együttdáskor a boceprevir minimális plazmakoncentrációja lecsökkent. A boceprevir 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.

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
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 enzim indukció)	Szimeprevir és efavirenz együttes alkalmazása a CYP3A4 efavirenz általi indukciója miatt a szimeprevir plazmakoncentrációjának jelentős csökkenéséhez vezethet, mely a szimeprevir terápiás hatásának megszűnését eredményezheti. A szimeprevir és efavirenz együttes alkalmazása nem javasolt.
Szofoszbuvir/velpataszvir	↔szofoszbuvir ↓velpataszvir ↔efavirenz	A szofoszbuvir/velpataszvir és az efavirenz együttes alkalmazása a velpataszvir szisztémás expozíciójának (körülbelül 50%-os) csökkenését eredményezte. A velpataszvirra kifejtett hatás mechanizmusa CYP3A és CYP2B6 efavirenz általi indukciója. A szofoszbuvir/velpataszvir és az efavirenz együttes alkalmazása nem javasolt. További információkért olvassa el a szofoszbuvir/velpataszvir alkalmazási előírását.
Velpataszvir/Szofoszbuvir/voxilaprevir	↓velpataszvir ↓voxilaprevir	A velpataszvir/szofoszbuvir/voxilaprevir és az efavirenz együttes alkalmazása nem javasolt, mivel csökkentheti a velpataszvir és voxilaprevir koncentrációkat. További információkért olvassa el a velpataszvir/szofoszbuvir/voxilaprevir alkalmazási előírását.
Proteáz-inhibitor: Elbasvir/grazoprevir	↓elbasvir ↓grazoprevir ↔efavirenz	Az efavirenz elbasvirrel/grazoprevirrel történő együttes alkalmazása ellenjavallt, mivel az az elbasvirra/grazoprevirre adott virológiai válasz csökkenéséhez vezethet. Ezt a válaszcsökkenést az elbasvir és grazoprevir plazmakoncentrációjának CYP3A4-indukció által okozott jelentős csökkenése okozza. További információkért olvassa el a elbasvir/grazoprevir alkalmazási előírását.

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
Glecaprevir/pibrentasvir	↓glecaprevir ↓pibrentasvir	Az efavirenz glecaprevirrel/pibrentasvirrel történő együttes alkalmazása jelentősen csökkentheti a glecaprevir és pibrentasvir plazmakoncentrációit, amely a terápiás hatás csökkenését eredményezheti. A glecaprevir/pibrentasvir és az efavirenz együttes alkalmazása nem javasolt. További információkért olvassa el a glecaprevir/pibrentasvir alkalmazási előírását.
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-hidroxiemetabolit: 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.
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 megkésztetését 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).

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
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 - beleértve a 600 mg-os adagot is - 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 gomba elleni 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/Efavirenz (400 mg naponta kétszer/300 mg naponta egyszer)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% 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)	Az efavirenz vorikonazollal történő együttes alkalmazásakor a vorikonazol fenntartó dózisát napi kétszer 400 mg-ra kell emelni, míg az efavirenz dózisát 50%-kal csökkenteni kell (azaz napi 300 mg-ra). Amikor a vorikonazol-kezelés befejeződött, vissza kell állítani az efavirenz kezdeti dózisát.

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
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 tabletta, 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 hatásosság 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 efavirenzzel történő együttes alkalmazását kerülni kell.
Parazitaellenes készítmények		
Prazikvantel/efavirenz vagy ritonavir (egyszeri adag)	Prazikvantel: AUC: ↓ 77%	Az efavirenzzel történő egyidejű alkalmazás nem javasolt a prazikvantel plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése miatt, ami az efavirenz májmetabolizmust fokozó hatása miatt a kezelés sikertelenségének kockázatát jelenti. Amennyiben ezen kombináció alkalmazására van szükség, megfontolandó a prazikvantel emelt dózisának adása.
SAVKÖZÖMBŐSÍTŐ KÉSZÍTMÉNYEK		
Alumínium-hidroxid–magnézium-hidroxid–szimetikon antacid/Efavirenz (30 ml egyszeri adag/400 mg egyszeri adag) Famotidin/Efavirenz (40 mg egyszeri adag/400 mg egyszeri adag)	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
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 dózisának 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 dózisainak 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.

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
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, és nem valószínű, hogy ugyanazokért a metabolikus enzimekért és eliminációs reakcióutakért versengenek, mint az efavirenz.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.
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 dózisát 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 (elhúzódo 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.

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
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) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 – ↓ 75) N-monodezmetil-diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 – ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 – ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 – ↓ 52) 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.	A diltiazem dózisának módosítását a klinikai válaszhoz kell igazítani (lásd a diltiazem alkalmazási előírását). Az efavirenz dózismódosítására nincs szükség.
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 dózisának módosítását a klinikai válaszhoz kell igazítani (lásd a kalciumcsatorna-blokkoló alkalmazási előírását).
LIPIDSZINT-CSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK		
HMG Co-A redukáz inhibitorok		
Atorvasztatin/Efavirenz (10 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Atorvasztatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 – ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 – ↓ 26) 2-hidroxi-atorvasztatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 – ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 – ↓ 23) 4-hidroxi-atorvasztatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 – ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 – ↓ 51) Összes aktív HMG Co-A redukáz inhibitor: AUC: ↓ 34% (↓ 21 – ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 – ↓ 26)	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.

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
Szimvasztatin/Efavirenz (40 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Szimvasztatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 – ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 – ↓ 79) Szimvasztatinsav: AUC: ↓ 58% (↓ 39 – ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 – ↓ 58) Összes aktív HMG Co-A redukáz 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.	A koleszterinszinteket rendszeresen ellenőrizni kell. A szimvasztatin dózismódosítására szükség lehet (lásd a szimvasztatin alkalmazási előírását). Az efavirenz 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		
Oralis: 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).

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
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 terápiaiban 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 változókényabbak voltak. A progeszteron plazma szintjei az efavirenzt és DMPA-t kapó egyéneknél mindkét vizsgálatban alacsonyak maradtak, ami megegyezik az ovuláció elnyomásának következményével.	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 etonogesztrel expozíció csökkenésére (a CYP3A4 indukció következtében) számítani lehet. A forgalomba hozatalt követően az efavirenzt kapó egyéneknél néhány esetben beszámoltak az etonogesztrel fogamzásgátló hatásának sikertelenségéről.	A hormonális fogamzásgátlás mellett valamilyen megbízható mechanikus fogamzásgátló módszert is alkalmazni kell (lásd 4.6 pont).
IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK		
A CYP3A4 által metabolizált immunszuppresszánsok (pl.: ciklosporin, takrolimus, szilrolimusz)/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).
NEM OPIOID FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK		
Metamizol/Efavirenz	Az efavirenz és metamizol (amely a metabolizáló enzimek, többek között a CYP2B6 és a CYP3A4 induktora) együttes alkalmazása az efavirenz plazmakoncentrációjának csökkenését okozhatja, ami a klinikai hatékonyság potenciális csökkenéséhez vezethet.	Ezért a metamizol és az efavirenz egyidejű alkalmazása során óvatosság javasolt; a klinikai választ és/vagy a gyógyszer szintjét szükség szerint ellenőrizni kell.

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 efavirennel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ÓPIÁTOK		
Metadon/Efavirennz (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 drogokat fogyasztó betegeken végzett vizsgálat során az efavirenn 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.	Az efavirennel történő együttes alkalmazás a QTc-intervallum megnyúlásának kockázata miatt kerülendő (lásd 4.3 pont).
Buprenorfin/naloxon/Efavirennz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71% Efavirennz: Nincs klinikailag szignifikáns farmakokinetikai interakció.	A buprenorfin expozíció csökkenésének ellenére a betegeknek nem voltak elvonási tünetek. Nem biztos, hogy dózismódosításra van szükség a buprenorfin, vagy az efavirenn esetében a gyógyszerek együttes alkalmazásakor.

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

^b 95%-os konfidencia-intervallum.

Egyéb interakciók: Az efavirenn nem kötődik a kannabinoid receptorokhoz. Az efavirennzt kapott nem fertőzött és HIV-fertőzött egyéneknek 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

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 efavirenn hosszú felezési ideje miatt az efavirenn szedésének abbahagyását követő 12 hét során megfelelő fogamzásgátlás alkalmazása javasolt.

Terhesség

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

Hét retrospektív jelentés érkezett a velőcsőzáródási rendellenességeknek megfelelő eltérésekről, ide értve a meningomyelokélt, melyeknél az expozíció minden esetben olyan anyáknál következett be, akik az első trimeszterben kaptak efavirennzt tartalmazó kezelést (kivéve minden efavirennz-tartalmú fix kombinációs tablettát). A fix dózisú, efavirennz, 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 megfigyeltekhez. 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. A HIV-fertőzés átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

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

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 pszichózszerű 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 közepesen súlyos 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 ($< 1/10\ 000$).

Immunrendszeri betegségek és tünetek	
nem gyakori	hyperszenzitivitás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
gyakori	hypertrigliceridaemia*
nem gyakori	hypercholesterinaemia*
Pszichiátriai kórképek	
gyakori	szokatlan álmok, szorongás, depresszió, insomnia*
nem gyakori	érzelmi labilitás, agresszió, tudatzavar, euphorikus állapot, hallucinációk, mánia, paranoia, pszichózis [‡] , öngyilkossági kísérlet, öngyilkossági gondolatok, katatónia*
ritka	téveszme ^{††} , neurosis ^{††} , befejezett öngyilkosság ^{††*}
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
gyakori	cerebelláris eredetű koordinációs- és egyensúlyzavarok [‡] , figyelemzavar (3,6%), szédülés (8,5%), fejfájás (5,7%), aluszékonyság (2,0%)*
nem gyakori	nyugtalanág, amnézia, ataxia, koordinációs zavarok, convulsiók, gondolkodási zavarok, tremor [‡]
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
nem gyakori	homályos látás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
nem gyakori	tinnitus [‡] , vertigo
Érbetegségek és tünetek	
nem gyakori	kipirulás [‡]

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
gyakori	hasi fájdalom, hasmenés, hányinger, hányás
nem gyakori	pancreatitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
gyakori	glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT) emelkedett*, glutamát-piruvát transzamináz (GPT) emelkedett*, gamma-glutamiltanszferáz (GGT) emelkedett*
nem gyakori	acut hepatitis
ritka	májelégtelenség ^{†‡*}
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
nagyon gyakori	kiütés (11,6%)*
gyakori	pruritus
nem gyakori	erythema multiforme, Stevens–Johnson-szindróma*
ritka	fotoallergiás dermatitis [‡]
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
nem gyakori	gynaecomastia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
gyakori	fáradtság

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

A kiemelt mellékhatások leírása

A forgalomba hozatal követő mellékhatás-figyelésből származó információk

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

[‡] Ezeket a mellékhatásokat a forgalomba hozatal 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 előírásra 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-, közepesen súlyos maculopapulosus 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 újratekázható azoknál a betegeknél, akik a terápiát kiütés jelentkezése miatt megszakították. Az efavirenz alkalmazásának újratekázésekor 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 nevirapinról efavirenz terápia 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 betegeknél 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 betegeknél, akiknek kórelőzményében pszichiátriai kórképek szerepelnek, ezeknél a betegeknél az előfordulási gyakoriság 0,3%-tól (mániás reakciók) 2,0%-ig (súlyos depresszió és öngyilkossági gondolatok) terjed. A forgalomba hozatalt követően befejezett öngyilkosságot, téveszmét, pszichóziisszerű viselkedést és katatóniát is jelentettek.

Idegrendszeri tünetek

Kontroll vizsgálatokban gyakran, de nem kizárólagosan az alábbi mellékhatásokat észlelték: szédülés, álmatlanság, aluszékonyság, koncentrációzavar, szokatlan álmok. A betegek 19%-a észlelt mérsékelt vagy súlyos fokú idegrendszeri tüneteket (ebből súlyos tünet: 2%), míg a kontroll készítményeket kapó betegeknél 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 bevétel javítja ezeknek a tüneteknek a tolerálhatóságát, és az javasolható a terápia első heteiben, valamint az olyan betegeknél, 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 hosszú távú adatok elemzése azt mutatta, hogy a 24 hetes kezelést követően az újonnan fellépő idegrendszeri tünetek incidenciája az efavirenzzel kezelt betegeknél általában hasonló volt a kontroll karon megfigyelthez.

Májelégtelenség

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

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekkel szemben gyulladásos 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 hosszú távú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatható rendellenességek

Májenzimek: A glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT vagy AST) és a glutamát-piruvát transzamináz (GPT vagy 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 és serdülők

A gyermekek esetében előforduló mellékhatások általában a felnőttekéhez hasonlóak voltak. Gyermekek esetében gyakrabban figyeltek meg kiütéseket (182 efavirenzzel kezelt gyermek közül 59-nél (32%)), melyek több esetben öltöttek súlyos formát (a 182 gyermek közül 6-nál súlyos kiütéseket figyeltek meg (3,3%)). Gyermekeknél 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 GOT-emelkedést, valamint külön-külön, a betegek 20%-ánál, illetve 7%-ánál figyeltek meg a normálérték felső határának ötszörösét meghaladó GPT-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 Túlادagolás

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

Az efavirenz-túlادagolás 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 túlادagolásának 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 Farmakodinamiás tulajdonságok

Farmakokezelési 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 sejt DNS-polimerázait (α , β , γ vagy δ).

Szív-elektrofiziológia

Az efavirenz QTc-intervallum megnyúlásra gyakorolt hatását egy nyílt, pozitív- és placebo-kontrollos, fix egyszeres szekvenciájú, 3 periódusú, 3 kezelésből álló, kereszttezett elrendezésű, QT-vizsgálatban értékelték 58, CYP2B6 polimorfizmust mutató, egészséges önkéntes bevonásával. Az efavirenz átlagos C_{max} -értéke CYP2B6 *6/*6 genotípusú vizsgálati alanyoknál a 14 napon át adott 600 mg-os napi adagot követően 2,25-szorosa volt a CYP2B6 *1/*1 genotípusú alanyoknál megfigyelt átlagos C_{max} -értéknek. Az efavirenz koncentráció és a QTc-intervallum megnyúlása között pozitív összefüggést figyeltek meg. A koncentráció és a QTc közötti összefüggés alapján, az átlagos

QTc-intervallum megnyúlás és annak 90%-os felső határérték konfidencia intervalluma 8,7 ms és 11,3 ms a CYP2B6*6/*6 genotípusú vizsgálati alanyoknál a 14 napon át adott 600 mg-os napi adagot követően (lásd 4.5 pont).

Vírus elleni 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 sejtenyészeten mutatott hatékonysága hasonló volt a vad típusú vírustörzsekkel szemben megfigyelt hatékonysághoz. A sejtenyészeten az efavirenzzel szembeni legnagyobb rezisztenciát eredményező egyedi szubsztitúciók a 100-as pozícióban bekövetkezett, leucinról 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 vizsgálata 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 vírus elleni gyógyszerektől.

Keresztrezisztencia

Az efavirenz, a nevirapin és a delavirdin sejtenyészeten 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 K103N-szubsztitúciót. 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 (PBMC) nyert vírusizolátumokat megvizsgálták az NNRTI-kkel 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 sejtenyészeten érzékeny maradt az efavirenzre, és érzékeny volt a nevirapinra és a delavirdinre is.

Az efavirenz és a proteázgátlók közötti keresztrezisztencia lehetősége – a célenzimek 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-kkel és/vagy proteázgátlókkal kombinációban adott efavirennel 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-kkel korábban már kezelt HIV-fertőzött betegeknél. A 020 jelű vizsgálat hasonló aktivitást mutatott korábban NRTI-kkel 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 kezelésekkal 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 kezelési válaszadási arányok elemzése során (a vizsgálatot 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 betegeknek 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

		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%-os CI ^b)	< 50 kópia/ml (95%-os CI ^b)	
Kezelési sémák ^d	n	48 hét	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-értékekkel és az 50 kópia/ml alatti HIV-RNS-értékekkel 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 kezelési válaszok aránya azoknál volt a legmagasabb, akiknél NRTI-ket váltottak.

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

		A kezelésre reagálók aránya (NC = F ^{**}) A plazma HIV-RNS-tartalma				A kiindulási CD4-sejtszámhoz viszonyított átlagos változás	
A vizsgálat száma/ kezelési sémák ^b	n	%	(95%-os CI ^c)	%	(95%-os CI)	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 SUSTIVA farmakokinetikáját, biztonságosságát, tolerálhatóságát és antivirális aktivitását vizsgálta az antiretrovirális szerrel még nem kezelt, illetve az ilyen szerekkkel már kezelt gyermekgyógyászati betegek körében. Harminchét 3 hónapos-6 éves beteget kezeltek SUSTIVA-val (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 <400 kópia/ml, illetve <50 kópia/ml HIV RNS értékeket mutató betegek összesített aránya 57% (21/37), illetve 46% (17/37) volt. A CD4+ szám növekedésének medián értéke 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 SUSTIVA farmakokinetikáját, biztonságosságát, tolerálhatóságát és antivirális aktivitását vizsgálta az antiretrovirális szerrel még nem kezelt gyermekgyógyászati betegek körében. Negyvenhárom 3 hónapos-21 éves beteget kezeltek SUSTIVA-val (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/mm^3 , a CD4+ százalékarány-növekedésének medián értéke pedig 13% volt.

A PACTG 382-es, nyílt vizsgálat a nelfinavirrel és egy NRTI-vel kombinált SUSTIVA 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 SUSTIVA-val (a medián életkor 5,7 év volt). A kiindulás pillanatában a plazma HIV-1 RNS tartalmának medián értéke $4,57 \log_{10}$ kópia/ml, a CD4+ sejtszám medián értéke 755 sejt/mm^3 , 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/mm^3 , a CD4+ százalék-arány 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 csúskonzentrációt ($1,6 - 9,1 \mu\text{M}$). 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 csúskonzentrációk eléréséhez szükséges idő (3 – 5 óra) a többszöri beadást követően nem változott, és a plazmakonzentrációk 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 betegeknél egyensúlyi állapotban az átlagos $C_{\max}$ $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (29%) [átlag $\pm$ S.D. (% C.V.)], a $C_{\min}$ $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ (57%), az AUC pedig $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (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 efavirennel kapó HIV-1 fertőzött betegeknél ($n = 9$) a cerebrospinalis folyadékban mérhető koncentrációk a megfelelő plazmakonzentrációk 0,26 - 1,19%-a között változtak (átlag: 0,69%). Ez az arány mintegy háromszor nagyobb, mint az efavirenz fehérjéhez nem kötött (szabad) frakciójának plazmakonzentrációja.

Biotranszformáció

Embereken folytatott vizsgálatok, valamint az emberi máj-mikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az efavirennel 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 betegekben, akik a CYP2B6 izoenzim homozigóta G516T genetikai variánsát hordozzák. Ezen összefüggés klinikai hatásai ismeretlenek, mindazonáltal az efavirenzrel 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, 2. táblázat).

Noha az *in vitro* adatok azt sugallják, hogy az efavirenz gátolja a CYP2C9-et és a CYP2C19-et, efavirenzrel történt *in vivo* együttes alkalmazás során ezen enzimek szubsztrátjaival mind emelkedett, mind csökkent expozíciót mutató, egymásnak ellentmondó jelentések születtek. Az együttes alkalmazás véghatása 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-csoportéhoz viszonyítva nem mutatott jelentős eltérést. Nem állt rendelkezésre elegendő adat annak meghatározására, hogy a közepesen 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 betegekben még nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat.

Gyermekek

Az efavirenz dinamikus egyensúlyi állapotbeli farmakokinetikai paramétereit a gyermekgyógyászati betegek esetében egy populációs farmakokinetikai modell segítségével becsülték meg, melyet a 4. táblázat foglal össze testsúlytartományok szerint, illetve az ezeknek megfelelő ajánlott adagoknak megfelelően.

4. táblázat: Az efavirenz (kapszula/szétnyitott kapszula) várható farmakokinetikai jellemzői a dinamikus egyensúlyi állapotban, a HIV-fertőzött gyermekgyógyászati betegek körében

Testsúly	Adag	Átlagos AUC ₍₀₋₂₄₎ µM·óra	Átlagos C _{max} µg/ml	Átlagos C _{min} µg/ml
3,5-5 kg	100 mg	220,52	5,81	2,43
5-7,5 kg	150 mg	262,62	7,07	2,71
7,5-10 kg	200 mg	284,28	7,75	2,87
10-15 kg	200 mg	238,14	6,54	2,32

15-20 kg	250 mg	233,98	6,47	2,3
20-25 kg	300 mg	257,56	7,04	2,55
25-32,5 kg	350 mg	262,37	7,12	2,68
32,5-40 kg	400 mg	259,79	6,96	2,69
>40 kg	600 mg	254,78	6,57	2,82

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

A hagyományos genotoxicitási vizsgálatokban az efavirenz nem mutatott mutagén vagy clastogén 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 szájpadhasadék (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

Kroszkarmellóz-nátrium
Mikrokristályos cellulóz
Nátrium-lauril-szulfát
Hidroxipropilcellulóz
Laktóz-monohidrát
Magnezium-sztearát

Filmbevonat

Hipromellóz (E464)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol 400
Sárga vasoxid (E172)
Karnauba viasz

Jelölőfesték

Hipromellóz (E464)
Propilénglikol
Kárminsav (E120)
Indigókármin (E132)
Titán-dioxid (E171)

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

Polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott HDPE tartály. Minden dobozban egy darab, 30 filmtablettát tartalmazó tartály van. 30 × 1 db vagy 90 db (3 db 30 × 1 db-os kiszerelés) filmtablettát tartalmazó kiszerelés, alumínium/PVC adagonként perforált buboréksomagolásban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/110/008 - tartály
EU/1/99/110/009 - buborékfólia
EU/1/99/110/010 - buborékfólia

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1999. május 28.

A forgalomba hozatali engedély legutolsó megújításának dátuma: 2014. április 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

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

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Egyesült Királyság

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

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

1. 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

2. Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

1. ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
2. ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A KÜLSŐ FALTKARTON ÉS A TARTÁLY CÍMKÉJÉNEK SZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

SUSTIVA 50 mg kemény kapszula
efavirenz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg efavirenzt tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A készítmény laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db kemény kapszula

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

Alkalmazás 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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/110/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

SUSTIVA 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Doboz: Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Doboz:
PC:
SN:
NN:>

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A KÜLSŐ FALTKARTON ÉS A TARTÁLY CÍMKÉJÉNEK SZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

SUSTIVA 100 mg kemény kapszula
efavirenz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg efavirenzt tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A készítmény laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db kemény kapszula

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

Alkalmazás 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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/110/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

SUSTIVA 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Doboz: Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Doboz:
PC:
SN:
<NN:>

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A KÜLSŐ FALTKARTON ÉS A TARTÁLY CÍMKÉJÉNEK SZÖVEGE

A KÜLSŐ FALTKARTON ÉS A BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ DOBOZ SZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

SUSTIVA 200 mg kemény kapszula
efavirenz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg efavirenzt tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A készítmény laktóz-monohidrátot tartály.
További információért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

90 db kemény kapszula: palack
42 × 1 db kemény kapszula: buborékfólia

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/110/003 – tartály
EU/1/99/110/004 - buborékfólia

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETT INFORMÁCIÓK

SUSTIVA 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Doboz: Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Doboz
PC:
SN:
<NN:>

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKFÓLIA SZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

SUSTIVA 200 mg kemény kapszula
efavirenz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**A KÜLSŐ FALTKARTON ÉS A TARTÁLY CÍMKÉJÉNEK SZÖVEGE
A BUBORÉKFÓLIÁT TARTALMAZÓ DOBOZ SZÖVEGE**

1. A GYÓGYSZER NEVE

SUSTIVA 600 mg filmtabletta
efavirenz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg efavirenzt tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A készítmény laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

tartály:
30 db filmtabletta

Buborékfólia:
30 × 1 db filmtabletta

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

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

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYT 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 GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Tartály:
EU/1/99/110/008

Buborékfólia:
EU/1/99/110/009

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

SUSTIVA 600 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Doboz: Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Doboz

PC:

SN:

<NN:>

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁSÚ BUBORÉKFÓLIA KÜLSŐ FALTKARTONJÁNAK SZÖVEGE
(A KÉK DOBOZZAL EGYÜTT)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

SUSTIVA 600 mg filmtabletta
efavirenz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg efavirenzt tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A készítmény laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás: 90 db (3 db 30 × 1 db-os kiszerelés) filmtabletta

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

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

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYT
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 GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/110/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

SUSTIVA 600 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Doboz: Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Doboz
PC:
SN:
<NN:>

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÖBBCSOMAGOS KISZERELÉS RÉSZÉT KÉPEZŐ BELSŐ BUBORÉKFÓLIA

FALTKARTON SZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

SUSTIVA 600 mg filmtabletta
efavirenz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg efavirenzt tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A készítmény laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 × 1 db filmtabletta
3 dobozból álló többcsomagos kiszerelés része, mely mindegyik 30 × 1 db filmtablettát tartalmaz.
Külön nem árusítható.

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

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

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYT 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 GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/110/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

SUSTIVA 300 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Doboz: Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Doboz

PC:

SN:

<NN:>

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKFÓLIA SZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

SUSTIVA 600 mg filmtabletta
efavirenz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

SUSTIVA 50 mg kemény kapszula efavirenz

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

- Tartsa meg a betegájékoztatót, 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 betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

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

1. Milyen típusú gyógyszer a SUSTIVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A SUSTIVA, 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-1) okozta fertőzés ellen.** Felnőttek, serdülők, valamint 3 hónapos és idősebb, illetve legalább 3,5 kg testtömegű gyermekek számára.

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

2. Tudnivalók a SUSTIVA szedése előtt

Ne szedje a SUSTIVA-t:

- ha **allergiás** az efavirenzre vagy a SUSTIVA gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Tanácsért forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- ha **súlyos májbetegsége van**
- ha **Önnek szívpanaszai vannak, mint például a szívverés ritmusának vagy percenkénti számának megváltozása, lassú szívverése vagy súlyos szívbetegsége van.**
- ha családja bármelyik tagja (szülők, nagyszülők, testvérek) szívbetegség miatt hirtelen meghalt vagy szívbetegséggel született.
- ha kezelőorvosa arról tájékoztatta Önt, hogy vérében magas vagy alacsony az elektrolitok, mint például a kálium vagy magnézium szintje.

- **ha jelenleg** az alább felsorolt gyógyszerek **bármelyikét szedi**(lásd még: „Egyéb gyógyszerek és a Sustiva” c. részt):
 - **asztemizol vagy terfenadin** (allergia tüneteinek kezelésére használatos)
 - **bepiridil** (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, imipramin, amitriptilin vagy kломipramin** (bizonyos mentális állapotok kezelésére)
 - **elbasvir vagy grazoprevir** (a hepatitisz C kezelésére)
 - **közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)** (depresszió és szorongás kezelésére használt gyógynövény)
 - **flekainid, metoprolol** (a szívritmuszavar kezelésére használatos)
 - **bizonyos antibiotikumok** (makrolidok, fluorokinolonok, imidazol)
 - **triazol típusú gombaelleni szerek**
 - **malária elleni kezelésre szolgáló bizonyos szerek**
 - **metadon** (az opiát függőség kezelésére használatos)

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A SUSTIVA szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

- **A SUSTIVA-t a HIV-vírus ellen ható egyéb gyógyszerekkel együtt kell szedni.** Ha azért kezdi meg a SUSTIVA szedését, mert a jelenlegi kezelése nem akadályozta meg a vírus szaporodását, egyidőben meg kell kezdenie egy másik, korábban nem alkalmazott gyógyszer szedését is.
- Ez a gyógyszer nem gyógyítja ki Önt a HIV-fertőzéstől, és Önnél továbbra is kialakulhatnak a HIV okozta megbetegedéssel összefüggő fertőzések vagy más betegségek.
- A SUSTIVA szedése alatt rendszeres orvosi felügyelet alatt kell állnia.
- **Mondja el kezelőorvosának:**
 - **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 görcsgátlószerekkel, például karbamazepinnel, fenobarbitállal vagy fenitoinnal kezelik. Ha Ön ezen gyógyszerek bármelyikét szedi, kezelőorvosa ellenőrizheti az görcsgátlószerek szintjét az Ön vérében, hogy megbizonyosodjon róla: azok a SUSTIVA szedése alatt nem változtak meg. Orvosa másik görcsgátlószert 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. Orvosa vérvizsgálatokat végezhet, hogy ellenőrizze az Ön májműködését vagy egy másik gyógyszerre állíthatja át Önt. **Ha súlyos májbetegége van, ne szedje a SUSTIVA-t** (lásd 2. pont, „Ne szedje a SUSTIVA-t” c. rész).

- **ha Önnek szívbetegsége van, mint például a kóros elektromos jel, amit a QT-távolság megnyúlásának neveznek.**
- **A SUSTIVA 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 a SUSTIVA szedését és azonnal forduljon kezelőorvosához. Amennyiben egy másik típusú NNRTI szedésének ideje alatt Önnek kiütései voltak, a SUSTIVA szedésének idején fokozott a kiütések fellépésének kockázata.
 - **bármilyen gyulladásra vagy fertőzésre utaló jel.** Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV elleni kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásos 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 opportunista 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 lábakban 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 testtömegindex. 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

A SUSTIVA nem javasolt 3 hónaposnál fiatalabb vagy 3,5 kg-nál kisebb testsúlyú gyermekeknek, mivel ezekben a betegeknél nem tanulmányozták kielégítő mértékben.

Egyéb gyógyszerek és a SUSTIVA

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

Feltétlenül **tájékoztassa kezelőorvosát** vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A SUSTIVA kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel, ide értve a gyógynövénykészítményeket, mint például a *ginkgo biloba*-kivonatokat. Ennek eredményeképpen megváltozhat a SUSTIVA 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. Orvosa fontolóra veheti, hogy másfajta gyógyszert írjon fel Önnek, vagy változtasson a proteáz-inhibitor adagolásán.
 - maravirok
 - a kombinált hatóanyag-tartalmú tableta, amely efavirenzt, emtricitabint és tenofovir-t tartalmaz. Hacsak kezelőorvosa nem javasolja, a SUSTIVA-val tilos együtt szedni, mivel efavirenzt tartalmaz, mely a SUSTIVA egyik hatóanyaga
- **Hepatitisz C vírus okozta fertőzés kezelésére használt gyógyszerek:** boceprevir, telaprevir, szimeprevir, elbasvir/grazoprevir, szimeprevir, szofoszbuvir/velpataszvir, szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir, glecaprevir/pibrentaszvir
- **Bakteriális fertőzések** – beleértve a tuberkulózist és az AIDS-el összefüggő mycobacterium avium komplexet – **kezelésére szolgáló gyógyszerek:** klaritromicin, rifabutín, rifampicin. Orvosa fontolóra veheti az adagmódosítást vagy másfajta antibiotikum felírását. Mindemellett, kezelőorvosa nagyobb adag SUSTIVA-t is felírhat Önnek.
- **Gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (antifungális szerek):**
 - vorikonazol: a SUSTIVA csökkentheti a vorikonazol vérszintjét, a vorikonazol pedig növelheti a SUSTIVA vérszintjét. Ha ezt a két gyógyszert együtt szedi, a vorikonazol adagját növelni, az efavirenz adagját pedig csökkenteni kell. Ezt kezelőorvosával kell először egyeztetni.
 - itraconazol: a SUSTIVA csökkentheti az itraconazol szintjét az Ön vérében.
 - pozakonazol: a SUSTIVA csökkentheti a pozakonazol szintjét az Ön vérében.
- **Parazitafertőzések kezelésére használt gyógyszerek:**
 - prazikvantel: a SUSTIVA csökkentheti a prazikvantel vérszintjét. Ha ezt a két gyógyszert együtt szedi, kezelőorvosa szükség esetén a prazikvantel adagjának növelését javasolhatja.
- **A malária kezelésére szolgáló gyógyszerek:**
 - arteméter/lumefantrin: a SUSTIVA csökkentheti az arteméter/lumefantrin szintjét az Ön vérében.
 - atovaquon/proguanil: a SUSTIVA csökkentheti az atovaquon/proguanil szintjét az Ön vérében.
- **Konvulzió/görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszerek (görcsgátlószerek):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál. A SUSTIVA csökkentheti illetve növelheti az görcsgátlószerek mennyiségét az Ön vérében. A karbamazepin csökkentheti a SUSTIVA hatásosságát. Orvosa fontolóra veheti, hogy egy másik görcsgátlószert írjon fel Önnek.
- **A vérben található zsírok csökkentésére szolgáló gyógyszerek (más néven sztatinok):** atorvasztatin, pravasztatin, szimvasztatin. A SUSTIVA csökkentheti a sztatinok mennyiségét a vérben. Orvosa ellenőrizni fogja az Ön koleszterin-szintjét, és ha szükséges, változtathat az Ön által szedett sztatin adagolásán.
- **Metadon** (egy opiátfüggőség ellen alkalmazott gyógyszer): kezelőorvosa másfajta kezelést javasolhat Önnek.
- **Metamizol** (egy fájdalom és láz kezelésére szolgáló gyógyszer).
- **Szertralin** (a depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer): kezelőorvosa változtathat az Ön által szedett szertralin adagolásán.

- **Bupropion** (a depresszió kezelésére, illetve a dohányzásról 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 a SUSTIVA-t elkezdni szedni, kezelőorvosa változtathat az Ön által szedett kalcium-csatorna blokkoló dózisán.
- **Immunszuppresszánsok, mint a ciklosporin, szilrolimusz vagy takrolimusz** (gyógyszerek, melyek megakadályozzák az átültetett szervek kilökődését): amint elkezdni szedni a SUSTIVA-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). A SUSTIVA-t szedő nők körében fogamzásgátló implantátum alkalmazása mellett előfordult terhesség, habár azt nem állapították meg, hogy a fogamzásgátló módszer hatástalanságát a SUSTIVA-kezelés okozta.
- **Warfarin** vagy acenokumarol (véralvadásgátló gyógyszerek): szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa változtasson a warfarin vagy acenokumarol adagján.
- **Ginkgo biloba-kivonat** (egy gyógynövénykészítmény)
- **Gyógyszerek, amelyek a szívritmusra hatnak:**
 - **Szívritmuszavarok kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** mint például a flekainid vagy a metoprolol.
 - **A depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** mint például az imipramin, az amitriptilin vagy a klomipramin.
 - **Antibiotikumok**, beleértve a következő típusúakat is: makrolidok, fluorokinolonok vagy az imidazol.

A SUSTIVA egyidejű bevétele étellel és itallal

A SUSTIVA üres gyomorra való bevétele csökkentheti a mellékhatásokat. A SUSTIVA szedésének ideje alatt kerülni kell a grépfrút-fogyasztását.

Terhesség és szoptatás

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

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

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Ön terhes vagy teherbe kíván esni. Ha terhes, csak akkor szabad szednie a SUSTIVA-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 efavirenzzel vagy egy efavirenzt, emtricitabint és tenofovirt tartalmazó kombinációs készítménnyel kezelt állatok magzatainál és a kezelt nők újszülöttjeinél súlyos születési

rendellenességeket figyeltek meg. Ha Ön a terhessége idején SUSTIVA-t vagy egy efavirenzt, emtricitabint és tenofovirt tartalmazó kombinációs tablettát szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatok és egyéb diagnosztikai tesztek elvégzését rendelheti el, hogy gyermeke fejlődését figyelemmel kísérje.

Ha SUSTIVA-t szed, **nem szabad szoptatnia gyermekét.**

A szoptatás **nem javasolt** HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül áterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg** ezt kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A SUSTIVA efavirenzt tartalmaz és szédülést, az összpontosító képesség romlását és álmoságot okozhat. Ha Önre ezek vonatkoznak, ne vezessen, és ne használjon semmilyen szerszámot vagy gépet.

SUSTIVA 600 mg-os napi adagja laktózt (tejcukor) tartalmaz.

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

3. HOGYAN KELL SZEDNI A SUSTIVA-T

A SUSTIVA gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Orvosa tájékoztatni fogja Önt a megfelelő adagolásról.

- Felnőttek számára az adag 600 mg, naponta egyszer.
- A SUSTIVA dózisát esetlegesen növelni vagy csökkenteni kell, ha bizonyos egyéb gyógyszereket is szed (lásd „Egyéb gyógyszerek és a SUSTIVA”).
- A SUSTIVA-t szájon át kell bevenni. A SUSTIVA-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 kapszulát egészben, vízzel ajánlott lenyelni.
- A SUSTIVA-t minden nap kell szedni.
- A SUSTIVA-t soha nem szabad önmagában használni a HIV-fertőzés kezelésére. A SUSTIVA-t mindig más HIV-elleni gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

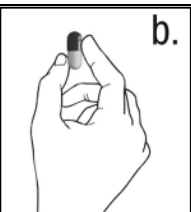
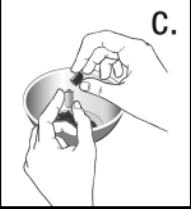
- A SUSTIVA 50 mg-os kemény kapszulát szedhetik mindazok a 3 hónapos vagy annál idősebb, illetve legalább 3,5 kg testsúlyú gyermekek, akik képesek lenyelni a kemény kapszulákat. Ha azonban a gyermek nem tudja lenyelni a kemény kapszulát, a kezelőorvos a kemény kapszula felnyitását és tartalmának kis mennyiségű étellel történő összekeverését javasolhatja.
- A gyermekek és serdülők adagját a testtömeg alapján kell kiszámítani, és azt naponta egyszer kell bevenni az alábbiak szerint:

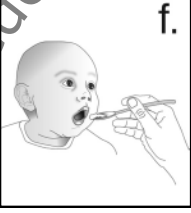
Testtömeg	A SUSTIVA	Az alkalmazandó kapszulák vagy tabletták száma és a hatáserősség
kg	adagja (mg)	
3,5 - < 5	100	egy 100 mg-os kapszula
5 - 7,5	150	egy 100 mg-os kapszula + egy 50 mg-os kapszula
7,5 - < 15	200	egy 200 mg-os kapszula

Testtömeg kg	A SUSTIVA adagja (mg)	Az alkalmazandó kapszulák vagy tabletták száma és a hatáserősség
15 - < 20	250	egy 200 mg-os kapszula + egy 50 mg-os kapszula
20 - < 25	300	három 100 mg-os kapszula
25 - < 32,5	350	három 100 mg-os kapszula + egy 50 mg-os kapszula
32,5 - < 40	400	két 200 mg-os kapszula
≥ 40	600	egy 600 mg-os kapszula VAGY három 200 mg-os kapszula

Az olyan gyermekek esetében, akik nem képesek lenyelni a kapszulákat, a kezelőorvos a kemény kapszula felnyitását és tartalmának kis mennyiségű (1-2 kiskanálnyi) étellel (pl. joghurttal) történő összekeverését javasolhatja. A kapszulát óvatosan kell felnyitni, hogy a tartalma ne szóródjon szét. A kapszulát sapkájával felfelé tartva, húzza le a kapszulatestről a sapkát. A keveréshez kis edényt használjon. A keveréket minél előbb, de legfeljebb 30 perccel az összekeverés után adja be a gyermeknek. Győződjön meg róla, hogy a gyermek az egész étel-kapszulatartalom keverékét megette. Az üres edényben jól keverjen el további kis mennyiségű (kb. 2 kiskanálnyi) ételt annak érdekében, hogy ne maradjon gyógyszer az edényben, és ismét etesse meg a gyermekkel a teljes mennyiséget. Ezt követően a gyermeknek 2 órán át nem szabad ennie. A kezelőorvos felnőttek esetében is javasolhatja a SUSTIVA ilyen módszerrel történő beadását, ha azok nem képesek a kapszulák lenyelésére.

Útmutató a kapszula-szétnyitási módszerhez:

1	Kerülje a napi SUSTIVA adagnak a táplálást vagy étkezést követő 1 órában történő alkalmazását.	
2	A kapszula szétnyitását megelőzően, illetve azt követően mossa és szárítsa meg a kezét.	
3	Válasszon ki egy olyan lágy állagú ételt, amit a gyermek szeret. Lágy állagú étel például az almakompót, szőlőzselé, joghurt vagy anyatej helyettesítő tápszer. Egy ízvizsgálat során a szőlőzselével elkevert SUSTIVA kapta a legjobb értékelést.	
4	Tegyen 1-2 teáskanálnyi ételből egy kis edénybe (a ábra).	
5	A SUSTIVA kapszulát óvatosan, az edény fölött kell felnyitani, a 6-7. lépésnél leírt módon, hogy a kapszula tartalma ne szóródjon szét.	
6	Mindkét kezével az edény fölött, fogja meg a kapszulát a sapkájával felfele tartva (lásd a b ábrát).	
7	Óvatosan húzza le a kapszulatestről a sapkát (c ábra).	

8	Szórja rá a kapszula tartalmát az ételre (d ábra).	
9	Ha a napi adag több, mint egy kapszulából áll, akkor minden kapszula esetén tartsa be az 5-8. lépést. Ne adjon hozzá több ételt!	
10	Keverje össze a kapszula tartalmát az étellel (e ábra).	
A 11-14. lépésre az elkeverést követő 30 percen belül kell sort keríteni:		
11	A kapszula étellel elkevert tartalmát adja be a gyermeknek és gondoskodjon arról, hogy a gyermek a teljes mennyiséget megegye (f ábra).	
12	Tegyen bele még egy kevés ételt az üres keverőedénybe (körülbelül 2 teáskanálnyit) (a ábra).	
13	Keverje el, hogy biztosan ne maradjon gyógyszermaradék az edény alján (e ábra).	
14	Újra etesse meg a gyermekkel a teljes mennyiséget (f ábra).	
15	Az ezt követő 2 órában ne adjon több ételt a gyermeknek.	

Ha az előírtnál több SUSTIVA-t vett be

Ha túl sok SUSTIVA-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 a SUSTIVA-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 a SUSTIVA szedését

Amikor SUSTIVA-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 vírusfertőzés 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 SUSTIVA is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. HIV-fertőzés kezelése közben nem mindig egyértelmű, hogy a mellékhatásokat a Sustiva, az Ön által egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek, vagy maga a HIV-betegség okozza.

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében

olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

A más HIV elleni gyógyszerekkel együtt adott SUSTIVA-nal 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 SUSTIVA-kezelését meg kellene változtatni. Gyakrabban észleltek kiütést a SUSTIVA-nal kezelt gyermekek, mint felnőttek esetében.

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 a SUSTIVA-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 a SUSTIVA-kezelés során a fenti tüneteket vagy bármilyen mellékhatást észlel, minden esetben azonnal értesítse kezelőorvosát.

Mondja el kezelőorvosának, amennyiben Ön a következők közül bármelyik mellékhatást észleli:

Nagyon gyakori (10 kezelt betegből több mint 1- et érint)

- bőrkiütés

Gyakori (100 kezelt betegből 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

Vizsgálati eredmények kimutathatnak:

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

Nem gyakori (1000 kezelt betegből 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, katatónia (egy olyan állapot, amikor a beteg egy időre mozdulatlan és beszédképtelenné válik)
- sípoló, csengő vagy egyéb tartós hang a fülben
- remegés
- kipurulás

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 Önénél bármely 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 a SUSTIVA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A SUSTIVA tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő {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. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a SUSTIVA

- Minden egyes SUSTIVA kemény kapszula 50 mg efavirenzt tartalmaz hatóanyagként.
- A kemény kapszula a következő segédanyagokat is tartalmazza: nátrium-lauril-szulfát, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát és karboximetil-keményítő-nátrium.
- A kapszulahéj a következőket tartalmazza: zselatin, nátrium-lauril-szulfát, sárga vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171) és szilícium-dioxid (E551).
- A kapszula felírata karmínsavat (E120), indigókármint (E132) és titán-dioxidot (E171) tartalmazó festékanyaggal készül.

Milyen a SUSTIVA készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A SUSTIVA 50 mg kemény kapszula 30 db kapszulát tartalmazó tartályban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Egyesült Királyság

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

Milyen a SUSTIVA külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Sustiva 50 mg kemény kapszula 30 db kapszulát tartalmazó tartályban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Egyesült Királyság

Gyártó

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
Postbus 581
2003 PC Haarlem
Hollandia

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

SUSTIVA 100 mg kemény kapszula efavirenz

Mielőtt elkezdi 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 a SUSTIVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a SUSTIVA szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a SUSTIVA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a SUSTIVA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a SUSTIVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A SUSTIVA, 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) okozta fertőzés ellen**. Felnőttek, serdülők, valamint 3 hónapos és idősebb, illetve legalább 3,5 kg testtömegű gyermekek számára.

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

2. Tudnivalók a SUSTIVA szedése előtt

Ne szedje a SUSTIVA-t:

- ha **allergiás** az efavirenzre vagy a SUSTIVA gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Tanácsért forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- ha **súlyos májbetegsége van**.
- ha **Önnek szívpanaszai vannak, mint például a szívverés ritmusának vagy percenkénti számának megváltozása, lassú szívverése vagy súlyos szívbetegsége van**.
- ha családja bármelyik tagja (szülők, nagyszülők, testvérek) szívbetegség miatt hirtelen meghalt vagy szívbetegséggel született.
- ha kezelőorvosa arról tájékoztatta Önt, hogy vérében magas vagy alacsony az elektrolitok, mint például a kálium vagy magnézium szintje.

- **ha jelenleg az alább felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi**(lásd még: „Egyéb gyógyszerek és a SUSTIVA” c. részt):
 - **asztemizol vagy terfenadin (allergia tüneteinek kezelésére használatos)**
 - **bepiridil (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, imipramin, amitriptilin vagy klomipramin (bizonyos mentális állapotok kezelésére)**
 - **elbasvir vagy grazoprevir (a hepatitisz C kezelésére)**
 - **közönséges orbáncfű (Hypericum perforatum) (depresszió és szorongás kezelésére használt gyógynövény)**
 - **flekainid, metoprolol (a szívritmuszavar kezelésére használatos)**
 - **bizonyos antibiotikumok (makrolidok, fluorokinolonok, imidazol)**
 - **triazol típusú, gombaelleni szerek**
 - **malária elleni kezelésre szolgáló bizonyos szerek**
 - **metadon (az opiát függőség kezelésére használatos)**

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A SUSTIVA szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

- **A SUSTIVA-t a HIV-vírus ellen ható egyéb gyógyszerekkel együtt kell szedni.** Ha azért kezdi meg a SUSTIVA szedését, mert a jelenlegi kezelése nem akadályozta meg a vírus szaporodását, egyidőben meg kell kezdenie egy másik, korábban nem alkalmazott gyógyszer szedését is.
- Ez a gyógyszer nem gyógyítja ki Önt a HIV-fertőzésből, és Önnél továbbra is kialakulhatnak a HIV okozta megbetegedéssel összefüggő fertőzések vagy más betegségek.
- A SUSTIVA szedése alatt rendszeres orvosi felügyelet alatt kell állnia.
- **Mondja el kezelőorvosának:**
 - **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 görcsgátlószerekkel, például karbamazepinnel, fenobarbitállal vagy fenitoinnal kezelik. Ha Ön ezen gyógyszerek bármelyikét szedi, kezelőorvosa ellenőrizheti az görcsgátlószerek szintjét az Ön vérében, hogy megbizonyosodjon róla: azok a SUSTIVA szedése alatt nem változtak meg. Orvosa másik görcsgátlószert 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. Orvosa vérvizsgálatokat végezhet, hogy ellenőrizze az Ön májműködését vagy egy másik gyógyszerre állíthatja át Önt. **Ha súlyos májbetegsége van, ne szedje a SUSTIVA** (lásd 2. pont, „Ne szedje a SUSTIVA-t” c. rész).

- ha Önnek szívbetegsége van, mint például a kóros elektromos jel, amit a QT-távolság megnyúlásának neveznek.
- **A SUSTIVA 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 a SUSTIVA szedését és azonnal forduljon kezelőorvosához. Amennyiben egy másik típusú NNRTI szedésének ideje alatt Önnek kiütései voltak, a SUSTIVA szedésének idején fokozott a kiütések fellépésének kockázata.
 - **bármilyen gyulladásra vagy fertőzésre utaló jel.** Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV elleni kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásos 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 opportunista 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 lábakban 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 rizikótényezője közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magas testtömegindex. 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

A SUSTIVA nem javasolt 3 hónaposnál fiatalabb vagy 3,5 kg-nál kisebb testsúlyú gyermekeknek, mivel ezekben a betegeknél nem tanulmányozták kielégítő mértékben.

Egyéb gyógyszerek és a SUSTIVA

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

Feltétlenül **tájékoztassa kezelőorvosát** vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A SUSTIVA kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel, ide értve a gyógynövénykészítményeket, mint például a *ginkgo biloba*-kivonatokat. Ennek eredményeképpen megváltozhat a SUSTIVA 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. Orvosa fontolóra veheti, hogy másfajta gyógyszert írjon fel Önnek, vagy változtasson a proteáz-inhibitor adagolásán.
 - maravirok
 - a kombinált hatóanyag-tartalmú tableta, amely efavirenzt, emtricitabint és tenofovir-t tartalmaz. Hacsak kezelőorvosa nem javasolja, a SUSTIVA-t tilos együtt szedni, mivel efavirenzt tartalmaz, mely a SUSTIVA egyik hatóanyaga
- **Hepatitisz C vírus okozta fertőzés kezelésére használt gyógyszerek:** boceprevir, telaprevir, szimeprevir, elbasvir/grazoprevir, szimeprevir, szofoszbuvir/velpataszvir, szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir
- **Bakteriális fertőzések** – beleértve a tuberkulózist és az AIDS-el összefüggő mycobacterium avium komplexet – **kezelésére szolgáló gyógyszerek:** klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Orvosa fontolóra veheti az adagmódosítást vagy másfajta antibiotikum felírását. Mindemellett, kezelőorvosa nagyobb adag SUSTIVA-t is felírhat Önnek.
- **Gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (antifungális szerek):**
 - vorikonazol: a SUSTIVA csökkenti a vorikonazol vérszintjét, a vorikonazol pedig növelheti a SUSTIVA vérszintjét. Ha ezt a két gyógyszert együtt szedi, a vorikonazol adagját növelni, az efavirenz adagját pedig csökkenteni kell. Ezt kezelőorvosával kell először egyeztetni.
 - itraconazol: a SUSTIVA csökkenti az itraconazol szintjét az Ön vérében.
 - pozakonazol: a SUSTIVA csökkenti a pozakonazol szintjét az Ön vérében.
- **Parazitafertőzések kezelésére használt gyógyszerek:**
 - prazikvantel: a SUSTIVA csökkenti a prazikvantel vérszintjét. Ha ezt a két gyógyszert együtt szedi, kezelőorvosa szükség esetén a prazikvantel adagjának növelését javasolhatja.
- **A malária kezelésére szolgáló gyógyszerek:**
 - arteméter/lumefantrín: a SUSTIVA csökkenti az arteméter/lumefantrín szintjét az Ön vérében.
 - atovaquon/proguanil: a SUSTIVA csökkenti az atovaquon/proguanil szintjét az Ön vérében.
- **Konvulzió/görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszerek (görcsgátlószerek):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál. A SUSTIVA csökkenti illetve növelheti az görcsgátlószerek mennyiségét az Ön vérében. A karbamazepin csökkenti a SUSTIVA hatásosságát. Orvosa fontolóra veheti, hogy egy másik görcsgátlószert írjon fel Önnek.
- **A vérben található zsírok csökkentésére szolgáló gyógyszerek (más néven sztatinok):** atorvasztatin, pravasztatin, szimvasztatin. A SUSTIVA csökkenti a sztatinok mennyiségét a vérben. Orvosa ellenőrizni fogja az Ön koleszterin-szintjét, és ha szükséges, változtathat az Ön által szedett sztatin adagolásán.
- **Metadon** (egy ópiát-függőség ellen alkalmazott gyógyszer): kezelőorvosa másfajta kezelést javasolhat Önnek.
- **Metamizol** (egy fájdalom és láz kezelésére szolgáló gyógyszer).

- **Szertralin** (a depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer): kezelőorvosa változtathat az Ön által szedett szertralin adagolásán.
- **Bupropion** (a depresszió kezelésére, illetve a dohányzásról 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 alkalmaznak):** amikor a SUSTIVA-t elkezdni szedni, kezelőorvosa változtathat az Ön által szedett kalcium-csatorna blokkoló dózisán.
- **Immunszuppresszánsok, mint a ciklosporin, sziirolimusz vagy takrolimusz** (gyógyszerek, melyek megakadályozzák az átültetett szervek kilökődését): amint elkezdni szedni a SUSTIVA-t, vagy abbahagyja annak szedését, kezelőorvosa szigorú megfigyelés alatt fog 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). A SUSTIVA-t szedő nők körében fogamzásgátló implantátum alkalmazása mellett előfordult terhesség, habár azt nem állapították meg, hogy a fogamzásgátló módszer hatástalanságát a SUSTIVA-kezelés okozta.
- **Warfarin** vagy acenokumarol (véralvadásgátló gyógyszerek): szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa változtasson a warfarin vagy acenokumarol adagján.
- *Ginkgo biloba*-kivonat (egy gyógynövénykészítmény)
- **Gyógyszerek, amelyek a szívritmusra hatnak:**
 - **Szívritmuszavarok kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** mint például a flekainid vagy a metoprolol.
 - **A depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** mint például az imipramin, az amitriptilin vagy a klomipramin.
 - **Antibiotikumok,** beleértve a következő típusúakat is: makrolidok, fluorokinolonok vagy az imidazol.

A SUSTIVA egyidejű bevétele étellel és itallal

A SUSTIVA üres gyomorra való bevétele csökkentheti a mellékhatásokat. A SUSTIVA szedésének ideje alatt kerülni kell a grapefrútle fogyasztását.

Terhesség és szoptatás

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

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

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Ön terhes vagy teherbe kíván esni. Ha terhes, csak akkor szabad szednie a SUSTIVA-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 efavirenzzel vagy egy efavirenzt, emtricitabint és tenofovirt tartalmazó kombinációs készítménnyel kezelt állatok magzatainál és a kezelt nők újszülöttjeinél súlyos születési rendellenességeket figyeltek meg. Ha Ön a terhessége idején SUSTIVA-t vagy egy efavirenzt, emtricitabint és tenofovirt tartalmazó kombinációs tablettát szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatok és egyéb diagnosztikai tesztek elvégzését rendelheti el, hogy gyermeke fejlődését figyelemmel kísérje.

Ha SUSTIVA-t szed, **nem szabad szoptatnia gyermekét.**

A szoptatás **nem javasolt** HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül áterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg** kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A SUSTIVA efavirenzt tartalmaz és szédülést, az összpontosító képesség romlását és álmoságot okozhat. Ha Önre ezek vonatkoznak, ne vezessen, és ne használjon semmilyen szerszámot vagy gépet.

A **SUSTIVA** 600 mg-os napi adagja laktózt (tejcukor) tartalmaz.

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

3. HOGYAN KELL SZEDNI A SUSTIVA-T

A SUSTIVA gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Orvosa tájékoztatni fogja Önt a megfelelő adagolásról.

- Felnőttek számára az adag 600 mg, naponta egyszer.
- A SUSTIVA dózisát esetlegesen növelni vagy csökkenteni kell, ha bizonyos egyéb gyógyszereket is szed (lásd „Egyéb gyógyszerek és a SUSTIVA”).
- A SUSTIVA-t szájon át kell bevenni. A SUSTIVA-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 kapszulát egészben, vízzel ajánlott lenyelni.
- A SUSTIVA-t minden nap kell szedni.
- A SUSTIVA-t soha nem szabad önmagában használni a HIV-fertőzés kezelésére. A SUSTIVA-t mindig más HIV-elleni gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni.

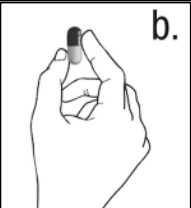
Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

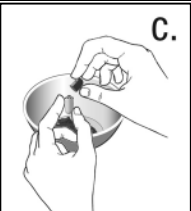
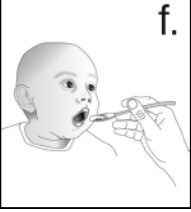
- A SUSTIVA 100 mg-os kemény kapszulát szedhetik mindazok a 3 hónapos vagy annál idősebb, illetve legalább 3,5 kg testtömegű gyermekek, akik képesek lenyelni a kemény kapszulákat. Ha azonban a gyermek nem tudja lenyelni a kemény kapszulát, a kezelőorvos a kemény kapszula felnyitását és tartalmának kis mennyiségű étellel történő összekeverését javasolhatja.
- A gyermekek és serdülők adagját a testtömeg alapján kell kiszámítani, és azt naponta egyszer kell bevenni az alábbiak szerint:

Testtömeg kg	A SUSTIVA adagja (mg)	Az alkalmazandó kapszulák vagy tabletták száma és a hatáserősség
3,5 - < 5	100	egy 100 mg-os kapszula
5 - < 7,5	150	egy 100 mg-os kapszula + egy 50 mg-os kapszula
7,5 - < 15	200	egy 200 mg-os kapszula
15 - < 20	250	egy 200 mg-os kapszula + egy 50 mg-os kapszula
20 - < 25	300	három 100 mg-os kapszula
25 - < 32,5	350	három 100 mg-os kapszula + egy 50 mg-os kapszula
32,5 - < 40	400	két 200 mg-os kapszula
≥ 40	600	egy 600 mg-os tabletta VAGY három 200 mg-os kapszula

Olyan gyermekek esetében, akik nem képesek lenyelni a kapszulákat, a kezelőorvos a kemény kapszula felnyitását és tartalmának kis mennyiségű (1-2 kiskanálnyi) étellel (pl. joghurttal) történő összekeverését javasolhatja. A kapszulát óvatosan kell felnyitni, hogy a tartalma ne szóródjon szét. A kapszulát sapkájával felfelé tartva, húzza le a kapszulatestről a sapkát. A keveréshez kis edényt használjon. A keveréket minél előbb, de legfeljebb 30 perccel az összekeverés után adja be a gyermeknek. Győződjön meg róla, hogy a gyermek az egész étel-kapszulatartalom keverékét megette. Az üres edényben jól keverjen el további kis mennyiségű (kb. 2 kiskanálnyi) ételt annak érdekében, hogy ne maradjon gyógyszer az edényben, és ismét etesse meg a gyermekkel a teljes mennyiséget. Ezt követően a gyermeknek 2 órán át nem szabad ennie. A kezelőorvos felnőttek esetében is javasolhatja a SUSTIVA ilyen módszerrel történő beadását, ha azok nem képesek a kapszulák lenyelésére.

Útmutató a kapszula-szétnyitási módszerhez:

1	Kerülje a napi SUSTIVA adagnak a táplálást vagy étkezést követő 1 órában történő alkalmazását.	
2	A kapszula szétnyitását megelőzően, illetve azt követően mossa és szárítsa meg a kezét.	
3	Válasszon ki egy olyan lágy állagú ételt, amit a gyermek szeret. Lágú állagú étel például az almakompót, szőlőzselé, joghurt vagy anyatej helyettesítő tápszer. Egy ízvizsgálat során a szőlőzselével elkevert SUSTIVA kapta a legjobb értékelést.	
4	Tegyen 1-2 teáskanálnyit az ételből egy kis edénybe (a ábra).	
5	A SUSTIVA kapszulát óvatosan, az edény fölött kell felnyitni, a 6-7. lépésnél leírt módon, hogy a kapszula tartalma ne szóródjon szét.	
6	Mindkét kezével az edény fölött, fogja meg a kapszulát a sapkájával felfele tartva (lásd a b ábrát).	

7	Óvatosan húzza le a kapszulatestről a sapkát (c ábra).	
8	Szórja rá a kapszula tartalmát az ételre (d ábra).	
9	Ha a napi adag több, mint egy kapszulából áll, akkor minden kapszula esetén tartsa be az 5-8. lépést. Ne adjon hozzá több ételt!	
10	Keverje össze a kapszula tartalmát az étellel (e ábra).	
A 11-14. lépésre az elkeverést követő 30 percen belül kell szoptatni:		
11	A kapszula étellel elkevert tartalmát adja be a gyermeknek és gondoskodjon meg arról, hogy a gyermek a teljes mennyiséget megegye (f ábra).	
12	Tegyen bele még egy kevés ételt az üres keverőedénybe (körülbelül 2 teáskanálnyit) (a ábra).	
13	Keverje el, hogy biztosan ne maradjon gyógyszermaradék az edény alján (e ábra).	
14	Újra etesse meg a gyermekkel a teljes mennyiséget (f ábra).	
15	Az ezt követő 2 órában ne adjon több ételt a gyermeknek.	

Ha az előírtnál több SUSTIVA-t vett be

Ha túl sok Sustiva-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 a SUSTIVA-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 a SUSTIVA szedését

Amikor SUSTIVA-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 vírusfertőzés 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 SUSTIVA is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. HIV-fertőzés kezelése közben nem mindig egyértelmű, hogy a mellékhatásokat a Sustiva, az Ön által egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek, vagy maga a HIV-betegség okozza.

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

A más HIV elleni gyógyszerekkel együtt adott SUSTIVA-nal 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 SUSTIVA-kezelését meg kellene változtatni. Gyakrabban észlelték kiütést a SUSTIVA-nal kezelt gyermekek, mint felnőttek esetében.

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 a SUSTIVA-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 a SUSTIVA-kezelés során a fenti tüneteket vagy bármilyen mellékhatást észlel, minden esetben azonnal értesítse kezelőorvosát.

Mondja el kezelőorvosának, amennyiben Ön a következők közül bármelyik mellékhatást észleli:

Nagyon gyakori (10 kezelt betegből több mint 1- et érint)

- bőrkiütés

Gyakori (100 kezelt betegből 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

Vizsgálati eredmények kimutathatnak:

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

Nem gyakori (1000 kezelt betegből 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, katatónia (egy olyan állapot, amikor a beteg egy időre mozdulatlanra és beszédképtelenné válik)

- sípoló, csengő vagy egyéb tartós hang a fülben
- remegés
- kipirulás

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 megnövekedheti a tiszta vagy világos gondolkodást
- öngyilkosság

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármely mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban 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 a SUSTIVA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A SUSTIVA tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő {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. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a SUSTIVA

- Minden egyes SUSTIVA kemény kapszula 100 mg efavirenzt tartalmaz hatóanyagként.
- A kemény kapszula a következő segédanyagokat is tartalmazza: nátrium-lauril-szulfát, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát és karboximetil-keményítő-nátrium.
- A kapszulahéj a következőket tartalmazza: zselatin, nátrium-lauril-szulfát, titán-dioxid (E171) és szilícium-dioxid.
- A kapszula felirata kárminsavat (E120), indigókármint (E132) és titán-dioxidot (E171) tartalmazó festékanyaggal készül.

Milyen a SUSTIVA készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A SUSTIVA 100 mg kemény kapszula 30 db kapszulát tartalmazó tartályban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Írország

Gyártó

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Egyesült Királyság

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

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

SUSTIVA 200 mg kemény kapszula efavirenz

Mielőtt elkezdi 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 a SUSTIVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a SUSTIVA szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a SUSTIVA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a SUSTIVA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a SUSTIVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A SUSTIVA, 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-1) okozta fertőzés ellen.** Felnőttek, serdülők, valamint 3 hónapos és idősebb, illetve legalább 3,5 kg testtömegű gyermekek számára.

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

2. Tudnivalók a SUSTIVA szedése előtt

Ne szedje a SUSTIVA-t:

- ha **allergiás** az efavirenzre vagy a SUSTIVA gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Tanácsért forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- ha **súlyos májbetegsége van.**
- ha **Önnek szívpanaszai vannak, mint például a szívverés ritmusának vagy percenkénti számának megváltozása, lassú szívverése vagy súlyos szívbetegsége van.**
- ha családja bármelyik tagja (szülők, nagyszülők, testvérek) szívbetegség miatt hirtelen meghalt vagy szívbetegséggel született.

- ha kezelőorvosa arról tájékoztatta Önt, hogy vérében magas vagy alacsony az elektrolitok, mint például a kálium vagy magnézium szintje.
- **ha jelenleg** az alább felsorolt gyógyszerek **bármelyikét szedi**(lásd még: „Egyéb gyógyszerek és a SUSTIVA” c. részt):
 - **asztemizol vagy terfenadin** (allergia tüneteinek kezelésére használatos)
 - **bepiridil** (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, 116uropa116116e116, amitriptilin vagy klomipramin** (bizonyos mentális állapotok kezelésére)
 - **elbasvir vagy grazoprevir** (a 116uropa116116e C kezelésére)
 - **közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)** (depresszió és szorongás kezelésére használt gyógynövény)
 - **flekainid, metoprolol** (a szívritmuszavarkezelésére használatos)
 - **bizonyos antibiotikumok** (makrolidok, fluorokinolonok, 116uropa116116e)
 - **triazol típusú gombaelleni szerek**
 - **116uropa116 elleni kezelésre szolgáló bizonyos szerek**
 - **metadon** (az opiát függőség kezelésére használatos)

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A SUSTIVA szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

- **A SUSTIVA-t a HIV-vírus ellen ható egyéb gyógyszerekkel együtt kell szedni.** Ha azért kezdi meg a SUSTIVA szedését, mert a jelenlegi kezelése nem akadályozta meg a vírus szaporodását, egyidőben meg kell kezdenie egy másik, korábban nem alkalmazott gyógyszer szedését is.
- Ez a gyógyszer nem gyógyítja ki Önt a HIV-fertőzéstől, és Önnél továbbra is kialakulhatnak a HIV okozta megbetegedéssel összefüggő fertőzések vagy más betegségek.
- A SUSTIVA szedése alatt rendszeres orvosi felügyelet alatt kell állnia.
- **Mondja el kezelőorvosának:**
 - 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 görcsgátlószerekkel, például karbamazepinnel, fenobarbitállal vagy fenitoinnal kezelik. Ha Ön ezen gyógyszerek bármelyikét szedi, kezelőorvosa ellenőrizheti az

görcsgátlószerek szintjét az Ön vérében, hogy megbizonyosodjon róla: azok a SUSTIVA szedése alatt nem változtak meg. Orvosa másik görcsgátlószert 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. Orvosa vérvizsgálatokat végezhet, hogy ellenőrizze az Ön májműködését vagy egy másik gyógyszerre állíthatja át Önt. **Ha súlyos májbetegsége van, ne szedje a SUSTIVA-t** (lásd 2. pont, „Ne szedje a SUSTIVA-t” c. rész).
 - **ha Önnek szívbetegsége van, mint például a kóros elektromos jel, amit a QT-távolság megnyúlásának neveznek.**
- **A SUSTIVA 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 a SUSTIVA szedését és azonnal forduljon kezelőorvosához. Amennyiben egy másik típusú NNRTI szedésének ideje alatt Önnek kiütései voltak, a SUSTIVA szedésének idején fokozott a kiütések fellépésének kockázata.
 - **bármilyen gyulladásra vagy fertőzésre utaló jel.** Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV elleni kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásos 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 opportunista 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 lábakban 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 osteonekrózis (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 testtömegindex. Az osteonekrózis 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

A SUSTIVA nem javasolt 3 hónaposnál fiatalabb vagy 3,5 kg-nál kisebb testsúlyú gyermekeknek, mivel ezekben a betegekben nem tanulmányozták kielégítő mértékben.

Egyéb gyógyszerek és a SUSTIVA

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

Feltétlenül **tájékoztassa kezelőorvosát** vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A SUSTIVA kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel, ide értve a gyógynövénykészítményeket, mint például a *ginkgo biloba*-kivonatokat. Ennek eredményeképpen megváltozhat a SUSTIVA 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. Orvosa 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, a SUSTIVA-t tilos együtt szedni, mivel efavirenzt tartalmaz, mely a SUSTIVA egyik hatóanyaga
- **Hepatitisz C vírus okozta fertőzés kezelésére használt gyógyszerek:** boceprevir, telaprevir, szimeprevir, elbasvir/grazoprevir, szimeprevir, szofosbuvir/velpataszvir, szofosbuvir/velpataszvir/voxilaprevir, glecaprevir/pibrentaszvir
- **Bakteriális fertőzések** – beleértve a tuberkulózist és az AIDS-el összefüggő mycobacterium avium komplexet – **kezelésére szolgáló gyógyszerek:** klaritromicin, rifabutín, rifampicin. Orvosa fontolóra veheti az adagmódosítást vagy másfajta antibiotikum felírását. Mindemellett, kezelőorvosa nagyobb adag SUSTIVA-t is felírhat Önnek.
- **Gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (antifungális szerek):**
 - vorikonazol: a SUSTIVA csökkentheti a vorikonazol vérszintjét, a vorikonazol pedig növelheti a SUSTIVA vérszintjét. Ha ezt a két gyógyszert együtt szedi, a vorikonazol adagját növelni, az efavirenz adagját pedig csökkenteni kell. Ezt kezelőorvosával kell először egyeztetni.
 - itraconazol: a SUSTIVA csökkentheti az itraconazol szintjét az Ön vérében.
 - pozakonazol: a SUSTIVA csökkentheti a pozakonazol szintjét az Ön vérében.
- **Parazitafertőzések kezelésére használt gyógyszerek:**
 - prazikvantel: a SUSTIVA csökkentheti a prazikvantel vérszintjét. Ha ezt a két gyógyszert együtt szedi, kezelőorvosa szükség esetén a prazikvantel adagjának növelését javasolhatja.
- **A malária kezelésére szolgáló gyógyszerek:**
 - arteméter/lumefantrin: a SUSTIVA csökkentheti az arteméter/lumefantrin szintjét az Ön vérében.
 - atovaquon/proguanil: a SUSTIVA csökkentheti az atovaquon/proguanil szintjét az Ön vérében.

- **Konvulzió/görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszerek (görcsgátlószer):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál. A SUSTIVA csökkentheti illetve növelheti az görcsgátlószer mennyiségét az Ön vérében. A karbamazepin csökkentheti a SUSTIVA hatásosságát. Orvosa fontolóra veheti, hogy egy másik görcsgátlószer írjon fel Önnek.
- **A vérben található zsírok csökkentésére szolgáló gyógyszerek (más néven sztatinok):** atorvasztatin, pravasztatin, szimvasztatin. A SUSTIVA csökkentheti a sztatinok mennyiségét a vérben. Orvosa ellenőrizni fogja az Ön koleszterin-szintjét, és ha szükséges, változtathat az Ön által szedett sztatin adagolásán.
- **Metadon** (egy ópiát-függőség ellen alkalmazott gyógyszer): kezelőorvosa másfajta kezelést javasolhat Önnek.
- **Metamizol** (egy fájdalom és láz kezelésére szolgáló gyógyszer).
- **Szertralín** (a depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer): kezelőorvosa változtathat az Ön által szedett szertralín 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 – blokkolók – ezek olyan gyógyszerek, melyeket általában magas vérnyomás vagy szívproblémák esetén alkalmaznak):** amikor a SUSTIVA-t elkezd szedni, kezelőorvosa változtathat az Ön által szedett kalcium-csatorna blokkoló dózisán.
- **Immunszuppresszánsok, mint a ciklosporin, szilrolimusz vagy takrolimusz** (gyógyszerek, melyek megakadályozzák az átültetett szervek kilökődését): amint elkezd szedni a SUSTIVA-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). A SUSTIVA-t szedő nők körében fogamzásgátló implantátum alkalmazása mellett előfordult terhesség, habár azt nem állapították meg, hogy a fogamzásgátló módszer hatástalanságát a SUSTIVA-kezelés okozta.
- **Warfarin** vagy acenokumarol (véralkotó gátló gyógyszerek): szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa változtasson a warfarin vagy acenokumarol adagján.
- *Ginkgo biloba*-kivonat (egy gyógynövénykészítmény)
- **Gyógyszerek, amelyek a szívritmusra hatnak:**

- **Szívritmuszavarok kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** mint például a flekainid vagy a metoprolol.
- **A depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** mint például az imipramin, az amitriptilin vagy a klomipramin.
- **Antibiotikumok,** beleértve a következő típusúakat is: makrolidok, fluorokinolonok vagy az imidazol.

A SUSTIVA egyidejű bevétele étellel és itallal

A SUSTIVA üres gyomorra való bevétele csökkentheti a mellékhatásokat. A SUSTIVA szedésének ideje alatt kerülni kell a grépfrútlé fogyasztását.

Terhesség és szoptatás

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

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

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Ön terhes vagy teherbe kíván esni. Ha terhes, csak akkor szabad szednie a SUSTIVA-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 efavirenzzel vagy egy efavirenzt, emtricitabint és tenofovirt tartalmazó kombinációs készítménnyel kezelt állatok magzatainál és a kezelt nők újszülöttjeinél súlyos születési rendellenességeket figyeltek meg. Ha Ön a terhessége idején SUSTIVA-t vagy egy efavirenzt, emtricitabint és tenofovirt tartalmazó kombinációs tablettát szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatok és egyéb diagnosztikai tesztek elvégzését rendelheti el, hogy gyermeke fejlődését figyelemmel kísérje.

Ha SUSTIVA-t szed, **nem szabad szoptatnia gyermekét.**

A szoptatás **nem javasolt** HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül áterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg** ezt kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A SUSTIVA efavirenzt tartalmaz és szédülést, az összpontosító képesség romlását és álmoságot okozhat. Ha Önre ezek vonatkoznak, ne vezessen, és ne használjon semmilyen szerszámot vagy gépet.

A SUSTIVA 600 mg-os napi adagja laktózt (tejcukor) tartalmaz.

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

3. HOGYAN KELL SZEDNI A SUSTIVA-T

A SUSTIVAgyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Orvosa tájékoztatni fogja Önt a megfelelő adagolásról.

- Felnőttek számára az adag 600 mg, naponta egyszer.
- A SUSTIVA dózisát esetlegesen növelni vagy csökkenteni kell, ha bizonyos egyéb gyógyszereket is szed (lásd „Egyéb gyógyszerek és a SUSTIVA”).
- A SUSTIVA-t szájon át kell bevenni. A SUSTIVA-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 kapszulát egészben, vízzel ajánlott lenyelni.
- A SUSTIVA-t minden nap kell szedni.
- A SUSTIVA-t soha nem szabad önmagában használni a HIV-fertőzés kezelésére. A SUSTIVA-t mindig más HIV-elleni gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni.

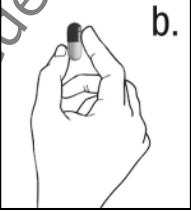
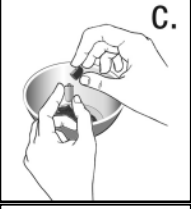
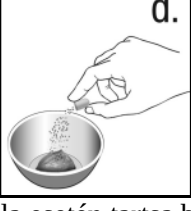
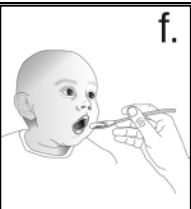
Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

- A SUSTIVA 200 mg-os kemény kapszulát szedhetik mindazok a 3 hónapos vagy annál idősebb, illetve legalább 3,5 kg testtömegű gyermekek, akik képesek lenyelni a kemény kapszulákat. Ha azonban a gyermek nem tudja lenyelni a kemény kapszulát, a kezelőorvos a kemény kapszula felnyitását és tartalmának kis mennyiségű étellel történő összekeverését javasolhatja.
- A gyermekek és serdülők adagját a testtömeg alapján kell kiszámítani, és azt naponta egyszer kell bevenni az alábbiak szerint:

Testtömeg kg	A SUSTIVA adagja (mg)	Az alkalmazandó kapszulák vagy tabletták száma és a hatásereőség
3,5 - < 5	100	egy 100 mg-os kapszula
5 - < 7,5	150	egy 100 mg-os kapszula + egy 50 mg-os kapszula
7,5 - < 15	200	egy 200 mg-os kapszula
15 - < 20	250	egy 200 mg-os kapszula + egy 50 mg-os kapszula
20 - < 25	300	három 100 mg-os kapszula
25 - < 32,5	350	három 100 mg-os kapszula + egy 50 mg-os kapszula
32,5 - < 40	400	két 200 mg-os kapszula
≥ 40	600	egy 600 mg-os tabletta VAGY három 200 mg-os kapszula

Olyan gyermekek esetében, akik nem képesek lenyelni a kapszulákat, a kezelőorvos a kemény kapszula felnyitását és tartalmának kis mennyiségű (1-2 kiskanálnyi) étellel (pl. joghurttal) történő összekeverését javasolhatja. A kapszulát óvatosan kell felnyitni, hogy a tartalma ne szóródjon szét. A kapszulát sapkájával felfelé tartva, húzza le a kapszulatestről a sapkát. A keveréshez kis edényt használjon. A keveréket minél előbb, de legfeljebb 30 perccel az összekeverés után adja be a gyermeknek. Győződjön meg róla, hogy a gyermek az egész étel-kapszulatartalom keverékét megette. Az üres edényben jól keverjen el további kis mennyiségű (kb. 2 kiskanálnyi) ételt annak érdekében, hogy ne maradjon gyógyszer az edényben, és ismét etesse meg a gyermekkel a teljes mennyiséget. Ezt követően a gyermeknek 2 órán át nem szabad ennie. A kezelőorvos felnőttek esetében is javasolhatja a SUSTIVA ilyen módszerrel történő beadását, ha azok nem képesek a kapszulák lenyelésére.

Útmutató a kapszula-szétnyitási módszerhez:

1	Kerülje a napi SUSTIVA adagnak a táplálást vagy étkezést követő 1 órában történő alkalmazását.	
2	A kapszula szétnyitását megelőzően, illetve azt követően mossa és szárítsa meg a kezét.	
3	Válasszon ki egy olyan lágy állagú ételt, amit a gyermek szeret. Lágy állagú étel például az almakompót, szőlőzselé, joghurt vagy anyatej helyettesítő tápszer. Egy ízvizsgálat során a szőlőzselével elkevert SUSTIVA kapta a legjobb értékelést.	
4	Tegyen 1-2 teáskanálnyit az ételből egy kis edénybe (a ábra).	
5	A SUSTIVA kapszulát óvatosan, az edény fölött kell felnyitani, a 6-7. lépésnél leírt módon, hogy a kapszula tartalma ne szóródjon szét.	
6	Mindkét kezével az edény fölött, fogja meg a kapszulát a sapkájával felfele tartva (lásd a b ábrát).	
7	Óvatosan húzza le a kapszulatestről a sapkát (c ábra).	
8	Szórja rá a kapszula tartalmát az ételre (d ábra).	
9	Ha a napi adag több, mint egy kapszulából áll, akkor minden kapszula esetén tartsa be az 5-8. lépést. Ne adjon hozzá több ételt!	
10	Keverje össze a kapszula tartalmát az étellel (e ábra).	
A 11-14. lépésre az elkeverést követő 30 percen belül kell sort keríteni:		
11	A kapszula étellel elkevert tartalmát adja be a gyermeknek és gondoskodjon arról, hogy a gyermek a teljes mennyiséget megegye (f ábra).	
12	Tegyen bele még egy kevés ételt az üres keverőedénybe (körülbelül 2 teáskanálnyit) (a ábra).	
13	Keverje el, hogy biztosan ne maradjon gyógyszermaradék az edény alján (e ábra).	
14	Újra etesse meg a gyermekkel a teljes mennyiséget (f ábra).	
15	Az ezt követő 2 órában ne adjon több ételt a gyermeknek.	

Ha az előírtnál több SUSTIVA-t vett be

Ha túl sok SUSTIVA-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 a SUSTIVA-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 a SUSTIVA szedését

Amikor SUSTIVA-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 vírusfertőzés 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 Sustivais okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. HIV-fertőzés kezelése közben nem mindig egyértelmű, hogy a mellékhatásokat a SUSTIVA, az Ön által egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek, vagy maga a HIV-betegség okozza.

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

A más HIV elleni gyógyszerekkel együtt adott SUSTIVA-nal 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 SUSTIVA-kezelését meg kellene változtatni. Gyakrabban észlelték kiütést a SUSTIVA-nal kezelt gyermekek, mint felnőttek esetében.

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 a SUSTIVA-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 a SUSTIVA-kezelés során a fenti tüneteket vagy bármilyen mellékhatást észlel, minden esetben azonnal értesítse kezelőorvosát.

Mondja el kezelőorvosának, amennyiben Ön a következők közül bármelyik mellékhatást észleli:

Nagyon gyakori (10 kezelt betegből több mint 1- et érint)

- bőrkiütés

Gyakori (100 kezelt betegből 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

Vizsgálati eredmények kimutathatnak:

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

Nem gyakori (1000 kezelt betegből 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, katatónia (egy olyan állapot, amikor a beteg egy időre mozdulatlan és beszédképtelenné válik)
- sípoló, csengő vagy egyéb tartós hang a fülben
- remegés
- kipirulás

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 Önnek bármely mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban 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 a SUSTIVA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A SUSTIVA tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő {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. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a SUSTIVA

- Minden egyes SUSTIVA kemény kapszula 200 mg efavirenzt tartalmaz hatóanyagként.
- A kemény kapszula a következő segédanyagokat is tartalmazza: nátrium-lauril-szulfát, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát és karboximetil-keményítő-nátrium.
- A kapszulahéj a következőket tartalmazza: zselatin, nátrium-lauril-szulfát, sárga vasoxid (E172), és szilícium-dioxid (E551).
- A kapszula felirata kárminsavat (E120), indigókármint (E132) és titán-dioxidot (E171) tartalmazó festékanyaggal készül.

Milyen a SUSTIVA készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A SUSTIVA 200 mg kapszula 90 db kapszulát tartalmazó tartályban és 42 x 1 db kapszulát tartalmazó adagonként perforált alumínium buborékfóliában kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Egyesült Királyság

Aesica Pharmaceuticals GmbH – Monheim,
Alfred-Nobel-Straße 10,
40789 Monheim,
Németország

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján ([Uhttp://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

SUSTIVA 600 mg filmtabletta efavirenz

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

- Tartsa meg a betegájékoztatót, 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 betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

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

1. Milyen típusú gyógyszer a SUSTIVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A SUSTIVA, 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) okozta fertőzés ellen**. Felnőttek, serdülők, valamint 3 hónapos és idősebb, illetve legalább 3,5 kg testtömegű gyermekek számára.

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

2. Tudnivalók a SUSTIVA szedése előtt

Ne szedje a SUSTIVA-t:

- ha **allergiás** az efavirenzre vagy a SUSTIVAgyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Tanácsért forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- ha **súlyos májbetegsége van**.
- ha **Önnek szívpanaszai vannak, mint például a szívverés ritmusának vagy percenkénti számának megváltozása, lassú szívverése vagy súlyos szívbetegsége van**.
- ha családja bármelyik tagja (szülők, nagyszülők, testvérek) szívbetegség miatt hirtelen meghalt vagy szívbetegséggel született.
- ha kezelőorvosa arról tájékoztatta Önt, hogy vérében magas vagy alacsony az elektrolitok, mint például a kálium vagy magnézium szintje.

- **ha jelenleg** az alább felsorolt gyógyszerek **bármelyikét szedi**(lásd még: „Egyéb gyógyszerek és a SUSTIVA” c. részt):
 - **asztemizol vagy terfenadin** (allergia tüneteinek kezelésére használatos)
 - **bepiridil** (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, imipramin, amitriptilin vagy klomipramin** (bizonyos mentális állapotok kezelésére)
 - **elbasvir vagy grazoprevir** (a hepatitisz C kezelésére)
 - **közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)** (depresszió és szorongás kezelésére használt gyógynövény)
 - **flekainid, metoprolol** (a szívritmuszavarkezelésére használatos)
 - **bizonyos antibiotikumok** (makrolidok, fluorokinolonok, imidazol)
 - **triazol típusú gombaelleni szerek**
 - **malária elleni kezelésre szolgáló bizonyos szerek**
 - **metadon** (az opiát függőség kezelésére használatos)

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A SUSTIVA szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

- **A SUSTIVA-t a HIV-vírus ellen ható egyéb gyógyszerekkel együtt kell szedni.** Ha azért kezdi meg a SUSTIVA szedését, mert a jelenlegi kezelése nem akadályozta meg a vírus szaporodását, egyidőben meg kell kezdenie egy másik, korábban nem alkalmazott gyógyszer szedését is.
- Ez a gyógyszer nem gyógyítja ki Önt a HIV-fertőzésből, és Önnél továbbra is kialakulhatnak a HIV okozta megbetegedéssel összefüggő fertőzések vagy más betegségek.
- A SUSTIVA szedése alatt rendszeres orvosi felügyelet alatt kell állnia.
- **Mondja el kezelőorvosának:**
 - **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 görcsgátlószerekkel, például karbamazepinnel, fenobarbitállal vagy fenitoinnal kezelik. Ha Ön ezen gyógyszerek bármelyikét szedi, kezelőorvosa ellenőrizheti az görcsgátlószerek szintjét az Ön vérében, hogy megbizonyosodjon róla: azok a SUSTIVA szedése alatt nem változtak meg. Orvosa másik görcsgátlószert 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. Orvosa vérvizsgálatokat végezhet, hogy ellenőrizze az Ön májműködését vagy egy másik gyógyszerre állíthatja át Önt. **Ha súlyos májbetegsége van, ne szedje a SUSTIVA-t** (lásd 2. pont, „Ne szedje a SUSTIVA-t” c. részt).

- ha Önnek szívbetegsége van, mint például a kóros elektromos jel, amit a QT-távolság megnyúlásának neveznek.
- A SUSTIVA 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 a SUSTIVA szedését és azonnal forduljon kezelőorvosához. Amennyiben egy másik típusú NNRTI szedésének ideje alatt Önnek kiütései voltak, a SUSTIVA szedésének idején fokozott a kiütések fellépésének kockázata.
 - **bármilyen gyulladásra vagy fertőzésre utaló jel.** Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV elleni kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásos 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 opportunista 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 lábakban 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 testtömegindex. 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

A SUSTIVA nem javasolt 3 hónaposnál fiatalabb vagy 3,5 kg-nál kisebb testsúlyú gyermekeknek, mivel ezekben a betegeknél nem tanulmányozták kielégítő mértékben.

Egyéb gyógyszerek és a SUSTIVA

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

Feltétlenül **tájékoztassa kezelőorvosát** vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A SUSTIVA kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel, ide értve a gyógynövénykészítményeket, mint például a *ginkgo biloba*-kivonatokat. Ennek eredményeképpen megváltozhat a SUSTIVA 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. Orvosa fontolóra veheti, hogy másfajta gyógyszert írjon fel Önnek, vagy változtasson a proteáz-inhibitor adagolásán.
 - maravirok
 - a kombinált hatóanyag-tartalmú tableta, amely efavirenzt, emtricitabint és tenofovir-t tartalmaz. Hacsak kezelőorvosa nem javasolja, a SUSTIVA-t tilos együtt szedni, mivel az efavirenzt tartalmaz, mely a SUSTIVA egyik hatóanyaga
- **Hepatitisz C vírus okozta fertőzés kezelésére használt gyógyszerek:** boceprevir, telaprevir, szimeprevir, elbasvir/grazoprevir, szimeprevir, szofosbuvir/velpataszvir, szofosbuvir/velpataszvir/voxilaprevir, glecaprevir/pibrentaszvir
- **Bakteriális fertőzések** – beleértve a tuberkulózist és az AIDS-el összefüggő mycobacterium avium komplexet – **kezelésére szolgáló gyógyszerek:** klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Orvosa fontolóra veheti az adagmódosítást vagy másfajta antibiotikum felírását. Mindemellett, kezelőorvosa nagyobb adag SUSTIVA-t is felírhat Önnek.
- **Gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (antifungális szerek):**
 - vorikonazol: a SUSTIVA csökkentheti a vorikonazol vérszintjét, a vorikonazol pedig növelheti a SUSTIVA vérszintjét. Ha ezt a két gyógyszert együtt szedi, a vorikonazol adagját növelni, az efavirenz adagját pedig csökkenteni kell. Ezt kezelőorvosával kell először egyeztetni.
 - itrakonazol: a SUSTIVA csökkentheti az itrakonazol szintjét az Ön vérében.
 - pozakonazol: a SUSTIVA csökkentheti a pozakonazol szintjét az Ön vérében.
- **Parazitafertőzések kezelésére használt gyógyszerek:**
 - prazikvantel: a SUSTIVA csökkentheti a prazikvantel vérszintjét. Ha ezt a két gyógyszert együtt szedi, kezelőorvosa szükség esetén a prazikvantel adagjának növelését javasolhatja.
- **A malária kezelésére szolgáló gyógyszerek:**
 - arteméter/lumefantrin: a SUSTIVA csökkentheti az arteméter/lumefantrin szintjét az Ön vérében.
 - atovaquon/proguanil: a SUSTIVA csökkentheti az atovaquon/proguanil szintjét az Ön vérében.
- **Konvulzió/görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszerek (görcsgátlószerek):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál. A SUSTIVA csökkentheti illetve növelheti az görcsgátlószerek mennyiségét az Ön vérében. A karbamazepin csökkentheti a SUSTIVA hatásosságát. Orvosa fontolóra veheti, hogy egy másik görcsgátlószert írjon fel Önnek.
- **A vérben található zsírok csökkentésére szolgáló gyógyszerek (más néven sztatinek):** atorvasztatin, pravasztatin, szimvasztatin. A SUSTIVA csökkentheti a sztatinek mennyiségét a vérben. Orvosa ellenőrizni fogja az Ön koleszterin-szintjét, és ha szükséges, változtathat az Ön által szedett sztatín adagolásán.
- **Metadon** (egy ópiát-függőség ellen alkalmazott gyógyszer): másfajta kezelést javasolhat Önnek.
- **Metamizol** (egy fájdalom és láz kezelésére szolgáló gyógyszer).
- **Szertralin** (a depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer): kezelőorvosa változtathat az Ön által szedett szertralin adagolásán.

- **Bupropion** (a depresszió kezelésére, illetve a dohányzásról 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 a SUSTIVA-t elkezdni szedni, kezelőorvosa változtathat az Ön által szedett kalcium-csatorna blokkoló dózisán.
- **Immunszuppresszánsok, mint a ciklosporin, szilrolimusz vagy takrolimusz** (gyógyszerek, melyek megakadályozzák az átültetett szervek kilökődését): amint elkezdni szedni a SUSTIVA-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). A SUSTIVA-t szedő nők körében fogamzásgátló implantátum alkalmazása mellett előfordult terhesség, habár azt nem állapították meg, hogy a fogamzásgátló módszer hatástalanságát a SUSTIVA-kezelés okozta.
- **Warfarin** vagy acenokumarol (véralkotócsökkentő gyógyszerek): szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa változtasson a warfarin vagy acenokumarol adagján.
- *Ginkgo biloba*-kivonat (egy gyógynövénykészítmény)
- **Gyógyszerek, amelyek a szívritmusra hatnak:**
 - **Szívritmuszavarok kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** mint például a flekainid vagy a metoprolol.
 - **A depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** mint például az imipramin, az amitriptilin vagy a klomipramin.
 - **Antibiotikumok,** beleértve a következő típusúakat is: makrolidok, fluorokinolonok vagy az imidazol.

A SUSTIVA egyidejű bevétele étellel és itallal

A SUSTIVA üres gyomorra való bevétele csökkentheti a mellékhatásokat. A SUSTIVA szedésének ideje alatt kerülni kell a grépfrutlé fogyasztását.

Terhesség és szoptatás

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

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

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Ön terhes vagy teherbe kíván esni. Ha terhes, csak akkor szabad szednie a SUSTIVA-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 efavirenzzel vagy egy efavirenzt, emtricitabint és tenofovirt tartalmazó kombinációs készítménnyel kezelt állatok magzatainál és a kezelt nők újszülöttjeinél súlyos születési rendellenességeket figyeltek meg. Ha Ön a terhessége idején SUSTIVA-t vagy egy efavirenzt, emtricitabint és tenofovirt tartalmazó kombinációs tablettát szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatok és egyéb diagnosztikai tesztek elvégzését rendelheti el, hogy gyermeke fejlődését figyelemmel kísérje.

Ha SUSTIVA-t szed, **nem szabad szoptatnia gyermekét.**

A szoptatás **nem javasolt** HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül áterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg** ezt kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A SUSTIVA efavirenzt tartalmaz és szédülést, az összpontosító képesség romlását és álmoságot okozhat. Ha Önre ezek vonatkoznak, ne vezessen, és ne használjon semmilyen szerszámot vagy gépet.

SUSTIVA 600 mg-os napi adagja laktózt (tejcukor) tartalmaz.

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

3. HOGYAN KELL SZEDNI A SUSTIVA-T

A SUSTIVAgyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Orvosa tájékoztatni fogja Önt a megfelelő adagolásról.

- Felnőttek számára az adag 600 mg, naponta egyszer.
- A SUSTIVA dózisát esetlegesen növelni vagy csökkenteni kell, ha bizonyos egyéb gyógyszereket is szed (lásd „Egyéb gyógyszerek és a SUSTIVA”).
- A SUSTIVA-t szájon át kell bevenni. A SUSTIVA-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 kapszulát egészben, vízzel ajánlott lenyelni.
- A SUSTIVA-t minden nap kell szedni.
- A SUSTIVA-t soha nem szabad önmagában használni a HIV-fertőzés kezelésére. A Sustiva-t mindig más HIV-elleni gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni.
- **Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**
- 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek számára a SUSTIVA filmtabletta nem adható.
- 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek számára az adag 600 mg, naponta egyszer.

Ha az előírtnál több SUSTIVA-t vett be

Ha túl sok SUSTIVA-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 a SUSTIVA-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 a SUSTIVA-szedését

Amikor SUSTIVA-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 vírusfertőzés 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 Sustivais okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. HIV-fertőzés kezelése közben nem mindig egyértelmű, hogy a mellékhatásokat a SUSTIVA, az Ön által egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek, vagy maga a HIV-betegség okozza.

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

A más HIV elleni gyógyszerekkel együtt adott SUSTIVA-nal 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 SUSTIVA-kezelését meg kellene változtatni. Gyakrabban észlelték kiütést a SUSTIVA-nal kezelt gyermekek, mint felnőttek esetében.

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 a SUSTIVA-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 a SUSTIVA-kezelés során a fenti tüneteket vagy bármilyen mellékhatást észlel, minden esetben azonnal értesítse kezelőorvosát.

Mondja el kezelőorvosának, amennyiben Ön a következők közül bármelyik mellékhatást észleli:

Nagyon gyakori (10 kezelt betegből több mint 1- et érint)

- bőrkiütés

Gyakori (100 kezelt betegből 1- 10 beteget érint)

- szokatlan álmok, az összpontosító képesség romlása, szédülés, fejfájás, alvásproblémák, álmoosság, koordinációs- vagy egyensúlyzavarok
- gyomorfájás, hasmenés, hányinger, hányás
- viszketés
- fáradtság
- szorongás, depresszió

Vizsgálati eredmények kimutathatnak:

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

Nem gyakori (1000 kezelt betegből 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, katatónia (egy olyan állapot, amikor a beteg egy időre mozdulatlan és beszédképtelenné válik)
- sípoló, csengő vagy egyéb tartós hang a fülben
- remegés
- kipirulás

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 Önnek bármely mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban 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 a SUSTIVA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A SUSTIVA tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő {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 gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a SUSTIVA

- Minden egyes SUSTIVA filmtabletta 600 mg efavirenzt tartalmaz hatóanyagként.
- A tablettamagban a következő segédanyagokat tartalmazza: kroszkarmellóz-nátrium, mikrokristályos cellulóz, nátrium-lauril-szulfát, hidroxipropil-cellulóz, laktóz monohidrát és magnézium-sztearát.

- A filmbevonat a következőket tartalmazza: hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), makrogol 400, sárga vasoxid (E172) és karnauba viasz.
- A tablettákat hipromellózt (E464), propilénglikolt, kárminsavat (E120), indigókármint (E132) és titán-dioxidot (E171) tartalmazó jelölőfestékekkel jelölik.

Milyen a SUSTIVAkészítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A SUSTIVA600 mg filmtabletta 30 tablettát tartalmazó tartályokban.

A SUSTIVA600 mg filmtabletta 30 x1 db és 90 db (3 db 30 × 1 db-os kiszerezés) db tablettát tartalmazó palackokban is kapható, illetve adagonként perforált aluminium buboréksomagolásban kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Írország

Gyártó

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Olaszország

Aesica Queenborough Limited

North Road, Queenborough

Kent, ME11 5EL

Egyesült Királyság

Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim

Alfred-Nobel-Straße 10,

40789 Monheim,

Németország

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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