

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Efavirenz Teva 600 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg efawirenu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 9,98 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Żółta, w kształcie kapsułki, tabletka powlekana z wytłoczeniem „Teva” po jednej stronie i „7541” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Efavirenz jest wskazany w leczeniu skojarzonym dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 3 lat, zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności-1 (HIV-1).

Efavirenz nie został dostatecznie zbadany u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV, tj. u pacjentów z liczbą komórek CD4 $<50/\text{mm}^3$ lub po niepowodzeniu schematów leczenia zawierających inhibitor proteazy (PI - protease inhibitor). Chociaż występowanie oporności krzyżowej pomiędzy efawirenzem a inhibitorami proteazy nie zostało udowodnione, nie istnieją obecnie wystarczające dane dotyczące skuteczności terapii skojarzonej z zastosowaniem PI, gdy schematy leczenia zawierające efawirenz okazały się nieskuteczne.

Informacje kliniczne i farmakodynamiczne patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz mający doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV.

Dawkowanie

Efavirenz musi być stosowany w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 4.5).

W celu poprawienia tolerancji działań niepożądanych ze strony układu nerwowego, zaleca się podawanie produktu leczniczego przed snem (patrz punkt 4.8).

Dorośli i młodzież powyżej 40 kg

Zalecana dawka efawirenu w skojarzeniu z analogami nukleozydów będącymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTIs – nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors) oraz z PI lub bez niego (patrz punkt 4.5), wynosi 600 mg raz na dobę, doustnie.

Efawirenz w postaci tabletek powlekanych nie jest odpowiedni dla dzieci o masie ciała poniżej 40 kg. Dla tych pacjentów dostępny jest efawirenz w innych postaciach.

Dostosowywanie dawki

Jeśli efawirenz podawany jest jednocześnie z worykonazolem, dawka podtrzymująca worykonazolu musi być zwiększona do 400 mg co 12 godzin, a dawka efawirenu musi być zmniejszona o 50%, tj. do 300 mg raz na dobę. Po zaprzestaniu leczenia worykonazolem, należy powrócić do początkowej dawki efawirenu (patrz punkt 4.5).

Jeśli efawirenz podawany jest jednocześnie z ryfampicyną pacjentom o masie ciała 50 kg lub większej, można rozważyć zwiększenie dawki efawirenu do 800 mg/dobę (patrz punkt 4.5).

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano farmakokinetyki efawirenu u pacjentów z niewydolnością nerek; jednak ze względu na to, że mniej niż 1% dawki efawirenu wydalone jest w moczu w postaci niezmienionej, wpływ zaburzeń czynności nerek na wydalanie efawirenu powinien być minimalny (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby mogą być leczeni efawirenzem w zwykłej zalecanej dawce. Należy uważnie obserwować pacjentów, czy nie wystąpią zależne od dawki działania niepożądane, szczególnie ze strony układu nerwowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Zalecane jest, aby efawirenz przyjmowany był na pusty żołądek. Po podaniu efawirenu z pokarmem obserwowano zwiększone stężenie efawirenu, co może prowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne stosowanie z terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, midazolamem, triazolamem, pimozydem, beprydylem ani z alkaloidami sporyszu (na przykład ergotaminą, dihydroergotaminą, ergonowiną i metyloergonowiną), gdyż efawirenz konkuruje z nimi o izoenzym CYP3A4, co mogłoby powodować zahamowanie metabolizmu tych leków i stwarzać zagrożenie wystąpienia ciężkich i (lub) niebezpiecznych dla życia działań niepożądanych (na przykład zaburzeń rytmu serca, przedłużonego działania sedatywnego lub depresji oddechowej) (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z elbaswirem (EBR) i grazoprewirem (GZR) w związku z możliwym znacznym zmniejszeniem stężeń EBR i GZR w osoczu (patrz punkt 4.5).

Produkty roślinne zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), gdyż istnieje ryzyko zmniejszenia stężenia efawirenu w osoczu i osłabienia jego działania leczniczego (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z:

- stwierdzonym w wywiadzie rodzinnym nagłym zgonem lub wrodzonym wydłużeniem skorygowanego odstępu QT (QTc) w badaniu EKG, lub jakimkolwiek innym stanem klinicznym, który wydłuża odstęp QTc.
- objawową arytmia lub klinicznie istotną bradykardią, lub zastoinową niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory w wywiadzie.
- ciężkimi zaburzeniami równowagi elektrolitowej, np. hipokaliemią lub hipomagnezemią.

Pacjenci, którzy przyjmują produkty lecznicze wydłużające odstępn QTc (leki o działaniu proarytmicznym).

Do takich leków należą:

- leki przeciwartrytmiczne klasy IA i III,
- leki neuroleptyczne, przeciwdępresyjne,
- niektóre antybiotyki, w tym należące do następnujących klas: antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imidazolowe i triazolowe leki przeciwwrzybiczne,
- niektóre leki przeciwhistaminowe niewywierające działania uspokajającego (terfenadyna, astemizol),
- cysapryd,
- flekainid,
- niektóre leki przeciwmalaryczne,
- metadon.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Efawirenu nie wolno stosować w leczeniu zakażenia wirusem HIV w monoterapii ani dodawać jako jedyny lek do nieskutecznego schematu leczenia. Podczas stosowania efawirenu w monoterapii szybko narasta oporność wirusów. Wybierając nowy lek przeciwwretrowirusowy (lub leki) do zastosowania w skojarzeniu z efawirem, należy uwzględnić możliwość powstawania oporności krzyżowej wirusów (patrz punkt 5.1).

Nie zaleca się jednoczesnego podawania efawirenu z tabletkami złożonymi zawierającymi efawirenz, emtrycyabinę oraz dizoproksyl tenofowiru, chyba że konieczna jest modyfikacja dawki (na przykład w przypadku stosowania ryfampicyny).

Nie zaleca się jednoczesnego podawania sofosbuwiru/welpataswiru z efawirem (patrz punkt 4.5). Nie zaleca się jednoczesnego podawania welpataswiru/sofosbuwiru/woksilaprewiru z efawirem (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie glekaprewiru/pibrentaswiru z efawirem może znacznie zmniejszać stężenia glekaprewiru i pibrentaswiru w osoczu, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego. Nie zaleca się jednoczesnego podawania glekaprewiru/pibrentaswiru z efawirem (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego podawania wyciągów z *Ginkgo biloba* (patrz punkt 4.5).

Przepisując inne leki do stosowania razem z efawirem, lekarz powinien zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych.

Jeśli odstawia się którykolwiek ze stosowanych w skojarzeniu produktów leczniczych przeciwwretrowirusowych ze względu na jego przypuszczalną nietolerancję, należy zwrócić uwagę na konieczność jednoczesnego odstawienia pozostałych produktów leczniczych przeciwwretrowirusowych. Po ustąpieniu objawów nietolerancji należy ponownie rozpocząć jednoczesne stosowanie produktów leczniczych przeciwwretrowirusowych. Nie zaleca się przerywanej monoterapii ani stopniowego wprowadzania leków przeciwwretrowirusowych, ponieważ zwiększa to ryzyko selekcji opornych szczepów.

Wysypka

W badaniach klinicznych nad efawirem opisywano występowanie łagodnej lub średnio nasilonej wysypki, która zwykle ustępnowała podczas kontynuowanej terapii. Zastosowanie odpowiednich leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów może poprawić tolerancję produktu leczniczego i przyspieszyć ustępnowanie wysypki. U mniej niż 1% pacjentów leczonych efawirem opisano ciężką wysypkę połączoną z tworzeniem się pęcherzyków, wilgotnym złuszczeniem naskórka lub powstawaniem owrzodzeń. Częstość rumienia wielopostaciowego lub zespołu Stevensa-Johnsona

wynosiła około 0,1 %. Efavirenz trzeba odstawić, jeśli u pacjenta wystąpi ciężka wysypka połączona z tworzeniem się pęcherzyków, złuszczeniem naskórka, zajęciem błon śluzowych lub gorączką. Jeśli przerywa się stosowanie efawirenzu, należy zwrócić uwagę na odstawienie innych leków przeciwwirusowych, aby zapobiec rozwojowi wirusów opornych na leki (patrz punkt 4.8). Doświadczenie dotyczące stosowania efawirenzu u pacjentów, którzy przegrali stosowanie innych leków przeciwwirusowych z klasy NNRTI, jest ograniczone (patrz punkt 4.8). Nie zaleca się stosowania efawirenzu u pacjentów, u których podczas przyjmowania innych leków z klasy NNRTI stwierdzono groźne dla życia reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona).

Objawy psychiczne

U pacjentów przyjmujących efawirenz odnotowano wśród działań niepożądanych zaburzenia psychiczne. Wydaje się, że pacjenci, u których w wywiadzie występowały zaburzenia psychiczne są bardziej narażeni na tego typu ciężkie działania niepożądane. W szczególności, u chorych z przebytą depresją częściej występowała ciężka depresja. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano ciężką depresję, zgony samobójcze, omamy, zachowania przypominające psychozy i katatonie. Należy poinformować pacjentów, że w razie wystąpienia takich objawów, jak: ciężka depresja, psychoza lub myśli samobójcze, powinni natychmiast zgłosić się do lekarza, który oceni, czy objawy te mogą mieć związek z przyjmowaniem efawirenzu. Jeśli tak, konieczne jest określenie, czy ryzyko dalszego stosowania leku przeważa nad spodziewanymi korzyściami z leczenia (patrz punkt 4.8).

Objawy ze strony układu nerwowego

W badaniach klinicznych, u pacjentów przyjmujących efawirenz w dawce dobowej 600 mg opisywano często m. in. takie działania niepożądane jak: zawroty głowy, bezsenność, senność, zaburzenia koncentracji i nietypowe sny (patrz punkt 4.8). Objawy ze strony układu nerwowego zwykle pojawiały się w pierwszym lub drugim dniu leczenia i na ogół ustępowały po pierwszych 2–4 tygodniach. Należy poinformować pacjentów, że gdyby takie objawy wystąpiły, prawdopodobnie ustąpią w trakcie dalszego stosowania leku i nie zwiastują rozwoju rzadziej występujących objawów psychicznych.

Napady drgawkowe

U pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży przyjmujących efawirenz obserwowano drgawki; zazwyczaj dotyczyło to pacjentów, u których wcześniej występowały już napady drgawkowe. U pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwdrgawkowe metabolizowane głównie w wątrobie, takie jak fenytoina, karbamazepina i fenobarbital, może być konieczne okresowe kontrolowanie stężenia tych leków w osoczu. W badaniu dotyczącym interakcji między lekami, podczas jednoczesnego stosowania karbamazepiny i efawirenzu, nastąpiło zmniejszenie stężenia karbamazepiny w osoczu (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność, jeżeli u pacjenta występowały wcześniej napady drgawkowe.

Zdarzenia ze strony wątroby

Po wprowadzeniu do obrotu zgłoszono kilka przypadków niewydolności wątroby u pacjentów, u których nie stwierdzono wcześniej chorób wątroby ani innych, dających się zidentyfikować czynników ryzyka (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć możliwość monitorowania aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów, u których nie stwierdzono wcześniej zaburzeń czynności wątroby ani innych czynników ryzyka.

Wydłużenie skorygowanego odstępu QT (QTc)

U pacjentów przyjmujących efawirenz obserwowano wydłużenie odstępu QTc (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Należy rozważyć zastosowanie alternatywnego do efawirenzu produktu leczniczego w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego o potwierdzonym potencjale wywoływania

częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* lub stosowania u pacjentów o podwyższonym ryzyku występowania częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*.

Wpływ pokarmu

Podawanie efawirenu z pokarmem może zwiększać stężenie efawirenu w osoczu (patrz punkt 5.2) i prowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.8). Zalecane jest, aby efawirenz przyjmowany był na pusty żołądek, przed snem.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwtretowirusowej (CART, ang. *combination antiretroviral therapy*) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące dotąd objawów lub utajone patogeny oportunistyczne, powodująca ciężkie objawy kliniczne lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i/lub miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (znane wcześniej jako *Pneumocystis carinii*). Należy rozpoznać każdy objaw stanu zapalnego i, w razie konieczności, zastosować odpowiednie leczenie. Zaobserwowano także przypadki chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Martwica kości

Choć uważa się, że etiologia tej choroby jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwtretowirusowemu (CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Szczególne populacje pacjentów

Choroby wątroby

Efawirenz jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2) i niezalecany u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, gdyż nie ma wystarczających danych, aby ustalić, czy konieczne jest dostosowanie dawki. Ze względu na znaczny udział cytochromu P450 w metabolizmie efawirenu oraz ograniczone doświadczenie kliniczne u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby, zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania efawirenu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem występowania działań niepożądanych zależnych od dawki, szczególnie ze strony układu nerwowego. Należy przeprowadzać okresowe badania laboratoryjne, aby określić zaawansowanie choroby wątroby (patrz punkt 4.2).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności efawirenzu u pacjentów z nasilonymi zaburzeniami wątroby. U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C, którzy leczeni byli skojarzonymi lekami przeciwretrowirusowymi, występuje zwiększone ryzyko ciężkich działań niepożądanych ze strony wątroby, które mogą być przyczyną zgonu. U pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, występuje zwiększona częstość zaburzeń czynności wątroby po stosowaniu skojarzonych leków przeciwretrowirusowych. Pacjentów tych należy kontrolować zgodnie z obowiązującymi standardami. Jeżeli stwierdza się pogorszenie w przebiegu choroby wątroby lub długotrwałe zwiększenie aktywności aminotransferaz do wartości powyżej 5 razy ponad górny zakres wartości prawidłowych, należy rozważyć korzyści z kontynuowania leczenia efawirenzem wobec ewentualnego ryzyka znacznego działania toksycznego na wątrobę. U tych pacjentów należy rozważyć przerwanie lub odstawienie leku (patrz punkt 4.8).

U pacjentów leczonych innymi produktami leczniczymi, które mają działanie toksyczne na wątrobę, zaleca się również badania kontrolne enzymów wątrobowych. W przypadku skojarzonego stosowania leków przeciwwirusowych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C należy zapoznać się również z Charakterystykami Produktów Leczniczych odpowiednich produktów leczniczych.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zbadano farmakokinetyki efawirenzu u pacjentów z niewydolnością nerek. Jednak ze względu na to, że w postaci niezmienionej w moczu jest wydalone poniżej 1% dawki efawirenzu, wpływ niewydolności nerek na wydalenie efawirenzu jest przypuszczalnie minimalny (patrz punkt 4.2). Nie ma doświadczenia u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, stąd zalecane jest uważne monitorowanie tej grupy pacjentów.

Pacjenci w wieku podeszłym

W badaniach klinicznych uczestniczyła niewystarczająca liczba pacjentów w podeszłym wieku, aby możliwe było określenie, czy ich reakcja na lek jest inna niż osób młodszych.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu leczniczego Efawirenz Teva tabletki powlekane u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 40 kg.

U 59 ze 182 dzieci (32%) leczonych efawirenzem stwierdzono wysypkę; u sześciorga z nich wysypka miała ciężki przebieg. Przed rozpoczęciem terapii efawirenzem u dzieci można rozważyć profilaktyczne zastosowanie odpowiednich leków przeciwhistaminowych.

Substancje pomocnicze

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Efawirenz *in vivo* indukuje enzymy CYP3A4, CYP2B6 oraz UGT1A1. Podczas jednoczesnego stosowania z efawirenzem związków będących substratami tych enzymów, może nastąpić zmniejszenie ich stężenia w osoczu. W warunkach *in vitro* efawirenz jest także inhibitorem enzymu CYP3A4. Z tego powodu teoretycznie efawirenz może początkowo zwiększać narażenie ogólnoustrojowe na substraty CYP3A4 i dlatego zaleca się ostrożność w wypadku stosowania leków będących substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (patrz punkt 4.3). Efawirenz może indukować enzymy CYP2C19 oraz CYP2C9, chociaż *in vitro* wykazano również ich hamowanie, dlatego ostateczny efekt jednoczesnego stosowania z efawirenzem związków będących substratami tych enzymów nie jest znany (patrz punkt 5.2).

Narażenie na efawirenz może być zwiększone podczas jednoczesnego podania z produktami leczniczymi (np. rytonawirem) lub pokarmem (np. sokiem grejpfrutowym), które obniżają aktywność CYP3A4 lub CYP2B6. Związki lub preparaty ziołowe (np. wyciągi z *Ginkgo biloba* i ziela dziurawca) indukujące te enzymy mogą doprowadzić do zmniejszenia stężenia efawirenzu w osoczu. Jednoczesne podawanie ziela dziurawca jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się jednoczesnego podawania wyciągów z *Ginkgo biloba* (patrz punkt 4.4).

Leki wydłużające odstępn QT

Przeciwwskazane jest stosowanie efawirenzu jednocześnie z lekami, które mogą powodować wydłużenie odstępu QTc lub wystąpienie częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*, takimi jak: leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, leki neuroleptyczne i przeciwdepresyjne, niektóre antybiotyki, w tym należące do następujących klas: antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imidazolowe i triazolowe leki przeciwgrzybicze, niektóre leki przeciwhistaminowe niewywierające działania uspokajającego (terfenadyna, astemizol), cyzapryd, flekainid, niektóre leki przeciwmalaryczne i metadon (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Przeciwwskazania do jednoczesnego stosowania

Efawirenzu nie wolno stosować jednocześnie z terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, midazolamem, triazolamem, pimozydem, beprydylem ani z alkaloidami sporyszu (na przykład ergotaminą, dihydroergotaminą, ergonowiną i metyloergonowiną), gdyż wpływ na hamowanie ich metabolizmu może doprowadzić do wystąpienia ciężkich zdarzeń, zagrażających życiu (patrz punkt 4.3).

Elbaswir/grazoprewir

Jednoczesne podawanie efawirenzu z elbaswirem/grazoprewirem jest przeciwwskazane, ponieważ może prowadzić do utraty odpowiedzi wirusologicznej na leczenie elbaswirem/grazoprewirem. Ta utrata wynika ze znacznego zmniejszenia stężenia elbaswiru i grazoprewiru w osoczu spowodowanego indukcją CYP3A4 (patrz punkt 4.3).

Ziele dziurawca (Hypericum perforatum)

Jednoczesne podawanie efawirenzu i ziela dziurawca lub produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie ziela dziurawca może wiązać się ze zmniejszeniem stężenia efawirenzu w osoczu z powodu indukcji enzymów metabolizujących lek i (lub) transportu białek przez składniki ziela dziurawca. Jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca, należy odstawić produkt, sprawdzić poziom wirerii i w miarę możliwości, stężenie efawirenzu. Po odstawieniu ziela dziurawca stężenie efawirenzu może się zwiększyć i może być wymagane dostosowanie dawki efawirenzu. Indukujący wpływ ziela dziurawca może utrzymywać się przez co najmniej 2 tygodnie po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.3).

Inne interakcje

W tabeli 1 poniżej wymieniono interakcje zachodzące między efawirenzem a inhibitorami proteazy, lekami przeciwretrowirusowymi innymi niż inhibitory proteazy oraz innymi, nie przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia jako „↔”, raz co 8 lub 12 godzin jako „co 8 h” lub „co 12 h”). Jeśli było to możliwe, w nawiasach podano 90% lub 95% przedziały ufności. Badania przeprowadzono z udziałem zdrowych osób, chyba że wskazano inaczej.

Tabela 1: Interakcje pomiędzy efawirenzem i innymi produktami leczniczymi u dorosłych

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny^a (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem
LEKI PRZECIWZAKAŻNE		
Leki przeciwwirusowe stosowane w zakażeniu HIV		
<i>Inhibitory proteazy (PI)</i>		
Atazanawir/rytonawir/efawirenz (400 mg raz na dobę/100 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę, wszystkie podawane z pokarmem) Atazanawir/rytonawir/efawirenz (400 mg raz na dobę/200 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę, wszystkie podawane z pokarmem)	Atazanawir (po południu): AUC: ↔* (↓ 9 do ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 do ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 do ↓ 51) Atazanawir (po południu): AUC: ↔*/** (↓ 10 do ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 do ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 do ↑ 49) (indukcja CYP3A4). * Kiedy porównujemy z atazanawirem 300 mg /rytonawirem 100 mg podawanym raz na dobę wieczorem bez efawirenu. Obniżenie C _{min} dla atazanawiru może negatywnie wpływać na skuteczność atazanawiru. ** oparte na wcześniejszym porównaniu	Nie jest zalecane jednoczesne podawanie efawirenu z atazanawirem/rytonawirem. Jeżeli wymagane jest jednoczesne podawanie atazanawiru z NNRTI można rozważyć zwiększenie dawki zarówno atazanawiru jak i rytonawiru do odpowiednio 400 mg i 200 mg, w skojarzeniu z efawirenzem z zachowaniem ścisłej obserwacji klinicznej.
Darunawir/rytonawir/efawirenz (300 mg dwa razy na dobę*/100 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę) *mniej niż dawki zalecane; podobne wyniki są oczekiwane dla dawek zalecanych.	Darunawir: AUC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (indukcja CYP3A4) Efawirenz: AUC : ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (inhibicja CYP3A4)	Efawirenz w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem w dawkach 800/100 mg raz na dobę może powodować zmniejszenie C _{min} darunawiru do wartości suboptymalnych. Jeśli efawirenz ma być stosowany w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem, należy stosować schemat dawkowania: darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę.. Połączenie to należy stosować ostrożnie. Patrz także poniżej punkt dotyczący rytonawiru.
Fozamprenawir/rytonawir/efawirenz (700 mg dwa razy na dobę/100 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę)	Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych produktów leczniczych. Patrz też poniżej punkt dotyczący rytonawiru.
Fozamprenawir/nelfinawir/efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych produktów leczniczych.
Fozamprenawir/sakwinawir/efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Niezalecane, ze względu na spodziewane znaczne zmniejszenie stężenia obydwu inhibitorów proteazy (PIs).
Indynawir/efawirenz (800 mg co 8 h/200 mg raz na dobę)	Indynawir: AUC : ↓ 31% (↓ 8 do ↓ 47) C _{min} : ↓ 40%	Chociaż nie ustalono dotychczas znaczenia klinicznego zmniejszenia stężenia indynawiru,

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny^a (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem
	Podobne zmniejszenie stężenia indynawiru obserwowano, gdy stosowano indynawir 1000 mg co 8 h z efawirenzem 600 mg raz na dobę. (indukcja CYP3A4) Efawirenz: Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	to obserwowaną interakcję farmakokinetyczną należy brać pod uwagę przy wyborze schematu leczenia z zastosowaniem efawirenu w skojarzeniu z indynawirem. Podczas stosowania z indynawirem lub indynawirem/rytonawirem nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenu.
Indynawir/rytonawir/efawirenz (800 mg dwa razy na dobę/100 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę)	Indynawir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 do ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 do ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 do ↓ 59) ^b Efawirenz: Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych. Średnia geometryczna C _{min} indynawiru (0,33 mg/l) podawanego z rytonawirem i efawirenzem była wyższa, niż średnia wcześniejsza C _{min} (0,15 mg/l) indynawiru podawanego w monoterapii, w dawce 800 mg co 8 godzin. Farmakokinetyka indynawiru i efawirenu u pacjentów zakażonych wirusem HIV- 1 (n=6), była porównywalna do farmakokinetyki niezakażonych ochotników.	Patrz też poniżej punkt dotyczący rytonawiru.
Lopinawir/rytonawir kapsułki miękkie lub roztwór doustny/efawirenz Lopinawir/rytonawir tabletki/efawirenz (400/100 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę) (500/125 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę)	Znaczące zmniejszenie stężenia lopinawiru. Stężenie lopinawiru: ↓ 30-40% Stężenie lopinawiru: podobne do lopinawiru/rytonawiru 400/100 mg stosowanego dwa razy na dobę bez efawirenu	W przypadku stosowania z efawirenzem należy rozważyć zwiększenie dawek lopinawiru i rytonawiru w postaci kapsułek miękkich lub roztworu doustnego o 33% (4 kapsułki/około 6,5 ml dwa razy na dobę zamiast 3 kapsułek/5 ml dwa razy na dobę). Należy zachować ostrożność, ponieważ taka zmiana dawki może być niewystarczająca u niektórych pacjentów. Dawka tabletek lopinawiru/rytonawiru powinna być zwiększona do dawki 500/125 mg dwa razy na dobę, kiedy podawane są jednocześnie z efawirenzem 600 mg raz na dobę. Patrz też poniżej punkt dotyczący rytonawiru.
Nelfinawir/efawirenz (750 mg co 8 h/600 mg raz na dobę)	Nelfinawir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 do ↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 33) Takie skojarzenie jest na ogół dobrze tolerowane.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregośkolwiek z tych leków.
Rytonawir/efawirenz (500 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę)	Rytonawir: Rano AUC: ↑ 18% (↑ 6 do ↑ 33) Wieczorem AUC: ↔ Rano C _{max} : ↑ 24% (↑ 12 do ↑ 38) Wieczorem C _{max} : ↔ Rano C _{min} : ↑ 42% (↑ 9 do ↑ 86) ^b	Podczas podawania efawirenu z małą dawką rytonawiru należy rozważyć możliwość zwiększenia częstości zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem efawirenu z powodu możliwej interakcji farmakodynamicznej.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny^a (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem
	Wieczorem C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 do ↑ 50)^b Efawirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 do ↑ 46)^b (hamowanie oksydacyjnych szlaków metabolicznych, w których pośredniczy CYP) Podczas podawania efawirenu z rytonawirem w dawce 500 mg lub 600 mg dwa razy na dobę stwierdzono złą tolerancję tego skojarzenia leków (występowały na przykład zawroty głowy, nudności, parestezje oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych). Brak wystarczających danych dotyczących tolerancji efawirenu podawanego z małą dawką rytonawiru (100 mg raz lub dwa razy na dobę).	
Sakwinawir/rytonawir/efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Brak dostępnych danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawki. Patrz też powyżej punkt dotyczący rytonawiru. Nie zaleca się stosowania efawirenu razem z sakwinawirem jako jedynym inhibitorem proteazy.
Antagoniści CCR5		
Marawirok/efawirenz (100 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę)	Marawirok: AUC₁₂: ↓ 45% (↓ 38 do ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 do ↓ 62) Nie mierzono stężeń efawirenu, wpływ nie jest spodziewany.	Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktu leczniczego zawierającego marawirok.
Inhibitor transferu łańcucha integrazy		
Raltegrawir/efawirenz (400 mg pojedyncza dawka/ -)	Raltegrawir: AUC: ↓ 36% C₁₂: ↓ 21% C_{max}: ↓ 36% (indukcja UGT1A1)	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki raltegrawiru.
Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)		
NRTIs/efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących swoistych interakcji między efawirenzem a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy innymi niż lamiwudyna, zydowudyna oraz dizoproksyl tenofowiru. Nie należy spodziewać się istotnych klinicznie interakcji, ponieważ metabolizm nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy przebiega innym szlakiem niż efawirenu i nie jest prawdopodobne, aby	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny^a (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirem
	występowało konkrowanie o te same enzymy metabolizujące leki lub o szlaki eliminacji.	
NNRTIs/efawirem	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Ponieważ nie wykazano korzyści pod względem skuteczności i bezpieczeństwa ze stosowania dwóch leków z grupy NNRTIs, jednoczesne stosowanie efawirenu i innego leku z grupy NNRTI nie jest zalecane.
Leki przeciwwirusowe stosowane w wirusowym zapaleniu wątroby typu C		
Boceprewir/efawirem (800 mg 3 razy na dobę/ 600 mg raz na dobę)	Boceprewir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efawirem: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (indukcja CYP3A – wpływ na boceprewir) *0-8 godzin Brak wpływu (↔) oznacza średni procentowy spadek o <20% lub średni procentowy wzrost o <25%)	Minimalne stężenia boceprewiru w osoczu zmniejszyły się, kiedy podawano go z efawirem. Skutek kliniczny tej obserwowanej redukcji minimalnych stężeń boceprewiru nie został jeszcze bezpośrednio oceniony.
Telaprewir/efawirem (1125 mg co 8 godzin/ 600 mg raz na dobę)	Telaprewir (w odniesieniu do dawki 750 mg co 8 godzin): AUC: ↓ 18% (↓ 8 do ↓ 27) C _{max} : ↓ 14% (↓ 3 do ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 do ↓ 34) Efawirem: AUC: ↓ 18% (↓ 10 do ↓ 26) C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 do ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 do ↓ 19) (indukcja CYP3A przez efawirem)	W razie jednoczesnego podawania efawirenu z telaprewirem, telaprewir należy stosować w dawce 1125 mg co 8 godzin.
Symeprewir/efawirem (150 mg raz na dobę /600 mg raz na dobę)	Symeprewir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 do ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 do ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 do ↓ 92) Efawirem: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Brak działania (↔) jest równoznaczny ze spadkiem średniego szacunkowego wskaźnika o ≤20% lub wzrostem średniego szacunkowego wskaźnika o ≤25% (Indukcja enzymu CYP3A4)	Jednoczesne podawanie symeprewiru z efawirem spowodowało znaczące obniżenie stężenia symeprewiru w osoczu wywołane indukacją CYP3A przez efawirem. Może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego symeprewiru. Jednoczesne podawanie symeprewiru z efawirem nie jest zalecane.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny^a (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem
Sofosbuvir/welpataswir	↔sofosbuvir ↓welpataswir ↔efawirenz	Jednoczesne podawanie sofosbuviru/welpataswiru z efawirenzem powodowało zmniejszenie (o około 50%) narażenia ogólnoustrojowego na welpataswir. Mechanizm działania na welpataswir polega na indukcji CYP3A i CYP2B6 przez efawirenz. Nie zaleca się jednoczesnego podawania sofosbuviru/welpataswiru z efawirenzem. Więcej informacji na temat sofosbuviru/welpataswiru podano w informacjach dotyczących przepisywania leków.
Welpataswir/sofosbuvir/woksylaprewir	↓welpataswir ↓woksylaprewir	Jednoczesne podawanie welpataswiru/sofosbuviru/woksylaprewiru z efawirenzem nie jest zalecane, ponieważ może powodować zmniejszenie stężenia welpataswiru i woksylaprewiru. Więcej informacji na temat welpataswiru/sofosbuviru/woksylaprewiru podano w informacjach dotyczących przepisywania leków.
Inhibitor proteazy: Elbaswir/grazoprewir	↓elbaswir ↓grazoprewir ↔efawirenz	Jednoczesne podawanie efawirenu z elbaswirem/grazoprewirem jest przeciwwskazane, ponieważ może prowadzić do utraty odpowiedzi wirusologicznej na leczenie elbaswirem/grazoprewirem. Ta utrata wynika ze znacznego zmniejszenia stężenia elbaswiru i grazoprewiru w osoczu spowodowanego indukcją CYP3A4. Więcej informacji na temat elbaswiru/grazoprewiru podano w informacjach dotyczących przepisywania leków.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny^a (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem
Glekaprewir/pibrentaswir	↓glekaprewir ↓pibrentaswir	Jednoczesne podawanie glekaprewiru/pibrentaswiru z efawirenzem może powodować znaczne zmniejszenie stężenia glekaprewiru i pibrentaswiru w osoczu, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego. Nie zaleca się jednoczesnego podawania glekaprewiru/pibrentaswiru z efawirenzem. Więcej informacji na temat glekaprewiru/pibrentaswiru podano w informacjach dotyczących przepisywania leków.
Antybiotyki		
Azytromycyna/efawirenz (600 mg dawka pojedyncza/400 mg raz na dobę)	Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.
Klarytromycyna/efawirenz (500 mg co 12 h/400 mg raz na dobę)	Klarytromycyna: AUC: ↓ 39% (↓ 30 do ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 35) 14-hydroksymetabolit klarytromycyny: AUC: ↑ 34% (↑ 18 do ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 do ↑ 69) Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 do ↑ 19) (indukcja CYP3A4) U 46% niezakażonych ochotników przyjmujących efawirenz i klarytromycynę wystąpiła wysypka.	Kliniczne znaczenie tych zmian stężeń klarytromycyny w osoczu nie jest znane. Można rozważyć zastosowanie innego antybiotyku niż klarytromycyna (np. azytromycyny). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenu.
Inne antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna)/efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Brak dostępnych danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawki.
Leki przeciwprątkowe		
Ryfabutyna/efawirenz (300 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Ryfabutyna: AUC: ↓ 38% (↓ 28 do ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 do ↓ 56) Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 do ↑ 1) (indukcja CYP3A4)	Dawkę dobową ryfabutyny należy zwiększyć o 50% w przypadku jednoczesnego stosowania efawirenu. Jeżeli ryfabutyna podawana jest 2 lub 3 razy w tygodniu należy rozważyć podwojenie jej dawki w skojarzeniu z efawirenzem. Efekt kliniczny takiego dostosowania dawki nie został dostatecznie oceniony. Dostosowując dawkę, należy uwzględnić indywidualną tolerancję oraz odpowiedź wirusologiczną (patrz punkt 5.2).

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny^a (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirem
Ryfampicyna/efawirenz (600 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Efawirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 do ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) (indukcja CYP3A4 i CYP2B6)	W przypadku przyjmowania z ryfampicyną przez pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej zwiększenie dawki dobowej efawirenu do 800 mg może okazać się równoważne zastosowaniu dawki dobowej 600 mg przyjmowanej bez ryfampicyny. Działanie kliniczne tego dostosowania dawki nie zostało odpowiednio ocenione. Dostosowując dawkę należy uwzględnić indywidualną tolerancję oraz odpowiedź wirusologiczną (patrz punkt 5.2). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki ryfampicyny, w tym dawki 600 mg.
Leki przeciwgrzybicze		
Itrakonazol/efawirenz (200 mg co 12 h/600 mg raz na dobę)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 do ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 do ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 do ↓ 58) (zmniejszenie stężenia itrakonazolu: indukcja CYP3A4) Hydroksyitrakonazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 do ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 do ↓ 60) Efawirenz: Brak istotnych klinicznie zmian farmakokinetycznych.	Ponieważ nie mogą być ustalone zalecenia dotyczące dawki itrakonazolu, należy rozważyć alternatywne leczenie przeciwgrzybicze.
Pozakonazol/efawirenz (- /400 mg raz na dobę)	Pozakonazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (indukcja UDP-G)	Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i efawirenu chyba, że korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko.
Worykonazol/efawirenz (200 mg dwa razy na dobę/400 mg raz na dobę) Worykonazol/efawirenz (400 mg dwa razy na dobę/300 mg raz na dobę)	Worykonazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efawirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% Worykonazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 do ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23% (↓ 1 do ↑ 53) * Efawirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 do ↑ 29) ** C _{max} : ↔** * w porównaniu do samego 200 mg dwa razy na dobę.	Podczas jednoczesnego stosowania efawirenu z worykonazolem, dawka podtrzymująca worykonazolu musi być zwiększona do 400 mg dwa razy na dobę, a dawka efawirenu musi być zmniejszona o 50%, tj. do 300 mg raz na dobę. Po zaprzestaniu leczenia worykonazolem, należy powrócić do początkowej dawki efawirenu.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny^a (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirem
	** w porównaniu do samego 600 mg raz na dobę. (kompetycyjne hamowanie oksydacyjnych szlaków metabolicznych)	
Flukonazol/efawirenz (200 mg raz na dobę/400 mg raz na dobę)	Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregośkolwiek z tych leków.
Ketokonazol i inne imidazolowe leki przeciwgrzybicze	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Brak dostępnych danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawki.
Leki przeciwmalaryczne		
Artemeter/lumefantryna/efawiren z (20/120 mg, 6 dawek po 4 tabletki każda, przez 3 dni/600 mg raz na dobę)	Artemeter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihydroartemisinina: AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantryna: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efawirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (indukcja CYP3A4)	Podczas jednoczesnego stosowania efawirenu z tabletkami zawierającymi artemeter/lumefantrynę zaleca się ostrożność, ponieważ zmniejszenie stężenia artemeteru, dihydroartemisininy lub lumefantryny może spowodować osłabienie skuteczności działania przeciwmalarycznego.
Atowakwoni chlorowodorek proguanilu/efawirenz (250/100 mg dawka pojedyncza/600 mg raz na dobę)	Atowakwon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 do ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 do ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 do ↓ 65) C _{max} : ↔	Należy unikać jednoczesnego stosowania atowakwonu/proguanilu z efawirem.
Leki przeciwpasożytnicze		
Prazykwantel	Istotne zmniejszenie stężenia prazykwantelu w osoczu z ryzykiem niepowodzenia leczenia z powodu zwiększonego przez efawirenz metabolizmu wątrobowego.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z prazykwantelem. Jeśli stosowanie skojarzenia jest konieczne, należy rozważyć zwiększenie dawki prazykwantelu.
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE		
Glinu wodorotlenek-magnezu wodorotlenek-symetikon zobojętniający kwas/efawirenz (30 ml dawka pojedyncza/400 mg dawka pojedyncza) Famotydyna/Efawirenz (40 mg dawka pojedyncza/ 400 mg dawka pojedyncza)	Ani leki zobojętniające zawierające glinu lub magnezu wodorotlenek, ani famotydyna nie wpływały na wchłanianie efawirenu.	Jednoczesne podawanie efawirenu z lekami zmieniającymi pH w żołądku prawdopodobnie nie wpływa na wchłanianie efawirenu.
LEKI PRZECIWLĘKOWE		
Lorazepam/efawirenz (2 mg dawka pojedyncza/600 mg raz na dobę)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 do ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 do ↑ 32) Te zmiany nie są uważane za istotne klinicznie.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregośkolwiek z tych leków.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny^a (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirem
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna/efawirem Acenokumarol/efawirem	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Efawirem może zwiększać lub zmniejszać stężenia w osoczu i działanie warfaryny i acenokumarolu..	Może być konieczne dostosowanie dawki warfaryny i acenokumarolu.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina/efawirem (400 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Karbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20 do ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 do ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 do ↓ 44) Efawirem: AUC: ↓ 36% (↓ 32 do ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 do ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 do ↓ 53) (zmniejszenie stężeń karbamazepiny: indukcja CYP3A4; obniżenie stężeń efawirem: indukcja CYP3A4 i CYP2B6) Wartości AUC, C _{max} i C _{min} epoksydu, aktywnego metabolitu karbamazepiny pozostawały niezmiennione. Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania większych dawek efawirem lub karbamazepiny.	Nie ma zaleceń dotyczących dawki. Należy rozważyć alternatywną metodę leczenia przeciwdrgawkowego. Należy okresowo kontrolować stężenia karbamazepiny w osoczu.
Fenytoina, fenobarbital i inne leki przeciwdrgawkowe, będące substratami izoenzymów CYP450	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Możliwe jest zmniejszenie lub zwiększenie w osoczu stężeń fenytoiny, fenobarbitalu i innych leków przeciwdrgawkowych, będących substratami izoenzymów CYP450 podczas jednoczesnego podania z efawirem.	W przypadku jednoczesnego stosowania efawirem z lekami przeciwdrgawkowymi będącymi substratami izoenzymów CYP450, należy przeprowadzać okresową kontrolę stężeń leków przeciwdrgawkowych.
Kwas walproinowy/efawirem (250 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę)	Brak istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę efawirem. Ograniczone dane wskazują, że brak jest istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę kwasu walproinowego.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirem. Pacjentów należy monitorować pod kątem kontroli napadów drgawkowych.
Wigabatryna/efawirem gabapentyna/efawirem	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie należy oczekiwać istotnych klinicznie interakcji, gdyż wigabatryna i gabapentyna są eliminowane z moczem wyłącznie w postaci niezmiennionej. Jest mało prawdopodobne, aby konkurowały o te same enzymy metaboliczne i szlaki eliminacji, co efawirem.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)		
Sertralina/efawirem (50 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Sertralina: AUC: ↓ 39% (↓ 27 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 do ↓ 40)	Zwiększenie dawki sertraliny powinno być ustalane w oparciu o efekty kliniczne. Nie jest

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny^a (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem
	C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 do ↓ 58) Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 do ↑ 16) C _{min} : ↔ (indukcja CYP3A4)	konieczne dostosowywanie dawki efawirenu.
Paroksetyna/efawirenz (20 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregośkolwiek z tych leków.
Fluoksetyna/efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Fluoksetyna ma podobny szlak metaboliczny jak paroksetyna, tzn. wykazuje silny efekt hamujący CYP2D6, można więc oczekiwać, że interakcje z fluoksetyną nie wystąpią.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregośkolwiek z tych leków.
Inhibitor wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy		
Bupropion/efawirenz [150 mg dawka pojedyncza (o przedłużonym uwalnianiu)/600 mg raz na dobę]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 do ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 47) Hydroksybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 do ↑ 80) (indukcja CYP2B6)	Zwiększenie dawki bupropionu należy ustalać w zależności od odpowiedzi klinicznej, lecz nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenu.
LEKI PRZECIWHISTAMINOWE		
Cetyryzyna/efawirenz (10 mg pojedyncza dawka/600 mg raz na dobę)	Cetyryzyna: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 do ↓ 30) Te zmiany nie są uważane za istotne klinicznie. Efawirenz: Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregośkolwiek z tych leków.
LEKI SERCOWO-NACZYNIOWE		
Antagoniści kanału wapniowego		
Diltiazem/efawirenz (240 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 do ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 do ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 do ↓ 75) Dezacytylodiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 do ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 do ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 do ↓ 75) N-monodemetylodiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 do ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) Efawirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 do ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 do ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 26)	Należy dostosować dawkę diltiazemu w zależności od odpowiedzi klinicznej (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla diltiazemu). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenu.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny^a (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirem
	(CYP3A4 indukcja) Podwyższenie parametrów farmakokinetycznych efawirem nie zostało uznane za istotne klinicznie.	
Werapamil, felodypina, nifedypina i nikardypina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W przypadku jednoczesnego stosowania efawirem z antagonistą kanału wapniowego, będącego substratem enzymu CYP3A4, możliwe jest zmniejszenie stężenia antagonisty kanału wapniowego w osoczu.	Należy dostosować dawkę w zależności od odpowiedzi klinicznej (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla blokera kanału wapniowego).
LEKI OBNIŻAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW		
Inhibitory reduktazy HMG-CoA		
Atorwastatyna/efawirem (10 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Atorwastatyna: AUC: ↓ 43% (↓ 34 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 do ↓ 26) 2-hydroksy atorwastatyna: AUC: ↓ 35% (↓ 13 do ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 do ↓ 23) 4-hydroksy atorwastatyna: AUC: ↓ 4% (↓ 0 do ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 do ↓ 51) Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA: AUC: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 do ↓ 26)	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być wymagana zmiana dawki atorwastatyny (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla atorwastatyny). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirem.
Prawastatyna/efawirem (40 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Prawastatyna: AUC: ↓ 40% (↓ 26 do ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 do ↑ 12)	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być wymagana zmiana dawki prawastatyny (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla prawastatyny). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirem.
Symwastatyna/efawirem (40 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Symwastatyna: AUC: ↓ 69% (↓ 62 do ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 do ↓ 79) Symwastatyna w postaci kwasu: AUC: ↓ 58% (↓ 39 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 do ↓ 58) Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA: AUC: ↓ 60% (↓ 52 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 do ↓ 78) (CYP3A4 indukcja) Jednoczesne stosowanie efawirem z atorwastatyną, prawastatyną lub symwastatyną nie wpływało na wartości AUC lub C _{max} efawirem.	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być wymagana zmiana dawki symwastatyny (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla symwastatyny). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirem.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny^a (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem
Rozuwastatyna/efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Rozuwastatyna jest w dużej mierze wydalana w postaci niezmienionej z kałem, dlatego nie są spodziewane interakcje z efawirenzem.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregośkolwiek z tych produktów leczniczych.
HORMONALNE PRODUKTY ANTYKONCEPCYJNE		
Doustne: Etynyloestradiol+norgestymat/efawirenz 0,035 mg+0,25 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę	Etynyloestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 do ↓ 25) Norelgestromin (czynny metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 do ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 do ↓ 85) Lewonorgestrel (czynny metabolit): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 do ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 do ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 do ↓ 90) (indukcja metabolizmu) Efawirenz: brak istotnych klinicznie interakcji. Znaczenie kliniczne tych działań nie jest znane.	Oprócz hormonalnych produktów antykoncepcyjnych należy stosować inne skuteczne mechaniczne metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6)
Wstrzyknięcie: Depo-medroksyprogesteronu octan (ang. DMPA)/efawirenz (150 mg i.m. dawka pojedyncza DMPA)	W 3-miesięcznym badaniu interakcji leku nie stwierdzono istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych MPA między pacjentami otrzymującymi zawierającą efawirenz terapię przeciwretrowirusową i pacjentami nieotrzymującymi terapii przeciwretrowirusowej. Podobne wyniki uzyskali inni badacze, chociaż w drugim badaniu stężenie MPA w osoczu było bardziej zmienne. W obydwu badaniach stężenie progesteronu w osoczu u osób otrzymujących efawirenz i DMPA pozostawało niskie, co odpowiadało zahamowaniu owulacji.	Z powodu ograniczonej ilości dostępnych informacji, oprócz hormonalnych produktów antykoncepcyjnych muszą być zastosowane dodatkowo skuteczne metody antykoncepcji mechanicznej (patrz punkt 4.6).
Implant: etonogestrel/efawirenz	Można spodziewać się zmniejszonego stężenia etonogestrelu (indukcja CYP3A4). Po wprowadzeniu do sprzedaży sporadycznie zgłaszano przypadki braku działania antykoncepcyjnego etonogestrelu u pacjentów przyjmujących efawirenz.	Oprócz hormonalnych produktów antykoncepcyjnych muszą być zastosowane dodatkowo skuteczne metody antykoncepcji mechanicznej (patrz punkt 4.6).
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Leki immunosupresyjne metabolizowane przez CYP3A4 (np. cyklosporyna, takrolimus, sirolimus)/efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Można spodziewać się zmniejszonego stężenia leków immunosupresyjnych (indukcja CYP3A4). Nie oczekuje się wpływu tych leków	Może być wymagane dostosowanie dawki leku immunosupresyjnego. Przy rozpoczynaniu lub kończeniu leczenia efawirenzem zalecane jest ściśle monitorowanie stężeń

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	Wpływ na stężenia leków Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirem
	immunosupresyjnych na stężenie efawirenu.	leku immunosupresyjnego przez co najmniej 2 tygodnie (do uzyskania stabilnych stężeń).
NIEOPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
Metamizol/efawirenz	Jednoczesne podawanie efawirenu z metamizolem, który jest induktorem enzymów metabolizujących, w tym CYP2B6 i CYP3A4, może powodować zmniejszenie stężenia efawirenu w osoczu z potencjalnym zmniejszeniem skuteczności klinicznej.	Dlatego zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania metamizolu i efawirenu; należy odpowiednio monitorować odpowiedź kliniczną i (lub) stężenie leku.
OPIOIDY		
Metadon/efawirenz (na stałym poziomie, 35-100 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 do ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 do ↓ 59) (indukcja CYP3A4) W badaniu obejmującym pacjentów przyjmujących dożylnie narkotyki, zakażonych wirusem HIV, jednoczesne podawanie efawirenu z metadonem powodowało zmniejszenie stężenia metadonu w osoczu oraz objawy odstawienia opioidów. W celu złagodzenia objawów odstawiennych zwiększono dawkę metadonu średnio o 22%.	Należy unikać jednoczesnego stosowania z efawirem ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QTc (patrz punkt 4.3).
Buprenorfina/nalokson/efawirenz	Buprenorfina: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfina: AUC: ↓ 71% Efawirenz: Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	Pomimo zmniejszenia stężenia buprenorfiny, pacjenci nie wykazywali objawów odstawienia. Przy jednoczesnym podawaniu dostosowanie dawki buprenorfiny lub efawirenu może nie być konieczne.

^a 90% przedziały ufności, chyba że wskazano inaczej.

^b 95% przedziały ufności.

Inne interakcje: efawirenz nie wiąże się z receptorami kanabinoidowymi. U niezakażonych i zakażonych wirusem HIV osób, przyjmujących efawirenz, odnotowano fałszywie dodatnie wyniki testu na obecność kanabinoidów w moczu. W takich przypadkach zaleca się przeprowadzenie badania potwierdzającego, z zastosowaniem bardziej szczegółowej metody takiej jak chromatografia gazowa/spektrometria mas.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Patrz niżej i punkt 5.3. Efawirenz nie powinien być stosowany w czasie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki wymaga takiego leczenia. Przed rozpoczęciem stosowania efawirenu u kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy.

Metody zapobiegania ciąży stosowane przez mężczyzn i kobiety

Należy zawsze stosować skuteczne mechaniczne środki antykoncepcyjne w połączeniu z innymi metodami zapobiegania ciąży (na przykład doustnymi lub innymi hormonalnymi produktami antykoncepcyjnymi, patrz punkt 4.5). Z powodu długiego okresu półtrwania efawirenu, zaleca się stosować odpowiednią antykoncepcję przez około 12 tygodni po przerwaniu stosowania efawirenu.

Ciąża

W sumie odnotowano siedem retrospektywnych zgłoszeń zmian odpowiadających wadom cewy nerwowej, w tym przepuklinę rdzeniowo-oponową – wszystkie dotyczyły dzieci matek stosujących schematy leczenia zawierające efawirenu (wyłączając jakiegokolwiek tabletki złożone o ustalonej dawce zawierające efawirenu) w pierwszym trymestrze ciąży. Dwa dodatkowe przypadki (1 prospektywny i 1 retrospektywny), w tym zdarzenia odpowiadające wadom cewy nerwowej, odnotowano dla tabletek złożonych o ustalonej dawce zawierających efawirenu, emtrycyabinę i fumaran dizoproksylu tenofowiru. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego między tymi zdarzeniami a przyjmowaniem efawirenu i nieznana jest liczebność populacji, której te zgłoszenia dotyczą. Ponieważ wady cewy nerwowej rozwijają się w okresie pierwszych 4 tygodni rozwoju płodowego (w tym czasie dochodzi do zamknięcia cewy nerwowej), ryzyko może dotyczyć kobiet przyjmujących efawirenu w pierwszym trymestrze ciąży.

Do lipca 2013 roku w rejestrze przypadków ciąży u kobiet przyjmujących leki przeciwretrowirusowe (ang. Antiretroviral Pregnancy Registry, APR) zgłoszono prospektywnie 904 przypadki ciąży, w których w pierwszym trymestrze kobiety stosowały efawirenu, z rezultatem ciąży w postaci 766 żywych urodzeń. U jednego dziecka stwierdzono wadę cewy nerwowej, a częstość i rodzaj innych wad wrodzonych była zbliżona do obserwowanej u dzieci narażonych na schematy leczenia niezawierające efawirenu (matek leczonych przeciwretrowirusowo), a także u dzieci matek z grupy kontrolnej, które to matki nie były zakażone HIV. Częstość występowania wad cewy nerwowej w populacji ogólnej waha się w zakresie od 0,5 do 1 przypadku na 1000 żywych urodzeń.

Wady rozwojowe stwierdzono u płodów samiec małp, którym podawano efawirenu (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Stwierdzono, że efawirenu jest wydzielany z mlekiem kobiecym. Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu efawirenu na organizm noworodków/dzieci. Nie można wykluczyć, że istnieje ryzyko dla dziecka. Podczas leczenia efawirenem należy przerwać karmienie piersią. Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

Płodność

Wpływ efawirenu na płodność u samców i samic szczurów oceniono tylko dla dawek, które osiągnęły stopień ekspozycji ustrojowej równoważny lub niższy od osiąganego u ludzi, którym podano efawirenu w zalecanych dawkach. W tych badaniach nie stwierdzono niekorzystnego wpływu efawirenu na zdolność kojarzenia się czy płodność samców i samic szczurów (w dawkach do 100 mg/kg m.c. dwa razy na dobę), ani na parametry nasienia lub potomstwo leczonych samców szczurów (w dawkach do 200 mg/kg m.c. dwa razy na dobę). Nie obserwowano osłabienia zdolności rozrodczych potomstwa samic szczurów, którym podawano efawirenu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Efawirenu może powodować zawroty głowy, zaburzenia koncentracji i (lub) senność. Należy ostrzec pacjentów, że w razie wystąpienia takich objawów nie powinni wykonywać czynności związanych z potencjalnym ryzykiem, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Efawirenz badano u ponad 9 000 pacjentów. W kontrolowanych badaniach klinicznych w podgrupie 1 008 dorosłych pacjentów, którzy otrzymywali efawirenz w dawce 600 mg na dobę w skojarzeniu z PIs i (lub) NRTIs, najczęściej opisywanymi objawami niepożądanymi związanymi z przyjmowaniem leku, działaniami niepożądanymi, o co najmniej średnim nasileniu, występującymi, u co najmniej 5% pacjentów, były: wysypka (11,6%), zawroty głowy (8,5%), nudności (8,0%), ból głowy (5,7%) i zmęczenie (5,5%). Działaniami niepożądanymi o największym znaczeniu, związanymi ze stosowaniem efawirenz są wysypka oraz objawy ze strony układu nerwowego. Objawy ze strony układu nerwowego zwykle występują wkrótce po rozpoczęciu leczenia i ustępują na ogół po pierwszych 2 - 4 tygodniach. U pacjentów leczonych efawirenzem zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy; działań niepożądanych w postaci zaburzeń psychicznych, w tym ciężkiej depresji, zgonu samobójczego oraz zachowań podobnych do psychozy; a także napadów drgawkowych. Podawanie efawirenz z pokarmem może zwiększać stężenie efawirenz i może prowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Długotrwały profil bezpieczeństwa schematów leczenia zawierających efawirenz oceniano w badaniu (006) z grupą kontrolną, w którym pacjenci otrzymywali terapię skojarzoną efawirenz + zydowudyna + lamiwudyna (n = 412, mediana trwania 180 tygodni), efawirenz + indynawir (n = 415, mediana trwania 102 tygodnie) lub indynawir + zydowudyna + lamiwudyna (n = 401, mediana trwania 76 tygodni). Podczas długotrwałego zastosowania efawirenz w tym badaniu nie zarejestrowano żadnych nowych informacji w zakresie bezpieczeństwa.

Wykaz działań niepożądanych w formie tabeli

Poniżej wymieniono działania niepożądane o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, które (według oceny badaczy) mogły mieć związek ze stosowaniem leku, zgłaszane w próbach klinicznych dotyczących stosowania efawirenz w zalecanej dawce, w leczeniu skojarzonym (n = 1 108). Kursywą zaznaczono także działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu do obrotu w związku ze stosowaniem schematów leczenia przeciwretrowirusowego uwzględniających efawirenz. Częstość występowania określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
niezbyt często	nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
często	hipertriglicerydemia*
niezbyt często	hipercholesterolemia*
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
często	niezwykłe sny, lęk, depresja, bezsenność*
niezbyt często	chwiejność emocjonalna, agresja, splątanie, euforia, omamy, mania, paranoja, psychoza [†] , próba samobójcza, myśli samobójcze, katatonie*
rzadko	urojenia [‡] , nerwica [‡] , dokonane samobójstwo ^{‡,*}
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
często	mózdkowe zaburzenia koordynacji i równowagi [†] , zaburzenia uwagi (3,6%), zawroty głowy (8,5%), ból głowy (5,7%), senność (2,0%)*
niezbyt często	pobudzenie, niepamięć, ataksja, zaburzenia koordynacji ruchów, drgawki, zaburzenia myślenia*, drżenie [†]
<i>Zaburzenia oka</i>	
niezbyt często	niewyraźne widzenie
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	
niezbyt często	szum w uszach [†] , zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
niezbyt często	<i>uderzenia gorąca z zaczerwienieniem[†]</i>
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
często	ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty
niezbyt często	zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
często	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)*, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)*, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP)*
niezbyt często	ostre zapalenie wątroby
rzadko	<i>niewydolność wątroby^{‡,*}</i>
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
bardzo często	wysypka (11,6%)*
często	świąd
niezbyt często	rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona*
rzadko	<i>fotoalergiczne zapalenie skóry[†]</i>
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
niezbyt często	ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
często	zmęczenie

*,†, ‡ Więcej szczegółów podano w punkcie. Opis wybranych działań niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Informacje pochodzące z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu

[†]Te działania niepożądane stwierdzono podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu; jednak częstości występowania ustalono na podstawie danych z 16 badań klinicznych (n=3 969).

[‡]Te działania niepożądane stwierdzono podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu, ale nie zostały zgłoszone jako zdarzenia związane z przyjmowaniem leku występujące u pacjentów leczonych efawirenzem w 16 badaniach klinicznych. Kategorię częstości „rzadko” zdefiniowano według wytycznych (wyd. 2, z września 2009 r.) dla Charakterystyki Produktu Leczniczego w oparciu o szacunkową górną granicę 95% przedziału ufności dla liczby zdarzeń wynoszącej 0, biorąc pod uwagę liczbę leczonych efawirenzem, uczestników tych badań klinicznych (n=3 969).

Wysypka

W badaniach klinicznych wysypka występowała u 26% pacjentów leczonych efawirenzem w dawce 600 mg oraz u 17% pacjentów z grupy kontrolnej. Uważa się, że wysypka była związana z leczeniem u 18% pacjentów otrzymujących efawirenz. U mniej niż 1% pacjentów leczonych efawirenzem wystąpiła ciężka wysypka, a 1,7% pacjentów przerwało terapię z powodu wysypki. Rumień wielopostaciowy lub zespół Stevensa-Johnsona występował w przybliżeniu u 0,1% pacjentów.

Wysypka ma zwykle postać łagodnych do umiarkowanych wykwitów plamkowo-grudkowych, które pojawiają się w ciągu pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia stosowania efawirenzu. U większości pacjentów wysypka ustępuje w ciągu miesiąca dalszego stosowania efawirenzu. Jeśli efawirenz zostanie odstawiony z powodu wysypki, można go ponownie zastosować. Zaleca się, aby w razie ponownego rozpoczynania podawania efawirenzu, zastosować odpowiednie leki przeciwhistaminowe i (lub) kortykosteroidy.

Doświadczenie dotyczące stosowania efawirenzu u pacjentów, którzy przerwali przyjmowanie innych leków przeciwretrowirusowych z klasy NNRTI, jest ograniczone. Zgłaszana częstość nawracającej wysypki po zamianie leczenia z newirapiny na efawirenz, głównie w oparciu o retrospektywne dane kohortowe z opublikowanych badań, wahała się w zakresie od 13 do 18%, czyli była porównywalna z częstością obserwowaną u pacjentów leczonych efawirenzem w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.4).

Objawy zaburzeń psychicznych

U pacjentów przyjmujących efawirenz opisywano ciężkie zaburzenia psychiczne. W kontrolowanych badaniach, częstość występowania poszczególnych rodzajów ciężkich zaburzeń psychicznych wynosiła:

	Grupa z efawirenzem (n=1008)	Grupa kontrolna (n=635)
- ciężka depresja	1,6%	0,6%
- myśli samobójcze	0,6%	0,3%
- nieskuteczne próby samobójcze	0,4%	0%
- agresywne zachowanie	0,4%	0,3%
- reakcje paranoidalne	0,4%	0,3%
- reakcje maniakalne	0,1%	0%

Wydaje się, że u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie ryzyko tego typu ciężkich działań niepożądanych jest większe i dla każdego z podanych powyżej działań występuje z częstością w granicach od 0,3% dla reakcji maniakalnych do 2,0% dla ciężkiej depresji i myśli samobójczych. Po wprowadzeniu leku do obrotu opisywano również zgony samobójcze, omamy, zachowania podobne do psychozy i katatonie.

Objawy ze strony układu nerwowego

W kontrolowanych badaniach klinicznych często występowały, między innymi, następujące działania niepożądane: zawroty głowy, bezsenność, senność, zaburzenia koncentracji i nietypowe sny. Objawy ze strony układu nerwowego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego występowały u 19% (ciężkie: 2,0%) tych pacjentów oraz u 9% (ciężkie: 1%) pacjentów z grupy kontrolnej. W badaniach klinicznych 2% pacjentów przyjmujących efawirenz przerwało jego stosowanie z powodu tego rodzaju objawów.

Objawy ze strony układu nerwowego zwykle pojawiają się w pierwszym lub drugim dniu leczenia i ustępują na ogół po pierwszych 2 - 4 tygodniach. W badaniu z udziałem niezakażonych ochotników reprezentatywny objaw ze strony układu nerwowego pojawiał się średnio w godzinę po przyjęciu dawki leku, a średni czas jego trwania wynosił 3 godziny. Objawy ze strony układu nerwowego mogą występować częściej, gdy efawirenz podawany jest podczas posiłków, prawdopodobnie z powodu zwiększonych stężeń efawirenu w osoczu (patrz punkt 5.2). Podawanie leku przed snem poprawia tolerancję tych objawów i może być zalecane w pierwszych tygodniach leczenia oraz u pacjentów, którzy nadal odczuwają te objawy (patrz punkt 4.2). Zmniejszenie dawki lub podzielenie dawki dobowej nie dają korzyści.

Analiza danych długoterminowych wykazała, że powyżej 24. tygodnia leczenia częstość pojawiania się nowych przypadków objawów ze strony układu nerwowego u pacjentów leczonych efawirenzem była zasadniczo podobna do częstości w grupie kontrolnej.

Niewydolność wątroby

W kilku zgłoszeniach z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu niewydolność wątroby, (w tym przypadki stwierdzone u pacjentów, u których wcześniej nie rozpoznano choroby wątroby, ani innych dających się zidentyfikować czynników ryzyka) charakteryzowała się gwałtownym przebiegiem, prowadząc w kilku przypadkach do przeszczepienia wątroby lub zgonu.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwtretowirusowej (CART) może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące dotąd objawów lub utajone patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Enzymy wątrobowe: zwiększenie AspAT i AlAT do wartości ponad pięciokrotnie przewyższających górną granicę normy (GGN) stwierdzono u 3% spośród 1008 pacjentów, leczonych efawirenzem w dawce 600 mg (5-8% po długotrwałym leczeniu w badaniu 006). Podobne zwiększenie aktywności obserwowano wśród pacjentów z grupy kontrolnej (5% po długotrwałym leczeniu). Zwiększenie aktywności GGTP do wartości ponad pięciokrotnie przewyższających GGN stwierdzono u 4% wszystkich pacjentów przyjmujących efawirenz w dawce 600 mg oraz u 1,5-2% pacjentów w grupach kontrolnych (7% pacjentów leczonych efawirenzem i 3% pacjentów z grupy kontrolnej po długotrwałym leczeniu). Zwiększenie aktywności wyłącznie GGTP u pacjentów przyjmujących efawirenz może odzwierciedlać indukcję enzymatyczną. W długotrwałym badaniu (006), 1% pacjentów w każdym z ramion leczenia przerywało leczenie z powodu zaburzeń czynności wątroby lub dróg żółciowych.

Amylaza: w badaniach klinicznych, w podgrupie 1 008 pacjentów, bezobjawowe podwyższenie aktywności amylazy w surowicy 1,5 razy powyżej najwyższej dopuszczalnej granicy wystąpiło u 10% pacjentów leczonych efawirenzem i u 6% pacjentów w grupie kontrolnej. Nie znane jest kliniczne znaczenie bezobjawowego podwyższenia aktywności amylazy w surowicy.

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane były na ogół podobne jak u osób dorosłych. U dzieci wysypka występowała częściej (u 59 ze 182 (32%) dzieci leczonych efawirenzem) i w większym nasileniu (ciężką wysypkę zgłoszono u 6 ze 182 (3,3%) dzieci). U dzieci należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie odpowiednich leków przeciwhistaminowych przed rozpoczęciem stosowania efawirenzu.

Inne szczególne populacje pacjentów

Enzymy wątrobowe u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

Według danych pochodzących z długotrwałego badania 006, u 137 pacjentów leczonych zgodnie ze schematem leczenia efawirenzem (mediana trwania leczenia, 68 tygodni) i u 84 pacjentów z kontrolnym schematem leczenia (mediana trwania, 56 tygodni) badania przesiewowe wykazały dodatni wynik serologicznego testu na wirusowe zapalenie wątroby (WZW) typu B (dodatni wskaźnik obecności antygeny powierzchniowego) i (lub) C (dodatni wynik testu na obecność przeciwciał WZW typu C). Wśród współzakażonych pacjentów w badaniu 006, zwiększenie aktywności AspAT do wartości ponad pięciokrotnie przewyższających GGN wystąpiło u 13% pacjentów leczonych efawirenzem i u 7% w grupach kontrolnych, a zwiększenie aktywności AlAT do wartości ponad pięciokrotnie przewyższających GGN wystąpiło odpowiednio u 20% i 7% pacjentów. Wśród pacjentów współzakażonych, 3% pacjentów leczonych efawirenzem i 2% pacjentów w ramieniu grup kontrolnych przerwało leczenie z powodu zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

U niektórych pacjentów, którzy przyjęli przypadkowo dwa razy w ciągu doby 600 mg leku, występowało zwiększone nasilenie objawów ze strony układu nerwowego. U jednego pacjenta wystąpiły mimowolne skurcze mięśniowe.

W razie przedawkowania efawirenu należy zastosować leczenie ogólnie podtrzymujące, w tym monitorowanie parametrów czynności życiowych oraz obserwację stanu klinicznego pacjenta. Można podać węgiel aktywowany w celu usunięcia niewchłoniętego leku. Nie ma swoistego antidotum przeciwko efawirenowi. Ze względu na to, że efawirenz jest silnie wiązany z białkami, jest mało prawdopodobne, aby dializa umożliwiała znaczące usuwanie leku z krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. Kod ATC: J05AG03

Mechanizm działania

Efawirenz jest lekiem z grupy NNRTI wirusa HIV-1. Efawirenz jest niekompetycyjnym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (RT - reverse transcriptase) wirusa HIV-1 i nie powoduje znaczącego hamowania odwrotnej transkryptazy wirusa HIV-2, ani komórkowych polimeraz DNA (α , β , γ lub δ).

Elektrofizjologia serca

Wpływ stosowania efawirenu na odstęp QTc oceniano w badaniu klinicznym odstępu QT prowadzonym metodą otwartej próby z grupą kontrolną otrzymującą lek referencyjny i grupą kontrolną otrzymującą placebo, o ustalonej pojedynczej, trójkresowej sekwencji leczenia, z podaniem trzykrotnym w układzie naprzemiennym. Badano grupę 58 zdrowych uczestników z uwzględnieniem obecności polimorfizmu genu CYP2B6. Średnie stężenie maksymalne ($C_{\max}$) efawirenu u uczestników z genotypem CYP2B6 *6/*6 po podaniu dawki dobowej wynoszącej 600 mg przez 14 dni było 2,25-krotnie większe od średniego $C_{\max}$ u uczestników z genotypem CYP2B6 *1/*1. Obserwowano dodatnią zależność pomiędzy stężeniem efawirenu a wydłużeniem odstępu QTc. Na podstawie korelacji pomiędzy stężeniem a odstępem QTc, średnie wydłużenie odstępu QTc w górnej granicy 90% przedziału ufności wynosi 8,7 ms oraz 11,3 ms u uczestników z genotypem CYP2B6*6/*6 po podawaniu dawki dobowej wynoszącej 600 mg przez 14 dni (patrz punkt 4.5).

Działanie przeciwwirusowe

W hodowlach komórek limfoblastoidalnych, komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (KJKO) i makrofagów/monocytów stężenie leku konieczne do zahamowania wzrostu 90 do 95% dzikich lub opornych na zydowudynę szczepów laboratoryjnych oraz izolatów klinicznych wynosiło w warunkach *in vitro* od 0,46 do 6,8 nM.

Oporność na lek

Skuteczność działania efawirenzu w hodowli komórkowej przeciw odmianom wirusów, u których w odwrotnej transkryptazie podstawione zostały aminokwasy w pozycjach 48, 108, 179, 181 lub 236 lub odmianom wirusów z podstawieniami aminokwasowymi w proteazie, była podobna do stwierdzanej w odniesieniu do dzikich szczepów wirusa. Pojedyncze podstawienia, które prowadziły do największej oporności na efawirenz w hodowli komórkowej, odpowiadają zmianie leucyny na izoleucynę w pozycji 100 (L100I, zwiększenie oporności od 17 do 22 razy) oraz lizyny na asparaginę w pozycji 103 (K103N, zwiększenie oporności od 18 do 33 razy). Ponad stukrotne zmniejszenie wrażliwości stwierdzono w odniesieniu do odmian HIV z ekspresją K103N w połączeniu z innymi podstawieniami aminokwasów w odwrotnej transkryptazie.

K103N było najczęściej stwierdzanym podstawieniem w odwrotnej transkryptazie w szczepach wirusów uzyskanych od pacjentów, u których wystąpiło znaczące zwiększenie liczby wirusów w badaniach klinicznych z zastosowaniem efawirenzu w skojarzeniu z indynawirem lub zydowudyną + lamiwudyną. Mutacje takie obserwowano u 90% pacjentów leczonych efawirenzem bez powodzenia. Stwierdzono także podstawienia w pozycjach 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 i 225 odwrotnej transkryptazy, jednak występowały one rzadziej i często jedynie w połączeniu z K103N. Ten wzór podstawienia aminokwasów w odwrotnej transkryptazie związany z opornością na efawirenz był niezależny od stosowania innych leków przeciwwirusowych w skojarzeniu z efawirenzem.

Oporność krzyżowa

Profile oporności krzyżowej na efawirenz, newirapinę i delawirdynę w hodowli komórkowej wykazały, że podstawienie K103N powoduje utratę wrażliwości na wszystkie trzy leki z grupy NNRTIs. Dwa z trzech zbadanych izolatów klinicznych opornych na delawirdynę, wykazały oporność krzyżową na efawirenz i zawierały podstawienie K103N. Trzeci izolat, w którym stwierdzono podstawienie w pozycji 236 odwrotnej transkryptazy, nie wykazywał oporności krzyżowej na efawirenz.

U pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych efawirenzu, u których leczenie było nieskuteczne (następowało zwiększenie liczby wirusów we krwi), zbadano izolaty wirusa pod względem wrażliwości na NNRTIs. Trzyście wyizolowanych uprzednio szczepów, scharakteryzowanych jako odporne na efawirenz, było również opornych na newirapinę i delawirdynę. W przypadku pięciu z tych szczepów, opornych na NNRTIs, stwierdzono występowanie podstawienia K103N lub podstawienia waliny przez izoleucynę w pozycji 108 (V108I) odwrotnej transkryptazy. Trzy szczepy uzyskane od pacjentów leczonych nieskutecznie efawirenzem, pozostały wrażliwe na efawirenz w hodowli komórkowej, a także były wrażliwe na newirapinę i delawirdynę.

Możliwość powstawania oporności krzyżowej pomiędzy efawirenzem a lekami z grupy PIs jest mała, ponieważ dotyczy to różnych enzymów docelowych. Możliwość powstania oporności krzyżowej pomiędzy efawirenzem a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy jest mała ze względu na to, że występują różne miejsca wiązania na enzymie docelowym oraz różne mechanizmy działania.

Skuteczność kliniczna

Efawirenz nie był badany w badaniach kontrolowanych u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV, tj. z liczbą CD4 <50 komórek/mm³, ani u pacjentów leczonych wcześniej lekami z grupy PI lub NNRTI. Doświadczenie kliniczne w badaniach kontrolowanych, dotyczących leczenia złożonego z zastosowaniem didanozyny lub zalcytabiny jest ograniczone.

W dwóch kontrolowanych badaniach klinicznych (006 i ACTG364), trwających około roku, stosowano efawirenz w skojarzeniu z lekami z klasy NRTIs i (lub) z PIs. Wykazano zmniejszenie liczby wirusów we krwi (viral load) poniżej granicy oceny ilościowej oraz zwiększenie liczby limfocytów CD4 u pacjentów zakażonych HIV, którzy dotychczas nie otrzymywali leków przeciwretrowirusowych oraz u tych pacjentów, którzy przyjmowali poprzednio nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. Badanie 020 wykazało podobną aktywność u pacjentów leczonych uprzednio nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy przez ponad 24 tygodnie. W

badaniach tych podawano efawirenz w dawce 600 mg raz na dobę; jeśli indynawir stosowano w skojarzeniu z efawirenzem, jego dawka wynosiła 1 000 mg co 8 godzin, jeśli był stosowany bez efawirenu, podawano go w dawce 800 mg co 8 godzin. Dawka nelfinawiru wynosiła 750 mg trzy razy na dobę. W każdym z tych badań stosowano standardowe dawki nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy co 12 godzin.

Badanie kliniczne 006, z randomizacją, na zasadzie próby otwartej, porównywało leczenie skojarzone efawirenz + zydowudyna + lamiwudyna u 1 226 pacjentów, którzy wymagali leczenia kombinacją efawirenz-, lamiwudyna- lub inhibitorami proteazy oraz pacjenci, którzy podczas wejścia do badania nie byli leczeni kombinacją efawirenz-, lamiwudyna-, NNRTI- lub inhibitorami proteazy. Średnia początkowa liczba komórek CD4 wynosiła 341 komórek/mm³, a średni poziom początkowej wartości HIV-RNA wynosił 60 250 kopii/ml. Dane dotyczące skuteczności w badaniu 006 u wybranej grupy 614 pacjentów, którzy zostali włączeni do badania przynajmniej na okres 48 tygodni zawarte zostały w Tabeli 2. W analizie częstości odpowiedzi na terapię (według schematu „pacjenci, którzy nie ukończyli badania = niepowodzenie” [NC = F]) założono, że u pacjentów, którzy - niezależnie od powodu, zakończyli badanie wcześniej lub, u których pominięto oznaczenie HIV RNA, a poprzednie bądź następne oznaczenie było powyżej limitu detekcji, stężenie HIV RNA wynosiło w pominiętym oznaczeniu ponad 50 lub ponad 400 kopii HIV RNA/ml.

Tabela 2 Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu 006

Schemat leczenia ^d	n	Odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (NC = F ^a) poziom HIV-RNA w osoczu		Średnia zmiana liczby komórek CD ₄ komórki/mm ³ (S.E.M. ^c) 48 tygodni
		<400 kopii/ml (95% C.I. ^b)	<50 kopii/ml (95% C.I. ^b)	
		48 tygodni	48 tygodni	
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, nieukończone = niepowodzenie

^b C.I., przedział ufności.

^c S.E.M., błąd standardowy średniej

^d EFV, efawirenz; ZDV, zydowudyna; 3TC, lamiwudyna; IDV, indynawir

Wyniki badania oceniającego działanie długotrwałe po 168 tygodniach (160 pacjentów ukończyło badanie na leczeniu EFV + IDV, 196 pacjentów na leczeniu skojarzonym EFV + ZDV + 3TC i 127 pacjentów na skojarzeniu IDV + ZDV + 3TC) sugerują, że skuteczność leczenia utrzymuje się w czasie, na co wskazuje odsetek pacjentów z HIV RNA <400 kopii/ml, HIV RNA <50 kopii/ml oraz zmiana liczby limfocytów CD₄ w stosunku do liczby wyjściowej.

Wyniki dotyczące skuteczności terapii pochodzące z badania ACTG 364 oraz badania 020 zawarte są w Tabeli 3. Do badania ACTG 364 włączono 196 pacjentów, którzy leczeni byli nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI) i nie otrzymywali ani inhibitorów proteazy (PIs), ani nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI). Do badania 020 włączono 327 pacjentów, którzy byli leczeni NRTI i nie otrzymywali ani PIs, ani NNRTIs. Po włączeniu pacjenta do badania lekarzom zezwalano na zmianę schematu leczenia NRTI. Odpowiedź na leczenie była najwyższa u pacjentów, u których zmieniono leki nukleozydowe

Tabela 3: Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniach ACTG 364 oraz 020

Numer badania/ zastosowany schemat leczenia ^b	n	Odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (NC = F ^a) poziom HIV-RNA w osoczu				Średnia zmiana liczby komórek CD ₄ w stosunku do wartości początkowej (S.E.M. ^d)	
		%	(95% C.I. ^c)	%	(95% C.I. ^c)	komórek/mm ³	(S.E.M. ^d)
badanie ACTG364 48 tygodni		<500 kopii/ml		<50 kopii/ml			
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
badanie 020 24 tygodni		<400 kopii/ml		<50 kopii/ml			
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^a NC = F, nieukończone = niepowodzenie.

^b EFV, efawirenz; ZDV, zydowudyna; 3TC, lamiwudyna; IDV, indynawir; NRTI, nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy; NFV, nelfinawir.

^c C.I., przedział ufności odsetka odpowiedzi pacjentów.

^d S.E.M., błąd standardowy średniej

---, nie wykonano.

Dzieci i młodzież

Badanie AI266922 było badaniem prowadzonym metodą otwartej próby, oceniającym farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję oraz działanie przeciwwirusowe efawirenu w skojarzeniu z dydanozyną i emtrycytabiną u dzieci i młodzieży, którzy nie otrzymywali wcześniej leków przeciwretrowirusowych oraz tych, którzy otrzymywali wcześniej takie leki.

Trzydziestu siedmiu pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 6 lat (mediana 0,7 roku) było leczonych efawirem. W punkcie początkowym badania mediana poziomu HIV-1 RNA w osoczu wynosiła 5,88 log₁₀ kopii/ml, mediana liczby komórek CD4⁺ wynosiła 1144 komórek/mm³, a mediana odsetka CD4⁺ wynosiła 25%. Mediana czasu przyjmowania badanego leku wynosiła 132 tygodnie; 27% pacjentów przerwało leczenie przed tygodniem 48. Po zastosowaniu analizy wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*, ITT), całkowity odsetek pacjentów z HIV RNA <400 kopii/ml oraz <50 kopii/ml w tygodniu 48. wyniósł odpowiednio 57% (21/37) i 46% (17/37). Mediana wzrostu liczby CD4⁺ od wartości początkowej do stwierdzonej po 48 tygodniach wyniosła 215 komórek/mm³, a mediana wzrostu odsetka CD4⁺ wyniosła 6%.

Badanie PACTG 1021 było badaniem prowadzonym metodą otwartej próby, oceniającym farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję oraz działanie przeciwwirusowe efawirenu w skojarzeniu z dydanozyną i emtrycytabiną u dzieci i młodzieży, którzy nie otrzymywali wcześniej leków przeciwretrowirusowych. Czterdziestu trzech pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 21 lat (mediana 9,6 roku) otrzymywało efawirenz. W punkcie początkowym badania mediana poziomu HIV-1 RNA w osoczu wynosiła 4,8 log₁₀ kopii/ml, mediana liczby komórek CD4⁺ wynosiła 367 komórek/mm³, a mediana odsetka CD4⁺ wynosiła 18%. Mediana czasu przyjmowania badanego leku wynosiła 181 tygodni; 16% pacjentów przerwało leczenie przed tygodniem 48. Po zastosowaniu analizy ITT, całkowity odsetek pacjentów z HIV RNA <400 kopii/ml oraz <50 kopii/ml w tygodniu 48. wyniósł odpowiednio 77% (33/43) i 70% (30/43). Mediana wzrostu liczby CD4⁺ od wartości początkowej do uzyskanej po 48 tygodniach leczenia wyniosła 238 komórek/mm³, a mediana wzrostu odsetka CD4⁺ wyniosła 13%.

Badanie PACTG 382 było badaniem prowadzonym metodą otwartej próby, oceniającym farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję oraz działanie przeciwwirusowe efawirenu w

skojarzeniu z nelfinawirem i nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NRTI) u dzieci i młodzieży, którzy nie otrzymywali wcześniej leków przeciwretrowirusowych oraz którzy otrzymywali wcześniej NRTI. Stu dwóch pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 16 lat (mediana 5,7 roku) było leczonych efawirenzem. Osiemdziesiąt siedem procent pacjentów otrzymywało wcześniej lek przeciwretrowirusowy. W punkcie początkowym badania mediana poziomu HIV-1 RNA w osoczu wynosiła 4,57 log₁₀ kopii/ml, mediana liczby komórek CD4⁺ wynosiła 755 komórek/mm³, a mediana odsetka CD4⁺ wynosiła 30%. Mediana czasu przyjmowania badanego leku wynosiła 118 tygodni; 25% pacjentów przerwało leczenie przed tygodniem 48. Po zastosowaniu analizy ITT, całkowity odsetek pacjentów z HIV RNA <400 kopii/ml oraz <50 kopii/ml w tygodniu 48. wyniósł odpowiednio 57% (58/102) i 43% (44/102). Mediana wzrostu liczby CD4⁺ od wartości początkowej do stwierdzonej po 48 tygodniach leczenia wyniosła 128 komórek/mm³, a mediana wzrostu odsetka CD4⁺ wyniosła 5%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie efawirenu w osoczu u niezakażonych ochotników wynosiło 1,6 - 9,1 µM i występowało po 5 godzinach po podaniu doustnym pojedynczej dawki leku od 100 mg do 1 600 mg. Zależne od dawki zwiększenie C_{max} i AUC stwierdzono po dawkach do 1 600 mg; zwiększenie tych parametrów nie było proporcjonalne, co wskazuje na to, że po większych dawkach występuje zmniejszone wchłanianie. Czas konieczny do osiągnięcia maksymalnego stężenia (3-5 godzin) nie zmieniał się po podawaniu wielu dawek, a stężenie stacjonarne w osoczu występowało po 6-7 dobach.

U pacjentów zakażonych HIV, po osiągnięciu stanu stacjonarnego, średnie wartości C_{max}, C_{min} i AUC wykazywały liniową zależność po dawkach dobowych 200 mg, 400 mg i 600 mg. U 35 pacjentów przyjmujących efawirenz w dawce 600 mg raz na dobę, średnie wartości w stanie stacjonarnym wynosiły: C_{max} - 12,9 ± 3,7 µM (29%) [średnia ± S.D. (% C.V.)], C_{min} - 5,6 ± 3,2 µM (57%) oraz AUC - 184 ± 73 µM x h (40%).

Wpływ pokarmu

U niezakażonych ochotników wartości AUC i C_{max}, dla pojedynczej dawki 600 mg efawirenu w tabletkach powlekanych, były zwiększone odpowiednio o 28% (90% CI: 22 – 33%) i 79% (90% CI: 58 – 102%), jeśli dawka podana była z posiłkiem bogatotłuszczowym, względnie gdy podana była na czczo (patrz punkt 4.4).

Dystrybucja

Efawirenz w znacznym stopniu (około 99,5-99,75%) wiąże się z białkami ludzkiego osocza, głównie albuminami. U pacjentów zakażonych HIV-1 (n = 9), którzy co najmniej przez miesiąc otrzymywali efawirenz w dawce od 200 do 600 mg raz na dobę, stężenie leku w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiło od 0,26 do 1,19% (średnio 0,69%) stężenia leku w osoczu krwi, czyli około 3-krotnie więcej niż wynosi podobny odsetek obliczony dla niezwiązanej z białkami osocza (wolnej) frakcji efawirenu.

Metabolizm

W badaniach prowadzonych u ludzi oraz *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazano, że efawirenz jest głównie metabolizowany przez układ cytochromu P450 do hydroksylowanych metabolitów, które następnie ulegają glukuronizacji. Metabolity są zasadniczo nieczynne wobec HIV-1. Badania *in vitro* wskazują na to, że głównymi izoenzymami odpowiedzialnymi za metabolizm efawirenu są CYP3A4 oraz CYP2B6 i że efawirenz hamował izoenzymy 2C9, 2C19 i 3A4 cytochromu P450. W badaniach *in vitro* efawirenz nie hamował aktywności enzymu CYP2E1, natomiast hamował izoenzymy CYP2D6 oraz CYP1A2, lecz jedynie w stężeniach znacznie większych niż występujące w warunkach klinicznych.

Stężenie efawirenu w osoczu może zwiększyć się u pacjentów z homozygotycznym wariantem genetycznym G516T izoenzymu CYP2B6. Nie są znane znaczenia kliniczne takich połączeń; niemniej jednak, nie można wykluczyć potencjalnego zwiększenia częstości i ciężkości działań niepożądanych związanych ze stosowaniem efawirenu.

Wykazano, że efawirenz pobudza enzymy CYP3A4 oraz CYP2B6, co powoduje indukcję jego własnego metabolizmu, który może być istotny klinicznie u niektórych pacjentów. U niezakażonych ochotników po wielokrotnym podaniu dawek 200-400 mg na dobę przez 10 dni stwierdzono mniejszy niż się spodziewano stopień kumulacji leku (mniejszy o 22-42%) oraz krótszy końcowy okres półtrwania, porównywalny do uzyskanego po podaniu pojedynczej dawki (patrz poniżej). Wykazano, że efawirenz pobudza również enzym UGT1A1. Narażenie na raltegrawir (substrat UGT1A1) jest zmniejszone w obecności efawirenu (patrz punkt 4.5, Tabela 1).

Chociaż dane z badań *in vitro* sugerują, że efawirenz hamuje CYP2C9 oraz CYP2C19, uzyskano sprzeczne doniesienia zarówno o zwiększeniu jak i zmniejszeniu ekspozycji na substraty tych enzymów, gdy stosowano je *in vivo* jednocześnie z efawirenzem. Nie wiadomo, jaki jest wypadkowy efekt jednoczesnego stosowania z efawirenzem związków będących substratami tych enzymów.

Eliminacja

Efawirenz wykazuje stosunkowo długi końcowy okres półtrwania, wynoszący co najmniej 52 godziny po podaniu wielu dawek. Około 14-34% dawki efawirenu znakowanego izotopem promieniotwórczym było wykrywane w moczu, a poniżej 1% dawki było wydalone w moczu w postaci niezmienionej.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu dotyczącym podania dawki jednorazowej, okres półtrwania był dwukrotnie dłuższy u jednego pacjenta z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh), co wskazuje na możliwość kumulacji w znacznie większym stopniu. W badaniu z zastosowaniem leku w dawkach wielokrotnych nie wykazano istotnego wpływu na farmakokinetykę efawirenu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugh) w porównaniu z grupą kontrolną. Ilość danych była niewystarczająca do ustalenia, czy umiarkowanie ciężkie lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa B lub C wg skali Child-Pugh) mają wpływ na farmakokinetykę efawirenu.

Wpływ płci, rasy, wieku

Chociaż ograniczone dane wskazują na to, że kobiety, jak również Azjaci i mieszkańcy wysp Pacyfiku mogą być bardziej narażeni na działanie efawirenu, nie wydaje się, aby gorzej tolerowali terapię efawirenzem. Nie zbadano farmakokinetyki leku u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Parametry farmakokinetyczne efawirenu w stanie stacjonarnym u dzieci i młodzieży zostały przewidziane na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej i zestawione w Tabeli 4 według przedziałów masy ciała odpowiadającym zalecanym dawkom.

Tabela 4: Przewidywana farmakokinetyka efawirenu w stanie stacjonarnym (kapsułki/wysypywana zawartość kapsulek) u dzieci i młodzieży zakażonych wirusem HIV

Masa ciała	Dawka	Średnia wartość $AUC_{(0-24)}$ $\mu M h$	Średnia wartość C_{max} $\mu g/ml$	Średnia wartość C_{min} $\mu g/ml$
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 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W standardowych badaniach genotoksyczności nie stwierdzono działania mutagennego ani klastogennego efawirenu.

Efawirenz powodował resorpcję płodów u szczurów. Wady rozwojowe zaobserwowano u 3 spośród 20 płodów lub noworodków makaków jawańskich, którym podawano efawirenz w dawkach osiagających w osoczu podobne stężenie jak u ludzi. Bezmózgowie i jednostronny wrodzony brak oka (anophthalmia) z wtórnym powiększeniem języka zaobserwowano u jednego płodu, mikrooftalmię u innego, a rozszczep podniebienia u trzeciego płodu. Nie zaobserwowano wad rozwojowych u płodów szczurów i królików leczonych efawirenzem.

Przerost dróg żółciowych zaobserwowano u makaków jawańskich, którym przez ≥ 1 rok podawano efawirenz w dawce powodującej około dwukrotnie większą średnią wartość AUC niż dawki zalecane u ludzi. Przerost dróg żółciowych ulegał regresji po zaprzestaniu stosowania leku. U szczurów obserwowano zwłóknienie dróg żółciowych. Przemijające drgawki obserwowano u niektórych małp, które otrzymywały efawirenz przez ≥ 1 rok w dawkach powodujących, że osoczowe wartości AUC były od 4 do 13 razy większe w porównaniu z wartościami AUC u ludzi otrzymujących lek w zalecanej dawce (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Badania właściwości rakotwórczych wykazały zwiększoną częstość występowania nowotworów wątroby i nowotworów płuc u samic myszy, lecz nie u samców. Mechanizm powstawania nowotworów i możliwość odniesienia tych wyników do ludzi nie są znane.

W badaniach określających rakotwórczość u samców myszy oraz samic i samców szczurów uzyskano wyniki negatywne. Chociaż możliwości rakotwórczego działania u ludzi nie są znane, wyniki tych badań wskazują, że korzyści ze stosowania efawirenu przeważają nad potencjalnym ryzykiem rakotwórczości dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Celuloza mikrokrystaliczna
 Hydroksypropyloceluloza
 Sodu laurylosiarczan
 Karboksymetyloskrobia (typ A)
 Poloksamer 407
 Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza 6cP (HPMC 2910)
 Laktoza jednowodna
 Tytanu dwutlenek
 Makrogol/PEG 3350
 Triacetyna 3
 Żółty tlenek żelaza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe nieprzezroczyste blistry PVC/PVdC-aluminium lub aluminium-aluminium w pudełku tekturowym zawierającym 30 lub 90 tabletek powlekanych.

30 x 1 tabletki powlekane w białych nieprzezroczystych blistrach PVC/PVdC-aluminium lub aluminium-aluminium perforowanych podzielnymi na dawki pojedyncze.

90 x 1 tabletki powlekane w białych nieprzezroczystych blistrach PVC/PVdC-aluminium perforowanych podzielnymi na dawki pojedyncze.

Opakowanie zbiorcze (pakiet) zawierające 90 tabletek powlekanych (3 opakowania po 30 x 1 tabletek powlekanych) w białych nieprzezroczystych blistrach PVC/PVdC-aluminium lub aluminium-aluminium perforowanych podzielnymi na dawki pojedyncze.

Opakowanie zbiorcze (pudełko tekturowe) zawierające 90 tabletek powlekanych (3 opakowania po 30 x 1 tabletek powlekanych) w białych nieprzezroczystych blistrach PVC/PVdC-aluminium lub aluminium-aluminium perforowanych podzielnymi na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/742/001-011

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 stycznia 2012 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 września 2016 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.)
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagrzeb,
Chorwacja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE DLA OPAKOWAŃ BLISTROWYCH ZAWIERAJĄCYCH
<30><30 X 1><90><90 X 1>TABLETEK POWLEKANYCH EFAVIRENZ TEVA 600 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Efavirenz Teva 600 mg tabletki powlekane
efawirenz

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg efawirenu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dalsze informacje w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych
30 x 1 tabletek powlekanych
90 x 1 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Efavirenz 600 mg tabletki powlekane

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OZNAKOWANIE ZEWNĘTRZNE PAKIETU OPAKOWANIA ZBIORCZEGO 90 (3 OPAKOWANIA PO 30 X 1 TABLETEK POWLEKANYCH) – Z BLUE BOX****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Efavirenz Teva 600 mg tabletki powlekane
efawirenz

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg efawirenu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dalsze informacje w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 90 (3 opakowania po 30 x 1) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/742/004 (opakowanie zbiorcze: pakiet – blister PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/009 (opakowanie zbiorcze: pakiet – blister alu/alu)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Efavirenz 600 mg tabletki powlekane

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO 90 (3 OPAKOWANIA PO 30 X 1 TABLETEK POWLEKANYCH) – Z BLUE BOX****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Efavirenz Teva 600 mg tabletki powlekane
efawirenz

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg efawirenu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dalsze informacje w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 90 (3 opakowania po 30 x 1) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/742/005 (opakowanie zbiorcze: pudełko tekturowe – blister PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/010 (opakowanie zbiorcze: pudełko tekturowe – blister alu/alu)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Efavirenz 600 mg tabletki powlekane

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**SKŁADNIK OPAKOWANIA ZBIORCZEGO 90 (3 OPAKOWANIA PO 30 X 1 TABLETEK POWLEKANYCH) – BEZ BLUE BOX****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Efavirenz Teva 600 mg tabletki powlekane
efavirenz

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg efawirenu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dalsze informacje w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 x 1 tabletki powlekane. Składnik opakowania zbiorczego nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Efavirenz 600 mg tabletki powlekane

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

EFAVIRENZ TEVA 600 mg TABLETKI POWLEKANE: FOLIA BLISTRA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Efavirenz Teva 600 mg tabletki powlekane
efawirenz

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Efavirenz Teva 600 mg tabletki powlekane efavirenz

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Efavirenz Teva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Efavirenz Teva
3. Jak stosować lek Efavirenz Teva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Efavirenz Teva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Evavirenz Teva i w jakim celu się go stosuje

Lek Efavirenz Teva, zawierający substancję czynną efawirenz, należy do klasy leków przeciwretrowirusowych zwanych nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTIs). Jest **lekiem przeciwretrowirusowym, zwalczającym zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV-1)** poprzez zmniejszanie liczby wirusów we krwi. Lek stosowany jest u osób dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 3 roku życia.

Efavirenz Teva stosowany jest u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Przyjmowanie leku Efavirenz Teva w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi powoduje zmniejszenie liczby wirusów we krwi. Dzięki temu dojdzie do wzmocnienia układu odpornościowego i zmniejszy się ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Efavirenz Teva

Kiedy nie stosować leku Efavirenz Teva:

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na efawirenz lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6). Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty po poradę.
- **jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby**
- **jeśli u pacjenta występuje choroba serca, taka jak zaburzenia rytmu serca lub częstości akcji serca, wolne tętno lub ciężka choroba serca**
- jeśli ktoś z rodziny pacjenta (rodzice, dziadkowie, rodzeństwo) zmarł nagle w wyniku choroby serca lub urodził się z chorobą serca
- jeśli lekarz stwierdził u pacjenta wysokie lub niskie stężenie elektrolitów we krwi, takich jak potas lub magnez
- **jeśli pacjent stosuje obecnie którykolwiek z następujących leków (patrz także Lek Efavirenz Teva a inne leki):**
 - **astemizol lub terfenadynę** (stosowane w leczeniu objawów alergii)
 - **beprydyl** (stosowany w leczeniu choroby serca)

- **cyzapryd** (stosowany w leczeniu zgagi)
- **alkaloidy sporyszu** (na przykład ergotaminę, dihydroergotaminę, ergonowinę i metyloergonowinę) (stosowane w leczeniu migreny i klasterowych bólów głowy)
- **midazolam lub triazolam** (stosowane w celu ułatwienia zasypiania)
- **pimozyd, imipraminę, amitryptylinę lub klomipraminę** (stosowane w leczeniu pewnych stanów psychicznych)
- **elbaswir lub grazoprewir** (stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C)
- **ziele dziurawca** (*Hypericum perforatum*) (lek roślinny stosowany w przypadkach depresji i lęku)
- **flekainid, metoprolol** (stosowane w leczeniu nieregularnego bicia serca)
- **niektóre antybiotyki** (antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imizadol)
- **triazolowe leki przeciwgrzybicze**
- **niektóre leki przeciwmalaryczne**
- **metadon** (stosowany w leczeniu uzależnienia od opiatów)

Jeśli pacjent stosuje którykolwiek z tych leków, należy natychmiast poinformować o tym lekarza. Stosowanie tych leków podczas leczenia lekiem Efavirenz Teva może wywołać ciężkie i (lub) zagrażające życiu działania niepożądane lub spowodować, że lek Efavirenz Teva nie będzie działał prawidłowo.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Efavirenz Teva należy zwrócić się do lekarza.

- **Efavirenz Teva musi być przyjmowany z innymi lekami działającymi przeciw wirusowi HIV.** Jeżeli rozpoczyna się leczenie lekiem Efavirenz Teva, gdyż dotychczasowe leczenie nie powstrzymało namnażania się wirusa, leczenie dodatkowym lekiem, nieprzyjmowanym do tej pory, należy rozpocząć w tym samym czasie.
- Lek ten nie leczy zakażenia wirusem HIV i u pacjenta mogą nadal występować zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.
- Podczas terapii lekiem Efavirenz Teva należy pozostawać pod stałą opieką lekarską.
- **Należy poinformować lekarza:**
 - **jeśli u pacjenta występowały w przeszłości choroby psychiczne**, w tym depresja albo pacjent nadużywał leków lub alkoholu. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjent odczuwa objawy depresji, ma myśli samobójcze lub dziwne myśli (patrz punkt 4. *Możliwe działania niepożądane*);
 - **jeśli u pacjenta występowały w przeszłości drgawki (napady padaczkowe lub napady drgawkowe)** lub jeśli pacjent leczony jest lekami przeciwdrgawkowymi, takimi jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina. W przypadku stosowania któregośkolwiek z tych leków, może potrzebna być kontrola stężenia leku przeciwdrgawkowego we krwi, aby upewnić się, że nie uległo zmianie podczas stosowania leku Efavirenz Teva. Lekarz może przepisać inny lek przeciwdrgawkowy;
 - **jeśli u pacjenta występowały w przeszłości choroby wątroby, w tym czynne przewlekłe zapalenie wątroby.** Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C oraz leczeni skojarzonymi lekami przeciwretrowirusowymi mają zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu problemów ze strony wątroby. Lekarz może przeprowadzić badania krwi w celu kontroli czynności wątroby lub może dokonać zmiany leku. **W przypadku ciężkiej choroby wątroby nie należy stosować leku Efavirenz Teva** (patrz punkt 2. *Kiedy nie stosować leku Efavirenz Teva*)
 - **jeśli u pacjenta występowały zaburzenia pracy serca, takie jak nieprawidłowe przekazywanie sygnałów elektrycznych, nazywane wydłużeniem skorygowanego odstępu QT.**
- **Po rozpoczęciu stosowania leku Efavirenz Teva, należy zwracać uwagę na:**
 - **objawy zawrotów głowy, trudności w zasypianiu, senność, trudności koncentracji lub nieprawidłowe sny..** Te działania niepożądane mogą wystąpić w pierwszych 1 lub 2 dniach leczenia i zwykle przemijają po pierwszych 2 do 4 tygodniach;

- **jakiegokolwiek objawy wysypki skórnej.** Jeśli zaobserwowane zostaną jakiegokolwiek objawy ciężkiej wysypki z tworzeniem się pęcherzyków lub gorączką, należy przerwać stosowanie leku Efavirenz Teva i niezwłocznie powiadomić lekarza. Jeśli u pacjenta wystąpiła wysypka podczas stosowania innego leku z klasy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, stosowanie leku Efavirenz Teva może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wysypki;
- **jakiegokolwiek objawy zapalenia lub zakażenia.** U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą wystąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakiegokolwiek objawów zakażenia, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem; Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.
- **problemy ze strony kości.** U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Efavirenz Teva w postaci tabletek powlekanych u dzieci poniżej 3 lat lub o masie ciała mniejszej niż 40 kg.

Lek Efavirenz Teva a inne leki

Nie wolno stosować leku Efavirenz Teva z niektórymi lekami. Wyszczególniono je w punkcie "Kiedy nie stosować leku Efavirenz Teva", na początku punktu 2. Obejmują one kilka popularnych leków oraz lek roślinny (ziele dziurawca), które mogą powodować ciężkie interakcje.

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceutce lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Efavirenz Teva może wchodzić w interakcje z innymi lekami, w tym preparatami ziołowymi, np. wyciągami z miłorzębu dwuklapowego (*Ginkgo biloba*). W rezultacie stężenia leku Efavirenz Teva lub innych leków we krwi pacjenta mogą się zmienić. Może to zahamować właściwe działanie leku lub może spowodować nasilenie działań niepożądanych. W niektórych przypadkach lekarz może zalecić dostosowanie dawki lub zmierzenie stężenia leków we krwi. **Ważne, aby poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent stosuje którykolwiek z następujących leków:**

- **Inne leki stosowane w zakażeniu HIV:**
 - inhibitory proteazy: darunawir, indynawir, lopinawir/rytonawir, rytonawir, atazanawir wzmocniony rytonawirem, sakwinawir lub fozamprenawir/sakwinawir. Lekarz może rozważyć podanie alternatywnego leku lub zmianę dawki inhibitorów proteazy;
 - marawirok;

- tabletki złożone, zawierające efawirenz, emtrycyabinę oraz tenofowir. Dopóki lekarz tego nie zaleci, leku Efavirenz Teva nie należy stosować z tymi tabletkami, gdyż zawierają one efawirenz, substancję czynną leku Efavirenz Teva.
- **Leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C:** boceprewir, teleprewir, elbaswir/grazoprewir, symeprewir, sofosbuwir/welpataswir, sofosbuwir/welpataswir/woksilaprewir, glekaprewir/pibrentaswir.
- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych**, w tym gruźlicy i związanego z AIDS zakażenia mycobacterium avium complex: klarytromycyna, ryfabutyna, ryfampicyna. Lekarz może rozważyć zmianę dawki lub podanie alternatywnego antybiotyku. Dodatkowo lekarz może przepisać większą dawkę leku Efavirenz Teva.
- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (leki przeciwgrzybicze):**
 - worykonazol. Efavirenz Teva może zmniejszać stężenie worykonazolu we krwi i worykonazol może zwiększać stężenie efawirenu we krwi. Jeśli pacjent stosuje te dwa leki razem, dawka worykonazolu musi być zwiększona, a dawka efawirenu zmniejszona. Wcześniej pacjent musi skonsultować się z lekarzem;
 - itrakonazol. Efavirenz Teva może zmniejszać stężenie itrakonazolu we krwi;
 - pozakonazol. Efavirenz Teva może zmniejszać stężenie pozakonazolu we krwi.
- **Leki stosowane w leczeniu malarii:**
 - artemeter/lumefantryna: Efavirenz Teva może zmniejszać stężenie artemeteru/lumefantryny we krwi;
 - atowakwon/proguanil: Efavirenz Teva może zmniejszać stężenie atowakwonu/proguanilu we krwi.
- **Prazykwantel** (lek stosowany w leczeniu zakażeń pasożytniczych). Efavirenz Teva może zmniejszać stężenie prazykwantelu we krwi;
- **Leki stosowane w leczeniu drgawek (leki przeciwdrgawkowe):** karbamazepina, fenytoina, fenobarbital. Efavirenz Teva może zmniejszać lub zwiększać stężenie leku przeciwdrgawkowego we krwi. Karbamazepina może osłabić działanie leku Efavirenz Teva. Lekarz może potrzebować rozważyć podanie innego leku przeciwdrgawkowego.
- **Leki stosowane w celu zmniejszenia stężenia tłuszczów we krwi (nazywane też statynami):** atorwastatyna, prawastatyna, symwastatyna. Efavirenz Teva może zmniejszać stężenie statyn we krwi. Lekarz będzie kontrolował stężenie cholesterolu i rozważy zmianę dawki statyny, jeśli będzie taka potrzeba.
- **Metadon** (lek stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów): lekarz może zalecić alternatywne leczenie.
- **Metamizol**, lek stosowany w leczeniu bólu i gorączki.
- **Sertralina** (lek stosowany w leczeniu depresji): może być konieczne dostosowanie dawki sertraliny przez lekarza.
- **Bupropion** (lek stosowany w depresji lub wspomagająco przy rzuceniu palenia wyrobów tytoniowych): może być konieczne dostosowanie dawki bupropionu przez lekarza.
- **Diltiazem lub podobne leki (nazywane antagonistami kanału wapniowego, które są lekami zazwyczaj stosowanymi w nadciśnieniu lub w chorobach serca):** podczas rozpoczynania stosowania leku Efavirenz Teva, lekarz może dostosować dawkę antagonisty kanału wapniowego.
- **Leki immunosupresyjne takie jak cyklosporyna, syrolimus lub takrolimus** (leki stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu narządów po transplantacji): podczas rozpoczynania lub zaprzestawania stosowania leku Efavirenz Teva lekarz będzie dokładnie kontrolował stężenie leku immunosupresyjnego w osoczu oraz może dostosować jego dawkę.
- **Hormonalne produkty antykoncepcyjne, takie jak tabletki antykoncepcyjne, produkty antykoncepcyjne do wstrzykiwania (na przykład Depo-Provera) lub implanty antykoncepcyjne (na przykład Implanon):** należy równolegle stosować skuteczne mechaniczne metody zapobiegania ciąży (patrz Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność). Lek Efavirenz Teva może zmniejszać skuteczność hormonalnych produktów antykoncepcyjnych. U kobiet przyjmujących lek Efavirenz Teva podczas stosowania implantów antykoncepcyjnych występowały przypadki zajścia w ciążę; nie ustalono jednak, czy antykoncepcja zawiodła na skutek leczenia lekiem Efavirenz Teva.
- **Warfaryna lub acenokumarol** (leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi): może być konieczne dostosowanie dawki warfaryny lub acenokumarolu przez lekarza.

- **Wyciągi z miłorzębu dwuklapowego (*Ginkgo biloba*)** (preparat ziołowy)
- **Leki, które mają wpływ na rytm serca:**
 - **Leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca**, takie jak flekainid lub metoprolol.
 - **Leki stosowane w leczeniu depresji**, takie jak imipramina, amitryptylina lub klomipramina.
 - **Antybiotyki**, w tym następujące rodzaje antybiotyków: antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imizadol.

Efavirenz Teva z jedzeniem i piciem

Stosowanie leku Efavirenz Teva na pusty żołądek może zmniejszyć występowanie działań niepożądanych. Należy unikać picia soku grejpfrutowego w trakcie przyjmowania leku Efavirenz Teva.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Pacjentki nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania leku Efavirenz Teva i przez 12 tygodni po zaprzestaniu leczenia. Przed rozpoczęciem stosowania leku Efavirenz Teva lekarz może zalecić wykonanie testu ciążowego w celu sprawdzenia, czy pacjentka nie jest w ciąży.

Jeśli pacjentka podczas stosowania leku Efavirenz Teva mogłaby zajść w ciążę, należy stosować skuteczne mechaniczne środki antykoncepcyjne (na przykład prezerwatywy) wraz z innymi metodami antykoncepcyjnymi, w tym antykoncepcją doustną (tabletki) lub inną antykoncepcją hormonalną (na przykład implanty, wstrzyknięcia). Efavirenz może pozostawać we krwi przez pewien czas po zaprzestaniu stosowania leku. Dlatego należy stosować antykoncepcję jeszcze przez około 12 tygodni po zaprzestaniu stosowania leku Efavirenz Teva.

Należy natychmiast powiadomić lekarza o ciąży lub planowanej ciąży. Kobieta będąca w ciąży może stosować lek Efavirenz Teva tylko wtedy, kiedy lekarz uzna, że jest to konieczne. Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Obserwowano poważne zaburzenia rozwojowe u płodów zwierząt i u noworodków kobiet, którym w okresie ciąży podawano efawirenz lub lek złożony zawierający efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir.. Jeśli pacjentka w okresie ciąży przyjmowała lek Efavirenz Teva, lub tabletkę złożoną zawierającą efawirenz, emtrycyabinę i tenofowir, lekarz może zalecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka.

Kobieta stosująca Efavirenz Teva **nie powinna karmić piersią.**

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.**

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Efavirenz Teva zawiera efawirenz i może powodować zawroty głowy, zaburzenia koncentracji i senność. Jeśli lek wywołuje te objawy, nie należy prowadzić pojazdów, posługiwać się narzędziami ani obsługiwać maszyn.

Lek Efavirenz Teva zawiera laktozę

Lek zawiera 9,98 mg laktozy (w postaci jednowodnej) na tabletkę.

Jeśli u pacjenta stwierdzono wcześniej nietolerancję niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem tego leku.

Lek Efavirenz Teva zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Efavirenz Teva

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Właściwą dawkę powinien ustalić i zalecić lekarz.

- Dawka dla dorosłych wynosi 600 mg raz na dobę.
- Jeśli pacjent przyjmuje także inne leki, może być konieczne zwiększenie lub zmniejszenie dawki leku Efavirenz Teva (patrz Lek Efavirenz Teva a inne leki).
- Efavirenz Teva należy stosować doustnie. Zaleca się przyjmowanie leku Efavirenz Teva na pusty żołądek, najlepiej przed snem. Dzięki temu niektóre działania niepożądane (na przykład zawroty głowy, senność) mogą stać się mniej uciążliwe. Określenie „na pusty żołądek” oznacza 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.
- Zaleca się połknąć kapsułkę w całości, popijając wodą.
- Efavirenz Teva należy przyjmować codziennie.
- Efavirenz Teva nigdy nie powinien być jedynym lekiem stosowanym w leczeniu zakażenia HIV. Efavirenz Teva należy zawsze stosować w połączeniu z innymi lekami przeciw wirusowi HIV.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

- Efavirenz Teva w postaci tabletek powlekanych nie jest odpowiedni dla dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 kg.
- Dawka dla dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg wynosi 600 mg raz na dobę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Efavirenz Teva

W razie przyjęcia zbyt dużej dawki leku Efavirenz Teva pacjent powinien skontaktować się z lekarzem lub najbliższym oddziałem pogotowia w celu uzyskania porady. Należy mieć ze sobą opakowanie leku, aby wiadomo było, jaki lek został przyjęty.

Pominięcie zastosowania leku Efavirenz Teva

Należy starać się zażywać lek regularnie. **W razie nieprzyjęcia leku** o zwykłej porze, następną dawkę należy zażyć jak najszybciej, jednak nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W razie potrzeby należy poprosić lekarza lub farmaceutę o pomoc w zaplanowaniu najlepszej pory do przyjmowania leku.

Przerwanie stosowania leku Efavirenz Teva

Kiedy zapas leku Efavirenz Teva się kończy, należy zwrócić się do lekarza o przepisanie nowej porcji leku. Jest to niezwykle ważne, gdyż przerwanie leczenia, nawet na krótki czas, może spowodować ponowne namnożenie się wirusów, jeszcze trudniejszych do zwalczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas leczenia zakażenia HIV nie zawsze możliwe jest określenie czy niektóre z działań niepożądanych spowodowane są przez lek Efavirenz Teva czy przez inne leki stosowane przez pacjenta w tym samym czasie, czy też przez samo zakażenie HIV.

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Najbardziej istotnymi objawami niepożądanymi, zgłaszanymi w związku ze stosowaniem efawirenu w skojarzeniu z innymi lekami przeciw wirusowi HIV, są wysypka i objawy ze strony układu nerwowego.

W razie wystąpienia wysypki należy skonsultować się z lekarzem, gdyż niekiedy może mieć ona ciężki przebieg. Jednak w większości przypadków wysypka ustępuje bez konieczności jakichkolwiek zmian w podawaniu leku Efavirenz Teva. Wysypka częściej występowała u dzieci, niż u dorosłych leczonych efawirenzem.

Objawy niepożądane ze strony układu nerwowego występują zwykle na początku leczenia, jednak najczęściej ustępują w ciągu pierwszych kilku tygodni. W jednym badaniu objawy niepożądane ze strony układu nerwowego często występowały podczas pierwszych 1-3 godzin po przyjęciu dawki. Jeśli objawy te wystąpią, lekarz może zalecić przyjmowanie leku Efavirenz Teva przed snem i na pusty żołądek. U niektórych pacjentów występują poważniejsze objawy dotyczące nastroju lub jasności myślenia. Niektórzy pacjenci popełnili samobójstwo. Wymienione objawy niepożądane występują częściej u tych pacjentów, którzy wcześniej cierpieli na choroby psychiczne. Pacjent zawsze powinien niezwłocznie powiadomić lekarza, jeżeli wystąpią wyżej wymienione lub inne objawy niepożądane podczas stosowania leku Efavirenz Teva.

Należy poinformować lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

Bardzo często (występujące u więcej niż 1 pacjenta na 10)

- wysypka skórna

Często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100)

- nieprawidłowe sny, trudności w koncentracji, zawroty głowy, ból głowy, trudności w zasypianiu, senność, zaburzenia koordynacji lub równowagi
- ból brzucha, biegunka, uczucie mdłości (nudności), wymioty
- świąd
- zmęczenie
- uczucie lęku, uczucie przygnębienia

Badania laboratoryjne mogą wykazać:

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi
- zwiększenie stężenia triglicerydów (kwasów tłuszczowych) we krwi.

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 1000)

- nerwowość, niepamięć, stan dezorientacji, drgawki (napady drgawkowe), zaburzenia myślenia
- niewyraźne widzenie
- uczucie wirowania lub przechylania się (zawroty głowy)
- ból brzucha spowodowany zapaleniem trzustki
- reakcja alergiczna (nadwrażliwość) która może wywołać ciężkie reakcje skórne (rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona)
- zażółcenie skóry lub oczu, świąd lub ból brzucha spowodowany zapaleniem wątroby
- powiększenie piersi u mężczyzn
- agresywne zachowanie, zmiany nastroju, widzenie lub słyszenie zjawisk nieistniejących w rzeczywistości (omamy), mania (stan psychiczny charakteryzujący się epizodami nadmiernej ruchliwości, podniecenia lub drażliwości), obłęd, myśli samobójcze, katatonia (stan, w którym pacjent pozostaje nieruchomy i oniemiały przez pewien czas)
- świst, dzwonienie lub inne uporczywe szumy uszne
- drżenie
- uderzenia gorąca z zaczerwienieniem

Badania laboratoryjne mogą wykazać:

- zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi.

Rzadko (występujące u 1 do 10 pacjentów na 10 000)

- swędząca wysypka wywołana reakcją na światło słoneczne
- niewydolność wątroby, w niektórych przypadkach prowadząca do zgonu lub konieczności przeszczepienia wątroby, stwierdzona u osób leczonych efawirenzem. Większość takich przypadków stwierdzono u pacjentów, u których wcześniej rozpoznano chorobę wątroby, ale kilka doniesień dotyczyło osób bez stwierdzonych wcześniej chorób wątroby
- nieuzasadnione uczucie niepokoju niezwiązane z halucynacjami, mogące utrudniać jasne i rozsądne myślenie
- samobójstwo.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Efavirenz Teva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku tekturowym po wyrażeniu „Termin ważności (EXP):”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Efavirenz Teva

- Każda tabletką powlekana leku Efavirenz Teva zawiera 600 mg efawirenu jako substancję czynną.
- Ponadto rdzeń tabletki zawiera: celulozę mikrokrystaliczną, hydroksypropylocelulozę, sodu laurylosiarczan, karboksymetyloskrobię (typ A), poloksamer 407 i magnezu stearynian. Otoczka zawiera hypromelozę, laktozę jednowodną, tytanu dwutlenek, makrogol/PEG 3350, triacetynę i żółty tlenek żelaza

Jak wygląda lek Efavirenz Teva i co zawiera opakowanie

- Tabletką powlekana: żółta, w kształcie kapsułki tabletką powlekana z wytłoczeniem „Teva” po jednej stronie i „7541” po drugiej stronie.
- Efavirenz Teva jest dostępny w opakowaniach po 30, 90 tabletek powlekanych lub 30 x 1/ 90 x 1 tabletek powlekanych (w perforowanych podzielnym na dawki pojedyncze blistrach). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.), Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagrzeb, Chorwacja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tél/Tel: +32 38207373	Lietuva UAB Teva Baltics Tel: +370 52660203
България Тева Фарма ЕАД Тел: +359 24899585	Luxembourg/Luxemburg Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Belgique/Belgien Tél/Tel: +32 38207373
Česká republika Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Tel: +420 251007111	Magyarország Teva Gyógyszergyár Zrt. Tel: +36 12886400
Danmark Teva Denmark A/S Tlf: +45 44985511	Malta Teva Pharmaceuticals Ireland L-Irlanda Tel: +44 2075407117
Deutschland TEVA GmbH Tel: +49 73140208	Nederland Teva Nederland B.V. Tel: +31 8000228400
Eesti UAB Teva Baltics Eesti filiaal Tel: +372 6610801	Norge Teva Norway AS Tlf: +47 66775590
Ελλάδα Specifar A.B.E.E. Τηλ: +30 2118805000	Österreich ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Tel: +43 1970070
España Teva Pharma, S.L.U. Tel: +34 913873280	Polska Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Tel: +48 223459300
France Teva Santé Tél: +33 155917800	Portugal Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: +351 214767550
Hrvatska Pliva Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 13720000	România Teva Pharmaceuticals S.R.L. Tel: +40 212306524
Ireland Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +44 2075407117	Slovenija Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 15890390
Ísland Teva Pharma Iceland ehf. Sími: +354 5503300	Slovenská republika TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Tel: +421 257267911
Italia Teva Italia S.r.l. Tel: +39 028917981	Suomi/Finland Teva Finland Oy Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος Specifar A.B.E.E. Ελλάδα Τηλ: +30 2118805000	Sverige Teva Sweden AB Tel: +46 42121100
Latvija UAB Teva Baltics filiāle Latvijā Tel: +371 67323666	United Kingdom (Northern Ireland) Teva Pharmaceuticals Ireland Ireland Tel: +44 2075407117

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>