

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Efavirenz Teva 600 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg efavirenz.

### Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 9,98 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Žltá filmom obalená tableta tvaru kapsuly s označením "Teva" na jednej strane a "7541" na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Efavirenz je indikovaný na kombinovanú protívirusovú liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie 1 (HIV-1) u dospelých, adolescentov a detí vo veku od 3 rokov.

Efavirenz nebol dostatočne sledovaný u pacientov s pokročilým ochorením HIV, t.j. u pacientov s počtom CD4 <50 buniek/mm<sup>3</sup> alebo po neúspechu liečebných režimov obsahujúcich proteázový inhibítor (PI). Aj keď nebola preukázaná skrížená rezistencia medzi efavirenzom a PI, v súčasnosti nie je dostatok údajov o účinnosti kombinovanej terapie obsahujúcej PI nasadenej po zlyhaní liečebných režimov obsahujúcich efavirenz.

Súhrn klinických a farmakodynamických informácií pozri v časti 5.1.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Terapiu musí nasadiť lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou infekcie HIV.

#### Dávkovanie

Efavirenz sa musí podávať v kombinácii s inými antiretrovirusovými liekmi (pozri časť 4.5).

Aby sa zlepšila znášanlivosť nežiaducich reakcií na nervový systém, odporúča sa podávať liek večer pred spaním (pozri časť 4.8).

*Dospelí a dospievajúci s hmotnosťou nad 40 kg*

Odporúčaná dávka efavirenz v kombinácii s nukleozidovými analógmi inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTI), s PIs alebo bez neho (pozri časť 4.5) je 600 mg perorálne raz denne.

Efavirenz filmom obalené tablety nie sú vhodné pre deti, ktoré vážia menej ako 40 kg. Pre týchto pacientov sú vhodné iné formulácie.

#### *Úprava dávky*

Ak sa efavirenz podáva spolu s vorikonazolom, udržiavacia dávka vorikonazolu sa musí zvýšiť na 400 mg každých 12 hodín a dávka efavirenu sa musí redukovať o 50 %, t.j. na 300 mg raz denne. Keď sa liečba vorikonazolom ukončí, má sa obnoviť pôvodná dávka efavirenu (pozri časť 4.5).

Ak sa efavirenz podáva spolu s rifampicínom pacientom s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou, môže sa zväziť zvýšenie dávky efavirenu na 800 mg/deň (pozri časť 4.5).

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Poškodenie obličiek*

Farmakokinetika efavirenu nebola sledovaná u pacientov s renálnou insuficienciou; do moču sa však vylučuje v nezmenenej forme menej ako 1 % dávky efavirenu, takže dopad obličkovej nedostatočnosti na elimináciu efavirenu bude minimálny (pozri časť 4.4).

##### *Poškodenie pečene*

Pacienti s miernym ochorením pečene môžu byť liečení bežne odporúčanou dávkou efavirenu. U pacientov je potrebné dôkladne sledovať výskyt nežiaducich reakcií závislých od dávky, najmä príznakov zo strany nervového systému (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### Spôsob podávania

Efavirenz sa odporúča užívať na prázdny žalúdok. Zvýšené koncentrácie efavirenu pozorované po podaní efavirenu spolu s jedlom môžu viesť k vzostupu frekvencie nežiaducich reakcií (pozri časti 4.4 a 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s ťažkým poškodením funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) (pozri časť 5.2).

Súbežné podávanie s terfenadínom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom alebo námeľovými alkaloidmi (napríklad ergotamínom, dihydroergotamínom, ergometrínom a metylergometrínom), pretože kompetícia efavirenu o CYP3A4 môže viesť k inhibícii metabolizmu a vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich nežiaducich reakcií [napr. srdcová arytmia, prolongovaná sedácia alebo útlm dýchania] (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s elbasvirom (EBR) a grazoprevirom (GZR) vzhľadom na možné významné zníženie plazmatických koncentrácií EBR a GZR. (pozri časť 4.5).

Rastlinné prípravky obsahujúce l'ubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) vzhľadom na riziko zníženia plazmatických koncentrácií a zníženie klinických účinkov efavirenu (pozri časť 4.5).

Pacienti:

- s rodinnou anamnézou náhlejšej smrti alebo vrodeného predĺženia QTc intervalu na elektrokardiogramoch alebo s akýmkoľvek iným klinickým stavom, o ktorom je známe, že predlžuje QTc interval.
- s anamnézou symptomatických srdcových arytmií alebo s klinicky významnou bradykardiou alebo s kongestívnym srdcovým zlyhávaním sprevádzaným zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory.

- so závažnými poruchami elektrolytovej rovnováhy, napr. hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou.

Pacienti užívajúci lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval (proarytmické).

Tieto lieky zahŕňajú:

- antiarytmiká tried IA a III,
- neuroleptiká, antidepresíva,
- niektoré antibiotiká vrátane niektorých liečiv z nasledovných tried: makrolidy, fluorochinolóny, imidazolové a triazolové antimykotiká,
- niektoré antihistaminiká bez sedatívneho účinku (terfenadín, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,
- niektoré antimalariká,
- metadón.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Efavirenz sa nesmie podávať sám na liečbu HIV alebo pridávať ako jediné liečivo k neúspešnému režimu. Keď sa efavirenz podáva ako monoterapia, veľmi rýchlo vzniká rezistentný vírus. Pri výbere nových antiretrovirusových látok, ktoré sa budú podávať v kombinácii s efavirenzom treba zohľadniť možnosť skříženej rezistencie vírusu (pozri časť 5.1).

Súbežné podávanie efavirenu s fixnou kombináciou obsahujúcou efavirenz, emtricitabín a tenofoviridizoproxil sa neodporúča, pokiaľ to nie je potrebné na úpravu dávkovania (napríklad s rifampicínom).

Súbežné podávanie sofosbuviru/velpatasviru s efavirenzom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie velpatasviru/sofosbuviru/voxilapreviru s efavirenzom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie glekapreviru/pibrentasviru s efavirenzom môže významne znížiť plazmatické koncentrácie glekapreviru a pibrentasviru, čo vedie k zníženiu terapeutického účinku. Súbežné podávanie glekapreviru/pibrentasviru s efavirenzom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie výťažkov z *Ginkgo biloba* sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Pri predpisovaní liekov súbežne s efavirenzom majú lekári postupovať podľa príslušného súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Ak sa v dôsledku podozrenia na intoleranciu preruší podávanie akéhokoľvek antiretrovirusového lieku v kombinovanom režime, je potrebné zodpovedne zvážiť vysadenie všetkých súbežne podávaných antiretrovirusových liekov. Pri odznení príznakov intolerancie je potrebné začať znovu podávať antiretrovirusové lieky súbežne. Intermittentná monoterapia a následné znovunasadenie antiretrovirusových liekov sa neodporúča, pretože sa tým zvyšuje možnosť selekcie rezistentného vírusu.

#### Vyrážka

V klinických štúdiách s efavirenzom sa pozorovala vyrážka mierneho až stredne ťažkého stupňa, ktorá spravidla pri pokračovaní liečby ustúpi. Podanie vhodných antihistaminík a/alebo kortikosteroidov môže zlepšiť znášanlivosť a urýchliť ústup vyrážky. U menej ako 1% pacientov liečených efavirenzom sa vyskytla vyrážka ťažkého stupňa s pľuzgiermi, mokvavou deskvamáciou alebo ulceráciou. Incidencia multiformného erytému alebo Stevensovho-Johnsonovho syndrómu bola približne 0,1%. Podávanie efavirenu sa musí prerušiť u pacientov, u ktorých vznikne vyrážka

ťažkého stupňa spojená s pľuzgiermi, deskvamáciou, postihnutím slizníc alebo horúčkou. Ak sa terapia efavirenzom preruší, treba tiež zvážiť prerušenie terapie inými antiretrovirusovými látkami, aby sa tak zabránilo vzniku rezistentného vírusu (pozri časť 4.8). Skúsenosť s podávaním efavirenzu pacientom, ktorí prestali užívať iné antiretrovirusové látky zo skupiny NNRTI, je obmedzená (pozri časť 4.8). Efavirenz sa neodporúča pacientom, ktorí mali počas užívania iného NNRTI život ohrozujúcu kožnú reakciu (napr. Stevensov-Johnsonov syndróm).

### Psychické príznaky

U pacientov liečených efavirenzom boli hlásené psychické nežiaduce reakcie. Pacienti s predchádzajúcou anamnézou psychických porúch majú väčšie riziko týchto závažných psychických nežiaducich reakcií. Obzvlášť ťažká depresia bola častejšia u pacientov s depresiou v anamnéze. Po uvedení lieku do praxe boli hlásené ťažká depresia, suicidálna smrť, halucinácie, psychotické správanie a katatónia. Pacienti majú byť poučení, že ak sa objavia príznaky ako sú ťažká depresia, psychóza alebo suicidálne úmysly majú ihneď kontaktovať svojho lekára, aby sa zhodnotila možnosť, či symptómy súvisia s užívaním efavirenzu a ak áno, aby sa určilo, či riziká pokračujúcej liečby neprevážia nad prínosom (pozri časť 4.8).

### Príznaky zo strany nervového systému

Často hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov, ktorí užívali efavirenz 600 mg denne v klinických štúdiách, sú príznaky zahŕňajúce, ale nie limitované na závrat, nespavosť, somnolenciu, poruchy koncentrácie a poruchy snov (pozri časť 4.8). Príznaky zo strany nervového systému sa zvyčajne objavia počas prvého alebo prvých dvoch dní terapie a spravidla ustúpia po prvých 2-4 týždňoch. Pacienti majú byť informovaní, že ak sa objavia tieto časté príznaky, pravdepodobne sa zlepšia pri pokračovaní v liečbe a nepredikujú následný začiatok niektorého z menej častých psychických príznakov.

### Záchvaty

U dospelých a pediatrických pacientov užívajúcich efavirenz boli pozorované kŕče, spravidla u pacientov so záchvatmi v anamnéze. Pacienti, ktorí súbežne užívajú antikonvulzíva primárne metabolizované pečeňou, ako napr. fenytoín, karbamazepín a fenobarbital, si môžu vyžadovať periodické monitorovanie plazmatických hladín. V štúdiu interakcie liekov boli plazmatické koncentrácie karbamazepínu znížené, ak sa podával karbamazepín spolu s efavirenzom (pozri časť 4.5). Ku každému pacientovi s anamnézou záchvatov sa musí pristupovať opatrne.

### Hepatálne udalosti

Po uvedení lieku na trh sa vyskytlo niekoľko hlásení hepatálneho zlyhania u pacientov bez predošlého ochorenia pečene alebo iných identifikovateľných rizikových faktorov (pozri časť 4.8). U pacientov bez predošlého poškodenia funkcie pečene alebo iných rizikových faktorov sa má zvážiť monitorovanie pečeňových enzýmov.

### Predĺženie QTc intervalu

Pri používaní efavirenzu sa pozorovalo predĺženie QTc intervalu (pozri časti 4.5 a 5.1).

Pri súbežnom podávaní s liekom so známym rizikom *torsade de pointes* alebo pri podávaní pacientom s vyšším rizikom *torsade de pointes* je potrebné zvážiť alternatívy k efavirenzu.

## Vplyv potravy

Podanie efavirenu súčasne s potravou môže zvýšiť expozíciu efavirenu (pozri časť 5.2) a môže viesť k zvýšeniu frekvencie nežiaducich reakcií (pozri časť 4.8). Efavirenz sa odporúča užívať na prázdny žalúdok, najlepšie večer pred spaním.

## Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie („Combination Antiretroviral Therapy“, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú spravidla pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po nasadení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jiroveci* (predtým známa ako *Pneumocystis carinii*). Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

## Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

## Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie („Combination Antiretroviral Therapy“, CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

## Osobitné skupiny pacientov

### *Hepatálne ochorenie*

Efavirenz je kontraindikovaný u pacientov s ťažkým poškodením pečene (pozri časti 4.3 a 5.2) a neodporúča sa u pacientov so stredne ťažkým poškodením pečene vzhľadom na nedostatočné údaje pre stanovenie, či je potrebné upraviť dávku. Vzhľadom na to, že efavirenz je rozsiahle metabolizovaný prostredníctvom cytochrómu P450 a klinické skúsenosti u pacientov s chronickým ochorením pečene sú obmedzené, pri podávaní efavirenu pacientom s poškodením pečene mierneho stupňa sa musí postupovať opatrne. U pacientov sa má pozorne sledovať výskyt nežiaducich reakcií závislých od dávky, najmä príznakov zo strany nervového systému. Ochorenie pečene treba sledovať pomocou pravidelných laboratórnych vyšetrení (pozri časť 4.2).

Bezpečnosť a účinnosť efavirenu nebola stanovená u pacientov so závažnými hepatálnymi poruchami. Pacienti s chronickou hepatítidou B alebo C liečení kombinovanou antiretrovírusovou liečbou majú zvýšené riziko závažných a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich reakcií. Pacienti s existujúcou pečevnou dysfunkciou zahŕňajúcou chronickú aktívnu hepatitídu majú zvýšenú frekvenciu abnormalít pečevnej funkcie počas kombinovanej antiretrovírusovej liečby a majú byť

monitorovaní v súlade so štandardnou praxou. Ak je prítomný dôkaz zhoršenia pečenevého ochorenia alebo pretrváva elevácia sérových transamináz nad 5-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia, má sa zvážiť prínos pokračovania liečby efavirenzom voči potenciálnym rizikám významného toxického pôsobenia na pečeň. U takýchto pacientov sa musí zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.8).

U pacientov liečených inými liekmi, ktoré pôsobia toxicky na pečeň, sa tiež odporúča monitorovať pečenevé enzýmy. V prípade súbežnej antivírusovej liečby hepatitídy B alebo C, konzultujte, prosím, príslušnú informáciu o lieku pre tieto lieky.

#### *Renálna insuficiencia*

U pacientov s renálnou insuficienciou sa farmakokinetika efavirentu nesledovala; do moču sa však vylučuje v nezmenenej forme menej ako 1% podanej dávky efavirentu, takže vplyv renálnej poruchy na elimináciu efavirentu by mal byť minimálny (pozri časť 4.2). U pacientov s ťažkým renálnym zlyhaním nie sú skúsenosti, preto sa odporúča túto populáciu pacientov veľmi prísne sledovať z hľadiska bezpečnosti.

#### *Starší pacienti*

V klinických štúdiách bol hodnotený nedostatočný počet starších pacientov na to, aby sa zistilo, či reagujú odlišne než mladší pacienti.

#### *Pediatrická populácia*

Efavirent Teva filmom obalené tablety nie sú vhodné pre deti vo veku do 3 rokov ani pre deti s telesnou hmotnosťou pod 40 kg

U 59 zo 182 detí (32 %) liečených efavirenzom bola hlásená vyrážka, pričom u šiestich pacientov bola ťažkého stupňa. U detí možno pred nasadením liečby efavirenzom zvážiť profylaktické podanie vhodných antihistaminík.

#### Pomocné látky

##### *Laktóza*

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

##### *Sodík*

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

*In vivo* je efavirent induktor CYP3A4, CYP2B6 a UGT1A1. Pri zlúčeninách, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov, sa môžu vyskytovať znížené plazmatické koncentrácie, ak sa súbežne podávajú s efavirenzom. *In vitro* je efavirent tiež inhibítor CYP3A4. Teoreticky, efavirent môže preto na začiatku zvýšiť expozíciu CYP3A4 substrátom a pri CYP3A4 substrátoch s úzkym terapeutickým indexom je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.3). Efavirent môže byť induktor CYP2C19 a CYP2C9, *in vitro* sa však pozorovala aj inhibícia a výsledný účinok súbežného podávania so substrátmi týchto enzýmov nie je jasný (pozri časť 5.2).

Expozícia efavirentu sa môže zvýšiť, ak sa podáva s liekmi (napríklad ritonavir) alebo s potravou (napríklad grapefruitová šťava), ktoré inhibujú aktivitu CYP3A4 alebo CYP2B6. Zlúčeniny alebo rastlinné prípravky (napríklad výťažky z *Ginkgo biloba* a ľubovník bodkovaný), ktoré indukujú tieto enzýmy, môžu spôsobiť znížené plazmatické koncentrácie efavirentu. Súbežné užívanie ľubovníka bodkovaného je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné užívanie výťažkov z *Ginkgo biloba* sa neodporúča (pozri časť 4.4).

### Lieky, ktoré predlžujú QT interval

Efavirenz je kontraindikovaný pri súbežnom používaní liekov (tie môžu vyvolať predĺženie QTc intervalu a *torsade de pointes*) ako napríklad: antiarytmiká tried IA a III, neuroleptiká a antidepresíva, niektoré antibiotiká vrátane niektorých liečiv nasledovných tried: makrolidy, fluorochinolóny, imidazolové a triazolové antimykotiká, niektoré antihistaminiká bez sedatívneho účinku (terfenadín, astemizol), cisaprid, flekainid, niektoré antimalariká a metadón (pozri časť 4.3).

### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

### Kontraindikácie pri súbežnom používaní

Efavirenz sa nesmie podávať súbežne s terfenadínom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom alebo námeľovými alkaloidmi (napríklad ergotamínom, dihydroergotamínom, ergometrínom a metylergometrínom), pretože inhibícia ich metabolizmu môže viesť k závažným, život ohrozujúcim príhodám (pozri časť 4.3).

### *Elbasvir/grazoprevir*

Súbežné podávanie efavirenz s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindikované, pretože môže viesť k strate virologickej odpovede na elbasvir/grazoprevir. K tejto strate dochádza v dôsledku významného poklesu plazmatických koncentrácií elbasviru a grazopreviru spôsobeného indukciou CYP3A4 (pozri časť 4.3).

### *Lubovník bodkovaný (Hypericum perforatum)*

Súbežné podávanie efavirenz a ľubovníka bodkovaného alebo rastlinných prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný je kontraindikované. Pri súbežnom užívaní ľubovníka bodkovaného môžu byť v dôsledku indukcie enzýmov metabolizujúcich lieky a/alebo transportných proteínov ľubovníkom bodkovaným znížené plazmatické hladiny efavirenz. Ak už pacient užíva ľubovník bodkovaný, ukončíte jeho užívanie, skontrolujte vírusové hladiny a ak je to možné, aj hladiny efavirenz. Hladiny efavirenz môžu stúpnuť po ukončení užívania ľubovníka bodkovaného a môže byť potrebná úprava dávky efavirenz. Indukujúci účinok ľubovníka bodkovaného môže pretrvávajúť najmenej 2 týždne po skončení liečby (pozri časť 4.3).

### Iné interakcie

Interakcie medzi efavirenzom a inhibítormi proteázy, inými antiretrovírusovými liekmi ako inhibítormi proteázy a inými neantiretrovírusovými liekmi sú uvedené nižšie v tabuľke 1 (nárast je označený ako „↑“, pokles ako „↓“, žiadna zmena ako „↔“ a jedenkrát každých 8 alebo 12 hodín ako „q8h“ alebo „q12h“). Ak sú dostupné, v zátvorkách sú uvedené 90 % alebo 95 % intervaly spoľahlivosti. Pokiaľ nie je uvedené inak, štúdie sa vykonali na zdravých jedincoch.

**Tabuľka 1: Interakcie medzi efavirenzom a inými liekmi u dospelých**

Liečivo podľa terapeutickej oblasti (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné <sup>a</sup> (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
<b>ANTIINFECTÍVA</b>		
<b>Antivirotiká proti HIV</b>		
<b>Inhibítory proteázy (PI)</b>		
atazanavir/ritonavir/efavirenz	atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 až ↑ 10)	Súbežné podávanie efavirenz s atazanavirom/ritonavikom sa



Liečivo podľa terapeutick <sup>e</sup> j oblasti (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné <sup>a</sup> (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
(400 mg raz denne/100 mg raz denne/600 mg raz denne, všetky podané s jedlom) atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg raz denne/200 mg raz denne/600 mg raz denne, všetky podané s jedlom)	C <sub>max</sub> : ↑ 17 %* (↑ 8 až ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42 %* (↓ 31 až ↓ 51)  atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 až ↑ 26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5 až ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 12 %*/** (↓ 16 až ↑ 49) (indukcia CYP3A4) *V porovnaní s kombináciou atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg raz denne večer bez efavirensu. Tento pokles C <sub>min</sub> atazanaviru by mohol negatívne ovplyvniť účinnosť atazanaviru. **Na základe porovnania historických údajov.	neodporúča. Ak sa vyžaduje súbežné podávanie atazanaviru s NNRTI, môže sa v kombinácii s efavirenzom pri starostlivom klinickom sledovaní zvážiť zvýšenie dávky atazanaviru na 400 mg a ritonaviru na 200 mg.
darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg dvakrát denne*/100 mg dvakrát denne/600 mg raz denne) *nižšie ako odporúčané dávky podobné zistenia sa očakávajú pri odporúčaných dávkach.	darunavir: AUC: ↓ 13 % C <sub>min</sub> : ↓ 31 % C <sub>max</sub> : ↓ 15 % (indukcia CYP3A4) efavirenz: AUC: ↑ 21 % C <sub>min</sub> : ↑ 17 % C <sub>max</sub> : ↑ 15% (inhibícia CYP3A4)	Efavirenz v kombinácii s darunavirom/ritonavikom v dávke 800/100 mg raz denne môže viesť k suboptimálnej C <sub>min</sub> darunaviru. Ak sa má efavirenz používať v kombinácii s darunavirom/ritonavikom, má sa použiť režim darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne. Táto kombinácia sa má používať s opatnosťou. Pozri tiež nižšie riadok o ritonavire.
fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg dvakrát denne/100 mg dvakrát denne/600 mg raz denne) fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz fosamprenavir/sachinavir/efavirenz	Žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia  Interakcia sa neštudovala.  Interakcia sa neštudovala.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z týchto liečiv. Pozri tiež nižšie riadok o ritonavire.  Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z týchto liečiv.  Neodporúča sa, keďže sa očakáva, že expozícia obom PI bude signifikantne znížená.
indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg raz denne)	indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 až ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40 % Podobné zníženie expozícií indinaviru sa pozorovalo pri podávaní 1 000 mg indinaviru q8h s efavirenzom 600 mg denne. (indukcia CYP3A4)  efavirenz:	Hoci klinický význam poklesu koncentrácií indinaviru nebol stanovený, pri voľbe režimu obsahujúceho efavirenz aj indinavir treba brať do úvahy stupeň pozorovanej farmakokinetick <sup>e</sup> j interakcie.  Pri podávaní s indinavirom alebo indinavirom/ritonavikom

Liečivo podľa terapeutick <sup>e</sup> j oblasti (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné <sup>a</sup> (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
	Žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia.	nie je potrebná úprava dávky efavirenu.
indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg dvakrát denne/100 mg dvakrát denne/600 mg raz denne)	indinavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 až ↓ 32) <sup>b</sup> C <sub>max</sub> : ↓ 17 % (↓ 6 až ↓ 26) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> : ↓ 50 % (↓ 40 až ↓ 59) <sup>b</sup> efavirenz: Žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia. Geometrický priemer C <sub>min</sub> indinaviru (0,33 mg/l) bol pri podávaní s ritonavírom a efavirenzom vyšší ako historický priemer C <sub>min</sub> (0,15 mg/l), keď sa indinavir podával samotný v dávke 800 mg q8h. U pacientov infikovaných HIV-1 (n=6) bola farmakokinetika indinaviru a efavirenu vo všeobecnosti porovnateľná s údajmi u neinfikovaných dobrovoľníkov.	Pozri tiež nižšie riadok o ritonavire.
lopinavir/ritonavir mäkké kapsuly alebo perorálny roztok/efavirenz  lopinavir/ritonavir tablety/efavirenz (400/100 mg dvakrát denne/600 mg raz denne) (500/125 mg dvakrát denne/600 mg raz denne)	Značný pokles v expozícii lopinaviru.  koncentrácie lopinaviru: ↓ 30-40 % koncentrácie lopinaviru: podobné lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne bez efavirenu	Pri podávaní s efavirenzom sa má zvážiť zvýšenie dávok mäkkých kapsúl alebo perorálneho roztoku s lopinavirom/ritonavírom o 33 % (4 kapsuly/~6,5 ml dvakrát denne namiesto 3 kapsúl/5 ml dvakrát denne). Je potrebná opatrnosť, pretože táto úprava dávky môže byť u niektorých pacientov nedostatočná. Pri súbežnom podávaní s efavirenzom 600 mg raz denne sa má dávka tabliet s lopinavirom/ritonavírom zvýšiť na 500/125 mg dvakrát denne. Pozri tiež nižšie riadok o ritonavire.
nelfinavir/efavirenz (750 mg q8h/600 mg raz denne)	nelfinavir: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 až ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 21 % (↑ 10 až ↑ 33) Kombinácia bola vo všeobecnosti dobre tolerovaná.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.
ritonavir/efavirenz (500 mg dvakrát denne/600 mg raz denne)	ritonavir: AUC ráno: ↑ 18 % (↑ 6 až ↑ 33) AUC večer: ↔ C <sub>max</sub> ráno: ↑ 24 % (↑ 12 až ↑ 38) C <sub>max</sub> večer: ↔ C <sub>min</sub> ráno: ↑ 42 % (↑ 9 až ↑ 86) <sup>b</sup>	Pri použití efavirenu s nízkou dávkou ritonaviru je potrebné brať do úvahy možnosť nárastu incidencie nežiaducich účinkov spojených s efavirenzom v dôsledku

Liečivo podľa terapeutick <sup>e</sup> j oblasti (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné <sup>a</sup> (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
	C <sub>min</sub> večer: ↑ 24 % (↑ 3 až ↑ 50) <sup>b</sup>  efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 až ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 14 % (↑ 4 až ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 25 % (↑ 7 až ↑ 46) <sup>b</sup> (inhibícia oxidačného metabolizmu sprostredkovaného CYP) Pri podaní efavirenz <sup>u</sup> s ritonavir <sup>om</sup> v dávke 500 mg alebo 600 mg dvakrát denne nebola táto kombinácia dobre tolerovaná (vyskytli sa napríklad závrat, nauzea, parestézia a zvýšené peč <sup>e</sup> ňové enzýmy). Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o znášanlivosti efavirenz <sup>u</sup> s nízkou dávkou ritonaviru (100 mg, jedenkrát alebo dvakrát denne).	možnej farmakodynamickej interakcie.
sachinavir/ritonavir/efavirenz	Interakcia sa neštudovala.	Na stanovenie odporúčania dávky nie sú k dispozícii žiadne údaje. Pozri tiež vyššie riadok o ritonavire. Použitie efavirenz <sup>u</sup> v kombinácii so sachinavir <sup>om</sup> ako samotným inhibítorom proteázy sa neodporúča.
<b>Antagonista CCR5</b>		
maravirok/efavirenz (100 mg dvakrát denne/ 600 mg raz denne)	maravirok: AUC <sub>12</sub> : ↓ 45 % (↓ 38 až ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 37 až ↓ 62) Koncentrácia efavirenz <sup>u</sup> sa nemerala, neočakáva sa žiadny následok.	Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku obsahujúceho maravirok.
<b>Inhibitor prenosu reťazcov integrázou</b>		
raltegravir/efavirenz (400 mg jednotlivá dávka/ -)	raltegravir: AUC: ↓ 36 % C <sub>12</sub> : ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↓ 36 % (indukcia UGT1A1)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru.
<b>NRTI a NNRTI</b>		
NRTI/efavirenz	Neuskutočnili sa špecifické interakčné štúdie s efavirenz <sup>om</sup> a inými NRTI ako lamivudínom, zidovudínom a tenofoviridizoproxilom. Klinicky významné interakcie sa neočakávajú, keďže NRTI sú	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.

Liečivo podľa terapeutickej oblasti (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné <sup>a</sup> (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
	metabolizované inou cestou ako efavirenz a je nepravdepodobné, že dôjde ku kompetícii o rovnaké metabolické enzýmy a eliminačné dráhy.	
NNRTI/efavirenz	Interakcia sa neštudovala.	Keďže sa pri použití dvoch NNRTI nedokázal prínos pokiaľ ide o účinnosť a bezpečnosť, súbežné podanie efavirenzom a ďalšieho NNRTI sa neodporúča.
<b>Antivirotiká proti hepatitíde C</b>		
boceprevir/efavirenz (800 mg trikrát denne/600 mg raz denne)	boceprevir: AUC: ↔ 19%* C <sub>max</sub> : ↔ 8% C <sub>min</sub> : ↓ 44% efavirenz: AUC: ↔ 20% C <sub>max</sub> : ↔ 11% (indukcia CYP3A – účinok na boceprevir) *0-8 hodín Žiadny účinok (↔) znamená zníženie odhadovaného priemerného pomeru o ≤20% alebo zvýšenie odhadovaného priemerného pomeru o ≤25%	Pri podávaní s efavirenzom boli minimálne plazmatické koncentrácie bocepreviru znížené. Klinický dôsledok tohto pozorovaného zníženia minimálnych koncentrácií bocepreviru nebol priamo vyhodnotený.
telaprevir/efavirenz (1 125 mg q8h/600 mg raz denne)	telaprevir (v porovnaní s 750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 až ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14% (↓ 3 až ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25% (↓ 14 až ↓ 34)% efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 až ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 15 až ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10% (↑ 1 až ↓ 19)% (indukcia CYP3A efavirenzom)	Ak sa podáva efavirenz a telaprevir súbežne, má sa použiť telaprevir 1 125 mg každých 8 hodín.
simeprevir/efavirenz (150 mg raz denne/600 mg raz denne)	simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 až ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 46 až ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91% (↓ 88 až ↓ 92) efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Žiadny účinok (↔) znamená zníženie odhadovaného priemerného pomeru o ≤20% alebo zvýšenie odhadovaného priemerného pomeru o ≤25%	Súbežné podávanie simepreviru s efavirenzom viedlo k významnému zníženiu plazmatických koncentrácií simepreviru z dôvodu indukcie CYP3A efavirenzom, ktoré môže viesť k strate terapeutického účinku simepreviru. Súbežné podávanie simepreviru s efavirenzom sa neodporúča.

Liečivo podľa terapeutick <sup>e</sup> j oblasti (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné <sup>a</sup> (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
	(indukcia enzýmu CYP3A4)	
sofosbuvir/velpatasvir	↔sofosbuvir ↓velpatasvir ↔efavirenz	Súbežné podávanie sofosbuviru/velpatasviru s efavirenzom viedlo k zníženiu (približne 50 %) systémovej expozície velpatasviru. Mechanizmom účinku na velpatasvir je indukcia CYP3A a CYP2B6 efavirenzom. Súbežné podávanie sofosbuviru/velpatasviru s efavirenzom sa neodporúča. Ďalšie informácie sú uvedené v informáciách pre predpisovanie sofosbuviru/velpatasviru.
velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir	↓velpatasvir ↓voxilaprevir	Súbežné podávanie velpatasviru/sofosbuviru/voxilapreviru s efavirenzom sa neodporúča, pretože to môže znížiť koncentrácie velpatasviru a voxilapreviru. Ďalšie informácie sú uvedené v informáciách pre predpisovanie velpatasviru/sofosbuviru/voxilapreviru.
inhibítor proteázy: elbasvir/grazoprevir	↓elbasvir ↓grazoprevir ↔efavirenz	Súbežné podávanie efavirensu s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindikované, pretože môže viesť k strate virologickej odpovede na elbasvir/grazoprevir. K tejto strate dochádza v dôsledku významného poklesu plazmatickej koncentrácie elbasviru a grazopreviru spôsobeného indukciou CYP3A4. Ďalšie informácie sú uvedené v informáciách pre predpisovanie elbasviru/grazopreviru.
glekaprevir/pibrentasvir	↓glekaprevir ↓pibrentasvir	Súbežné podávanie glekapreviru/pibrentasviru s efavirenzom môže významne znížiť plazmatické koncentrácie glekapreviru a pibrentasviru, čo vedie k zníženiu terapeutického účinku. Súbežné podávanie

Liečivo podľa terapeutickej oblasti (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s intervalmi spôľahlivosti, ak sú dostupné <sup>a</sup> (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
		glekapreviru/pibrentasviru s efavirenzom sa neodporúča. Ďalšie informácie sú uvedené v informáciách pre predpisovanie glekapreviru/pibrentasviru.
<b>Antibiotiká</b>		
azitromycín/efavirenz (600 mg jednotlivá dávka/400 mg raz denne)	Žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.
klaritromycín/efavirenz (500 mg q12h/400 mg raz denne)	klaritromycín: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 až ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26 % (↓ 15 až ↓ 35)  klaritromycín 14-hydroxymetabolit: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 až ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49 % (↑ 32 až ↑ 69)  efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 3 až ↑ 19) (indukcia CYP3A4) Počas podávania efavirenu a klaritromycínu sa u 46 % neinfikovaných dobrovoľníkov vyskytla vyrážka.	Klinický význam týchto zmien v plazmatických hladinách klaritromycínu nie je známy. Namiesto klaritromycínu možno zvážiť podanie alternatívneho lieku (napr. azitromycínu). Úprava dávky efavirenu nie je potrebná.
iné makrolidové antibiotiká (napr. erytromycín)/efavirenz	Interakcia sa neštudovala.	Na stanovenie odporúčania dávky nie sú k dispozícii žiadne údaje.
<b>Liečivá proti mykobaktériám</b>		
rifabutín/efavirenz (300 mg raz denne/600 mg raz denne)	rifabutín: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 až ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 až ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45 % (↓ 31 až ↓ 56)  efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12 % (↓ 24 až ↑ 1) (indukcia CYP3A4)	Pri podávaní s efavirenzom sa má denná dávka rifabutínu zvýšiť o 50 %. Zvážte zdvojnásobenie dávky rifabutínu v režimoch, kde sa rifabutín podáva 2 alebo 3-krát týždenne v kombinácii s efavirenzom. Klinický účinok tejto úpravy dávky sa dostatočne nevyhodnotil. Pri úprave dávky sa má zvážiť individuálna znášanlivosť a virologická odpoveď (pozri časť 5.2).
rifampicín/efavirenz (600 mg raz denne/600 mg raz denne)	efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 až ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 11 až ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 až ↓ 46)	Pri užívaní s rifampicínom u pacientov s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou môže zvýšenie dennej dávky

Liečivo podľa terapeutickej oblasti (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné <sup>a</sup> (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
	(indukcia CYP3A4 a CYP2B6)	efavirenzu na 800 mg zabezpečiť expozíciu podobnú dennej dávke 600 mg, keď sa užíva bez rifampicínu. Klinický účinok tejto úpravy dávky sa dostatočne nevyhodnotil. Pri úprave dávky sa má zväziť individuálna znášanlivosť a virologická odpoveď (pozri časť 5.2). Úprava dávky rifampicínu vrátane 600 mg nie je potrebná.
<b>Antimykotiká</b>		
itakonazol/efavirenz (200 mg q12h/600 mg raz denne)	itakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 až ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37 % (↓ 20 až ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44 % (↓ 27 až ↓ 58) (pokles koncentrácií itakonazolu: indukcia CYP3A4)  hydroxyitakonazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 až ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35 % (↓ 12 až ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43 % (↓ 18 až ↓ 60)  efavirenz: Žiadna klinicky významná farmakokinetická zmena.	Keďže nie je možné stanoviť odporúčanie pre dávku itakonazolu, má sa zväziť alternatívna antimykotická liečba.
posakonazol/efavirenz --/400 mg raz denne	posakonazol: AUC: ↓ 50 % C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (indukcia UDP-G)	Súbežnému použitiu posakonazolu a efavirenzu sa má vyhnúť, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko.
vorikonazol/efavirenz (200 mg dvakrát denne/ 400 mg raz denne)  vorikonazol/efavirenz (400 mg dvakrát denne/ 300 mg raz denne)	vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C <sub>max</sub> : ↓ 61 %  efavirenz: AUC: ↑ 44 % C <sub>max</sub> : ↑ 38 % vorikonazol: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 až ↑ 13)* C <sub>max</sub> : ↑ 23 % (↓ 1 až ↑ 53)*  efavirenz: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 až ↑ 29)** C <sub>max</sub> : ↔** * v porovnaní so samotnými 200 mg dvakrát denne	Ak sa efavirenz podáva spolu s vorikonazolom, udržiavacia dávka vorikonazolu sa musí zvýšiť na 400 mg každých 12 hodín a dávka efavirenzu sa musí redukovať o 50 %, t.j. na 300 mg raz denne. Keď sa liečba vorikonazolom ukončí, má sa obnoviť pôvodná dávka efavirenzu.

Liečivo podľa terapeutickej oblasti (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné <sup>a</sup> (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
	** v porovnaní so samotnými 600 mg raz denne (kompetitívna inhibícia oxidačného metabolizmu)	
flukonazol/efavirenz (200 mg raz denne/400 mg raz denne)	Žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.
ketokonazol a iné imidazolové antimykotiká	Interakcia sa neštudovala.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.
<b>Antimalariká</b>		
artemeter/lumefantrín/efavirenz (20/120 mg tableta, 6 dávok, každá po 4 tablety, počas 3 dní/600 mg raz denne)	artemeter: AUC: ↓ 51 % C <sub>max</sub> : ↓ 21 % dihydroartemisinín: AUC: ↓ 46 % C <sub>max</sub> : ↓ 38 % lumefantrín: AUC: ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↔ efavirenz: AUC: ↓ 17 % C <sub>max</sub> : ↔ (indukcia CYP3A4)	Keďže znížené koncentrácie artemeteru, dihydroartemisinínu alebo lumefantrínu môžu viesť k zníženiu účinnosti antimalarika, pri súbežnom podávaní tabliet efavirenz a artemeteru/lumefantrínu sa odporúča opatrnosť.
atovakvón a progvaniliumchlorid/efavirenz (250/100 mg jednorazová dávka/600 mg raz denne)	atovakvón: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 až ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44 % (↓ 20 až ↓ 61)  progvanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 až ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Súbežnému podaniu atovakvónu/progvanilu s efavirenzom sa má vyhnúť.
<b>Antiparazitiká</b>		
Praziquantel	Významné zníženie plazmatických koncentrácií praziquantelu s rizikom zlyhania liečby z dôvodu zvýšeného pečeneového metabolizmu sprostredkovaného efavirenzom.	Súbežné používanie s praziquantelom sa neodporúča. V prípade, že je kombinácia potrebná, môže sa zväziť zvýšenie dávky praziquantelu.
<b>ANTACIDÁ</b>		
antacidum s hydroxidom hlinitým/hydroxidom horečnatým/simetikónom/efavirenz (30 ml jednotlivá dávka/400 mg jednotlivá dávka) famotidín/efavirenz (40 mg jednotlivá dávka/400 mg jednotlivá dávka)	Antacidá s hydroxidom hlinitým/horečnatým ani famotidín neovplyvnili absorpciu efavirenz.	Neočakáva sa, že súbežné podanie efavirenz s liekmi upravujúcimi žalúdočné pH ovplyvní absorpciu efavirenz.



Liečivo podľa terapeutick <sup>e</sup> j oblasti (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné <sup>a</sup> (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
<b>ANXIOLYTIKÁ</b>		
lorazepam/efavirenz (2 mg jednotlivá dávka/ 600 mg raz denne)	lorazepam: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 až ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16 % (↑ 2 až ↑ 32) Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.
<b>ANTIKOAGULANCIA</b>		
warfarín/efavirenz acenokumarol/efavirenz	Interakcia sa neštudovala. Efavirenz môže zvýšiť alebo znížiť plazmatické koncentrácie a účinky warfarínu alebo acenokumarolu.	Môže byť potrebná úprava dávky warfarínu alebo acenokumarolu.
<b>ANTI KONVULZIVA</b>		
karbamazepín/efavirenz (400 mg raz denne/600 mg raz denne)	karbamazepín: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 až ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 15 až ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35 % (↓ 24 až ↓ 44)  efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 až ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21 % (↓ 15 až ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47 % (↓ 41 až ↓ 53) (pokles koncentrácií karbamazepínu: indukcia CYP3A4; pokles koncentrácií efavirenu: indukcia CYP3A4 a CYP2B6)  Rovnovážny stav AUC, C <sub>max</sub> a C <sub>min</sub> aktívneho epoxidového metabolitu karbamazepínu zostal nezmenený. Súbežné podanie vyšších dávok buď efavirenu alebo karbamazepínu sa neštudovalo.	Nie je možné stanoviť odporúčanie dávky. Má sa zvážiť použitie alternatívneho antikonvulzíva. Plazmatické hladiny karbamazepínu sa majú pravidelne monitorovať.
fenytoín, fenobarbital a iné antikonvulzíva, ktoré sú substrátmi izoenzýmov CYP450	Interakcia sa neštudovala. Pri súbežnom podávaní s efavirenzom existuje možnosť zníženia alebo zvýšenia plazmatických koncentrácií fenytoínu, fenobarbitalu a iných antikonvulzív, ktoré sú substrátmi izoenzýmov CYP450.	Keď sa efavirenz podáva súbežne s antikonvulzívom, ktoré je substrátom izoenzýmov CYP450, majú sa pravidelne monitorovať hladiny antikonvulzíva.
kyselina valproová/efavirenz (250 mg dvakrát denne/ 600 mg raz denne)	Žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku efavirenu. Obmedzené údaje naznačujú, že nie je klinicky významný vplyv na farmakokinetiku kyseliny valproovej.	Nie je potrebná úprava dávky efavirenu. Pacientov je potrebné sledovať, aby sa zamedzilo krčom.

Liečivo podľa terapeutick <sup>e</sup> oblasti (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné <sup>a</sup> (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
vigabatrín/efavirenz gabapentín/efavirenz	Interakcia sa neštudovala. Klinicky významné interakcie sa nepredpokladajú, pretože vigabatrín a gabapentín sa výhradne vylučujú nezmenené v moči a je nepravdepodobné, že budú súťažiť o rovnaké metabolické enzýmy a eliminačné dráhy ako efavirenz.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.
<b>ANTIDEPRESÍVA</b>		
<b>Inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI)</b>		
sertralín/efavirenz (50 mg raz denne/600 mg raz denne)	sertralín: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 až ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29 % (↓ 15 až ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46 % (↓ 31 až ↓ 58)  efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 6 až ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (indukcia CYP3A4)	Zvýšenie dávok sertralínu sa má riadiť klinickou odpoveďou. Úprava dávky efavirenzom nie je potrebná.
paroxetín/efavirenz (20 mg raz denne/600 mg raz denne)	Žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.
fluoxetín/efavirenz	Interakcia sa neštudovala. Pretože fluoxetín má podobný metabolický profil s paroxetínom, t. j. silný inhibičný účinok na CYP2D6, predpokladá sa podobná neprítomnosť interakcie pre fluoxetín.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.
<b>Inhibítory spätného vychytávania noradrenalínu a dopamínu</b>		
bupropión/efavirenz [150 mg jednorazová dávka (dlhodobé uvoľňovanie)/600 mg raz denne]	bupropión: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 až ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34 % (↓ 21 až ↓ 47) hydroxybupropión: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50 % (↑ 20 až ↑ 80) (indukcia CYP2B6)	Zvýšenie dávky bupropiónu sa má riadiť podľa klinickej odpovede, ale maximálna odporúčaná dávka bupropiónu sa nemá prekročiť. Úprava dávky efavirenzom nie je potrebná.
<b>ANIHISTAMINIKA</b>		
cetirizín/efavirenz (10 mg jednotlivá dávka/600 mg raz denne)	cetirizín: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 18 až ↓ 30) Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné.  efavirenz: Žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.

Liečivo podľa terapeutickej oblasti (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné <sup>a</sup> (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
<b>LIEČIVÁ NA KARDIOVASKULÁRNY SYSTÉM</b>		
<b>Blokátory kalciového kanála</b>		
diltiazem/efavirenz (240 mg raz denne/600 mg raz denne)	<p>diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 až ↓ 79) C<sub>max</sub>: ↓ 60 % (↓ 50 až ↓ 68) C<sub>min</sub>: ↓ 63 % (↓ 44 až ↓ 75)</p> <p>desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 až ↓ 84) C<sub>max</sub>: ↓ 64 % (↓ 57 až ↓ 69) C<sub>min</sub>: ↓ 62 % (↓ 44 až ↓ 75)</p> <p>N-monodesmetyldiltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 až ↓ 52) C<sub>max</sub>: ↓ 28 % (↓ 7 až ↓ 44) C<sub>min</sub>: ↓ 37 % (↓ 17 až ↓ 52)</p> <p>efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 až ↑ 18) C<sub>max</sub>: ↑ 16 % (↑ 6 až ↑ 26) C<sub>min</sub>: ↑ 13 % (↑ 1 až ↑ 26) (indukcia CYP3A4) Nárast farmakokinetických parametrov efavirenu sa nepovažuje za klinicky významný.</p>	Úpravy dávok diltiazemu sa majú riadiť klinickou odpoveďou (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre diltiazem). Úprava dávky efavirenu nie je potrebná.
verapamil, felodipín, nifedipín a nikardipín	Interakcia sa neštudovala. Pri súbežnom podávaní efavirenu s blokátorom kalciového kanála, ktorý je substrátom enzýmu CYP3A4, existuje možnosť zníženia plazmatických koncentrácií blokátora kalciového kanála.	Úpravy dávok blokátora kalciového kanála sa majú riadiť klinickou odpoveďou (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre blokátor kalciového kanála).
<b>LIEČIVÁ ZNIŽUJÚCE LIPIDY</b>		
<b>Inhibítory HMG Co-A reduktázy</b>		
atorvastatín/efavirenz (10 mg raz denne/600 mg raz denne)	<p>atorvastatín: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 až ↓ 50) C<sub>max</sub>: ↓ 12 % (↓ 1 až ↓ 26)</p> <p>2-hydroxyatorvastatín: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 až ↓ 40) C<sub>max</sub>: ↓ 13 % (↓ 0 až ↓ 23)</p> <p>4-hydroxyatorvastatín: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 až ↓ 31) C<sub>max</sub>: ↓ 47 % (↓ 9 až ↓ 51)</p> <p>celkovo aktívne inhibítory HMG Co-A reduktázy: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 až ↓ 41)</p>	Hladiny cholesterolu sa majú pravidelne sledovať. Môže sa vyžadovať úprava dávky atorvastatínu (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku s atorvastatínom). Úprava dávky efavirenu nie je potrebná.

Liečivo podľa terapeutick <sup>e</sup> j oblasti (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné <sup>a</sup> (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
pravastatín/efavirenz (40 mg raz denne/600 mg raz denne)	C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 2 až ↓ 26)  pravastatín: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 až ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18 % (↓ 59 až ↑ 12)	Hladiny cholesterolu sa majú pravidelne sledovať. Môže sa vyžadovať úprava dávky pravastatínu (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku s pravastatínom). Úprava dávky efavirenu nie je potrebná.
simvastatín/efavirenz (40 mg raz denne/600 mg raz denne)	simvastatín: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 až ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76 % (↓ 63 až ↓ 79)  kyselina simvastatínová: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 až ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 32 až ↓ 58)  celkovo aktívne inhibítory HMG Co-A reductázy: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 až ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62 % (↓ 55 až ↓ 78) (indukcia CYP3A4) Súbežné podávanie efavirenu s atorvastatínom, pravastatínom alebo simvastatínom neovplyvnilo hodnoty AUC alebo C <sub>max</sub> efavirenu.	Hladiny cholesterolu sa majú pravidelne sledovať. Môže sa vyžadovať úprava dávky simvastatínu (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku so simvastatínom). Úprava dávky efavirenu nie je potrebná.
rosuvastatín/efavirenz	Interakcia sa neštudovala. Rosuvastatín sa prevažne vylučuje nezmenený stolicou, preto sa interakcia s efavirenzom neočakáva.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.
<b>HORMONÁLNE KONTRACEPTÍVA</b>		
Perorálne: etinylestradiol+norgestimát/efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg raz denne/600 mg raz denne)	etinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8% (↑ 14 až ↓ 25)  norelgestromín (aktívny metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 až ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46% (↓ 39 až ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82% (↓ 79 až ↓ 85)  levonorgestrel (aktívny metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 až ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80% (↓ 77 až ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86% (↓ 80 až ↓ 90) (indukcia metabolizmu)	Spolu s hormonálnymi kontraceptívami sa musí používať spoľahlivá metóda bariérovej antikoncepcie (pozri časť 4.6).

Liečivo podľa terapeutickej oblasti (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné <sup>a</sup> (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
	efavirenz: žiadna klinicky významná interakcia. Klinický význam týchto účinkov nie je známy.	
Injekčné: depotný medroxyprogesterónacetát (DMPA)/efavirenz (150 mg jednorazová i.m. dávka DMPA)	V 3-mesačnej štúdii liekovej interakcie sa medzi jedincami dostávajúcimi antiretrovírusovú terapiu obsahujúcu efavirenz a jedincami, ktorí nedostávali antiretrovírusovú terapiu, nezistili žiadne významné rozdiely vo farmakokinetických parametroch MPA. Podobné výsledky zistili iní investigátori, hoci v druhej štúdii boli plazmatické hladiny MPA variabilnejšie. V oboch štúdiách zostali plazmatické hladiny progesterónu u jedincov dostávajúcich efavirenz a DMPA nízke, zodpovedajúce supresii ovulácie.	Z dôvodu dostupnosti obmedzených informácií sa spolu s hormonálnymi kontraceptívami musí používať spoľahlivá metóda bariérovej antikoncepcie (pozri časť 4.6).
Implantát: etonogestrel/efavirenz	Dá sa očakávať znížená expozícia etonogestrelu (indukcia CYP3A4). Po uvedení lieku na trh sa u pacientov vystavených efavirenzu príležitostne vyskytli hlásenia o zlyhaní kontraceptív s etonogestrelom.	Spolu s hormonálnymi kontraceptívami sa musí používať spoľahlivá metóda bariérovej antikoncepcie (pozri časť 4.6).
<b>IMUNOSUPRESÍVA</b>		
imunosupresíva metabolizované CYP3A4 (napr. cyklosporín, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interakcia sa neštudovala. Dá sa očakávať znížená expozícia imunosupresívu (indukcia CYP3A4). Neočakáva sa, že tieto imunosupresíva ovplyvnia expozíciu efavirenzu.	Môže sa vyžadovať úprava dávky imunosupresíva. Pri začiatku alebo ukončení liečby efavirenzom sa počas minimálne 2 týždňov (pokiaľ sa nedosiahnu stabilné koncentrácie) odporúča dôkladné sledovanie koncentrácií imunosupresíva.
<b>NEOPIOIDNÉ ANALGETIKÁ</b>		
Metamizol/efavirenz	Súbežné podanie efavirenzu s metamizolom, ktorý je induktor metabolizujúcich enzýmov vrátane CYP2B6 a CYP3A4, môže spôsobiť zníženie plazmatických koncentrácií efavirenzu s možným znížením klinickej účinnosti.	Preto sa pri súbežnom podaní metamizolu s efavirenzom odporúča dbať na opatnosť. Klinická odpoveď a/alebo hladiny liečiva sa majú sledovať príslušným spôsobom.

Liečivo podľa terapeutickej oblasti (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné <sup>a</sup> (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
<b>OPIOIDY</b>		
metadón/efavirenz (trvalé udržiavanie, 35-100 mg raz denne/600 mg raz denne)	metadón: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 až ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (↓ 25 až ↓ 59) (indukcia CYP3A4)  V štúdií narkomanov infikovaných HIV viedlo súbežné podanie efavirenu s metadónom k zníženiu plazmatických hladín metadónu a k opioidným abstinenčným príznakom. Aby sa zmiernili abstinenčné príznaky, dávka metadónu sa zvýšila priemerne o 22 %.	Súbežnému podaniu s efavirenzom sa má vyhnúť kvôli riziku predĺženia QTc intervalu (pozri časť 4.3).
buprenorfín/naloxon/efavirenz	buprenorfín: AUC: ↓ 50 %  norbuprenorfín: AUC: ↓ 71 %  efavirenz: žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia	Napriek zníženiu expozície buprenorfínu sa u žiadneho pacienta neprejavili abstinenčné príznaky. Ak sa podávajú súbežne, nemusí byť potrebná úprava dávky buprenorfínu ani efavirenu.

<sup>a</sup> 90 % intervaly spoľahlivosti, pokiaľ nie je uvedené inak.

<sup>b</sup> 95 % intervaly spoľahlivosti.

*Iné interakcie:* Efavirenz sa neviaže na kanabinoïdné receptory. Pri niektorých skriningových metódach u neinfikovaných a HIV infikovaných jedincov, ktorí dostávali efavirenz, boli hlásené falošne pozitívne výsledky testu na prítomnosť kanabinoïdov v moči. V takých prípadoch sa odporúča potvrdzovacie testovanie špecifickejšou metódou, ako je plynová chromatografia alebo hmotnostná spektrometria.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Ženy vo fertilnom veku

Pozri nižšie časť 5.3. Efavirenz sa nemá používať počas tehotenstva, pokiaľ klinický stav pacientky nevyžaduje takúto liečbu. Ženy vo fertilnom veku majú pred začatím liečby efavirenzom absolvovať tehotenský test.

##### Antikoncepcia u mužov a žien

Vždy je potrebné používať bariérovú antikoncepciu v kombinácii s inými antikoncepčnými metódami (napr. perorálnymi alebo inými hormonálnymi kontraceptívami, pozri časť 4.5). Z dôvodu dlhého polčasu efavirenu sa odporúča používať vhodné kontraceptívne prostriedky počas 12 týždňov po ukončení liečby efavirenzom.

## Gravidita

Vyskytlo sa sedem retrospektívnych hlásení o nálezoch konzistentných s defektmi neurálnej trubice vrátane meningomyelokély, všetky u matiek vystavených režimom obsahujúcim efavirenz (okrem akýchkoľvek tabliet obsahujúcich fixnú kombináciu dávky efavirenz) v prvom trimestri. Dva ďalšie prípady (1 prospektívny a 1 retrospektívny), vrátane udalostí konzistentných s defektmi neurálnej trubice, boli hlásené pri tablete obsahujúcej fixnú kombináciu efavirenz, emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilfumarátu. Kauzálny vzťah týchto príhod k používaniu efavirenz nebol stanovený a menovateľ nie je známy. Keďže sa defekty neurálnej trubice vyskytujú počas prvých 4 týždňov fetálneho vývoja (obdobie počas ktorého sa neurálne trubice uzatvárajú), toto možné riziko by sa týkalo žien vystavených efavirenz počas prvého trimestra gravidity.

Do júla 2013 dostal Register gravidít s antiretrovírusovou liečbou (APR) prospektívne hlásenia o 904 graviditách s expozíciou režimom obsahujúcim efavirenz počas prvého trimestra, končiacich 766 živými pôrodnami. U jedného dieťaťa sa hlásil defekt neurálnej trubice a frekvencia a typ ostatných vrodených chýb boli podobné chybám, ktoré sa pozorovali u detí vystavených režimom bez efavirenz, ako aj chybám v HIV negatívnych kontrolných skupinách. Výskyt defektov neurálnej trubice sa vo všeobecnej populácii pohybuje od 0,5-1 prípadu na 1 000 živých pôrodov.

U opíc liečených efavirenzom sa pozorovali malformácie plodov (pozri časť 5.3).

## Dojčenie

Preukázalo sa vylučovanie efavirenz do ľudského mlieka. Nie sú dostatočné informácie o účinkoch efavirenz u novorodencov/dojčiat. Riziko pre dojča nie je možné vylúčiť. Počas liečby efavirenzom sa má dojčenie prerušiť. Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

## Fertilita

Účinok efavirenz na fertilitu samcov a samíc potkanov sa hodnotil len pri dávkach, pri ktorých sa dosiahli systémové expozície lieku ekvivalentné alebo nižšie ako expozície dosiahnuté u ľudí, ktorým sa podávajú odporúčané dávky efavirenz. V týchto štúdiách efavirenz nenarušil párenie alebo fertilitu u samcov alebo samíc potkanov (dávky až do 100 mg/kg dvakrát denne) a nepôbil na spermie alebo potomkov liečených samcov potkanov (dávky až do 200 mg dvakrát denne). Reprodukčné správanie potomkov narodených samiciam potkanov, ktorým sa podával efavirenz, nebolo ovplyvnené.

### **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Efavirenz môže spôsobiť závrat, poruchu koncentrácie a/alebo ospalosť. Pacientov je potrebné poučiť, že ak sa u nich vyskytnú tieto príznaky, nemajú vykonávať potenciálne nebezpečné úlohy, napr. viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Efavirenz sa skúmal u viac ako 9 000 pacientov. V kontrolovaných klinických štúdiách v podskupine 1 008 dospelých pacientov, ktorí dostávali 600 mg efavirenz denne v kombinácii s PI a/alebo NRTI, najčastejšie nežiaduce reakcie dosahujúce aspoň stredný stupeň závažnosti hlásené najmenej u 5% pacientov boli vyrážka (11,6%), závrat (8,5%), nauzea (8,0%), bolesti hlavy (5,7%) a únava (5,5%). Najvýraznejšie nežiaduce reakcie súvisiace s efavirenzom sú vyrážka a príznaky zo strany nervového systému. Príznaky zo strany nervového systému sa zvyčajne objavujú krátko po začatí terapie a spravidla ustúpia po prvých 2 – 4 týždňoch. U pacientov liečených efavirenzom sa hlásili závažné kožné reakcie, ako napr. Stevensov-Johnsonov syndróm a erytéma multiforme; psychické nežiaduce

reakcie vrátane ťažkej depresie, suicidálne úmrtie a psychotické správanie, a záchvaty. Podanie efavirentu súčasne s potravou môže zvýšiť expozíciu efavirentu a môže viesť k zvýšeniu frekvencie nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4).

Dlhodobý bezpečnostný profil režimov obsahujúcich efavirent bola hodnotená v kontrolovanej skúške (006), v ktorej pacienti dostávali efavirent + zidovudín + lamivudín (n = 412, medián trvania 180 týždňov), efavirent + indinavir (n = 415, medián trvania 102 týždňov), alebo indinavir + zidovudín + lamivudín (n = 401, medián trvania 76 týždňov). Dlhodobé užívanie efavirentu v tejto štúdií nebolo spojené so žiadnymi novými bezpečnostnými problémami.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie stredne ťažkej až ťažkej závažnosti s prinajmenšom možným vzťahom k liečebnej schéme (na základe prisúdenia vyšetrujúcim) hlásené v klinických štúdiách s efavirentom v odporúčaných dávkach v kombinovanej liečbe (n=1 008) sú vymenované nižšie. Kurzívou sú tiež vymenované nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v súvislosti s antiretrovírusovými liečebnými režimami obsahujúcimi efavirent po uvedení lieku na trh. Frekvencia je definovaná pomocou nasledovných pravidiel: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) alebo veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

<i>Poruchy imunitného systému</i>	
menej časté	precitlivenosť
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
časté	hypertriglyceridémia*
menej časté	hypercholesterolémia*
<i>Psychické poruchy</i>	
časté	abnormálne sny, úzkosť, depresia, insomniá*
menej časté	afektívna labilita, agresivita, stavy zmätenosti, euforická nálada, halucinácie, mánia, paranoja, <i>psychóza</i> †, samovražedné pokusy, samovražedné myšlienky, katatónia*
zriedkavé	<i>bludy</i> †, <i>neuróza</i> †, <i>dokonané suicídium</i> †,*
<i>Poruchy nervového systému</i>	
časté	<i>poruchy cerebelárnej koordinácie a rovnováhy</i> †, poruchy pozornosti (3,6 %), závrat (8,5 %), bolesť hlavy (5,7 %), somnolencia (2,0 %)*
menej časté	agitovanosť, amnézia, ataxia, abnormálna koordinácia, kŕče, poruchy myslenia*, <i>tremor</i> †
<i>Poruchy oka</i>	
menej časté	rozmazané videnie
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
menej časté	<i>tinnitus</i> †, vertigo
<i>Poruchy ciev</i>	
menej časté	<i>nával tepla</i> †
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
časté	bolesť brucha, hnačka, nauzea, vracanie
menej časté	pankreatitída
<i>Poruchy pečene a žľových ciest</i>	
časté	zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST)* zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT)* zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy (GGT)*
menej časté	akútna hepatitída
zriedkavé	<i>hepatálne zlyhanie</i> †,*
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
veľmi časté	vyrážka (11,6 %)*



časté	pruritus
menej časté	erytéma multiforme, Stevensov-Johnsonov syndróm*
zriedkavé	fotoalergická dermatitída†
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	
menej časté	gynekomastia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
časté	únava

\*, †, ‡ Viac informácií pozri v časti *Opis vybraných nežiaducich účinkov*.

### Opis vybraných nežiaducich účinkov

#### *Informácie o sledovaní po uvedení lieku na trh*

- † Tieto nežiaduce reakcie sa objavili počas sledovania po uvedení lieku na trh; frekvencie však boli stanovené použitím údajov zo 16 klinických skúšaní (n=3 969).
- ‡ Tieto nežiaduce reakcie sa objavili počas sledovania po uvedení lieku na trh, ale neboli hlásené ako udalosti súvisiace s liekom u pacientov liečených efavirenzom v 16 klinických skúšaní. Kategória frekvencie „zriedkavé“ bola definovaná podľa pokynov Smernice pre súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC) (rev. 2, sept. 2009) na základe odhadov hornej hranice 95 % intervalu spoľahlivosti pre 0 udalostí vzhľadom na počet osôb liečených efavirenzom v týchto klinických skúšaní (n=3 969).

#### *Vyrážka*

V klinických štúdiách sa vyskytla kožná vyrážka u 26 % pacientov liečených efavirenzom v dávke 600 mg, v porovnaní so 17 % pacientov z kontrolných skupín. U 18 % pacientov liečených efavirenzom sa výskyt kožnej vyrážky dával do súvisu s liečbou. Vyrážka ťažkého stupňa sa vyskytla u menej ako 1 % pacientov liečených efavirenzom a 1,7 % pacientov vysadilo liečbu kvôli vyrážke. Incidencia erythema multiforme alebo Stevensovho-Johnsonovho syndrómu bola približne 0,1 %.

Vyrážky sú spravidla makulopapulárne erupcie mierneho až stredne ťažkého stupňa, ktoré sa objavujú v prvých dvoch týždňoch od začiatku terapie efavirenzom. U väčšiny pacientov vyrážka ustúpi pri pokračujúcej liečbe efavirenzom v priebehu jedného mesiaca. Pacientom, ktorí prerušia terapiu pre vyrážku, možno efavirenz znovu nasadiť. Keď sa efavirenz nasadzuje znovu, odporúča sa použiť vhodné antihistaminiká a/alebo kortikosteroidy.

Skúsenosť s podávaním efavirenu pacientom, ktorí prestali užívať iné antiretrovírusové látky zo skupiny NNRTI, je obmedzená. Hlásené výskytu opakujúcej sa vyrážky po prechode z nevirapínu na terapiu efavirenzom, založené najmä na retrospektívnych údajoch kohorty publikovaných v literatúre, boli v rozmedzí 13 až 18 % porovnateľnom s výskytom pozorovaným u pacientov liečených efavirenzom v klinických štúdiách (pozri časť 4.4).

#### *Psychické príznaky*

U pacientov liečených efavirenzom boli hlásené závažné psychické nežiaduce reakcie. V kontrolovaných skúšaní bola frekvencia špecifických závažných psychických príhod nasledovná:

	Liečebný režim s efavirenzom (n=1 008)	Kontrolný liečebný režim (n=635)
- ťažká depresia	1,6 %	0,6 %
- suicidálne úmysly	0,6 %	0,3 %
- nefatálne suicidálne pokusy	0,4 %	0 %
- agresívne správanie	0,4 %	0,3 %
- paranoidné reakcie	0,4 %	0,3 %
- manické reakcie	0,1 %	0 %

Pacienti s anamnézou psychickej poruchy mali väčšie riziko týchto závažných psychických nežiaducich reakcií s frekvenciami výskytu každého z vyššie uvedených príznakov v rozsahu od 0,3 % pre manické reakcie až po 2,0% pre ťažkú depresiu a suicidálne úmysly. Po uvedení lieku na trh boli hlásené tiež suicidálne úmrtia, halucinácie, psychotické správanie a katatónia.

#### *Príznaky zo strany nervového systému*

V kontrolovaných klinických skúšaní boli často hlásené nežiaduce reakcie, ale nie len tie: závrat, insomnie, somnolencia, poruchy koncentrácie a poruchy snov. Príznaky zo strany nervového systému strednej až ťažkej intenzity sa vyskytli u 19 % pacientov (závažné 2 %) v porovnaní s 9% (závažné 1%) pacientov z kontrolných skupín. V klinických štúdiách prerušilo terapiu kvôli takýmto príznakom 2% pacientov, ktorí sa liečili efavirenzom.

Príznaky zo strany nervového systému sa zvyčajne objavujú počas prvého alebo prvých dvoch dní terapie a spravidla ustúpia po prvých 2 - 4 týždňoch. V štúdiu s neinfikovanými dobrovoľníkmi bol medián objavenia sa reprezentatívneho príznaku zo strany nervového systému 1 hodina po podaní dávky a medián jeho trvania bol 3 hodiny. Príznaky zo strany nervového systému sa môžu vyskytnúť častejšie, ak sa užíva efavirenz s jedlom, možno z dôvodu zvýšenia plazmatických hladín efavirenu (pozri časť 5.2). Zdá sa, že podávanie lieku večer pred spaním zlepšuje znášanlivosť týchto príznakov a možno ho odporúčať počas prvých týždňov terapie a u pacientov, u ktorých tieto príznaky pretrvávajú (pozri časť 4.2). Nebolo preukázané, že by zníženie dávky alebo rozdelenie dennej dávky malo z tohto hľadiska priaznivý účinok.

Analýza dlhodobých údajov ukázala, že pri terapii trvajúcej dlhšie ako 24 týždňov bola incidencia nových príznakov zo strany nervového systému medzi pacientmi liečenými efavirenzom spravidla rovnaká ako u pacientov v kontrolnom ramene.

#### *Hepatálne zlyhanie*

Po uvedení lieku na trh sa vyskytlo niekoľko hlásení hepatálneho zlyhania vrátane prípadov u pacientov bez predošlého ochorenia pečene alebo iných identifikovateľných rizikových faktorov, ktoré boli charakterizované fulminantným priebehom, vyvíjajúcim sa v niektorých prípadoch k transplantácii alebo úmrtiu.

#### *Syndróm imunitnej reaktívácie*

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

#### *Osteonekróza*

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

#### *Odchýlky laboratórnych vyšetrení*

*Pečeňové enzýmy:* Zvýšenie AST a ALT na viac ako päťnásobok hornej hranice normálneho rozmedzia (ULN) sa zaznamenalo u 3% z 1 008 pacientov liečených efavirenzom v dávke 600 mg (5-8% po dlhodobej liečbe v štúdiu 006). Podobné zvýšenia sa pozorovali u pacientov z kontrolných skupín (5% po dlhodobej liečbe). Zvýšenie GGT na viac ako päťnásobok ULN sa pozorovalo u 4% všetkých pacientov, ktorí dostávali 600 mg efavirenu a 1,5-2% pacientov z kontrolných skupín (7% pacientov liečených efavirenzom a 3% kontrolných pacientov po dlhodobej liečbe). Izolované zvýšenia GGT u pacientov, ktorí dostávajú efavirenz môžu byť odrazom enzymatickej indukcie. V dlhodobej štúdiu (006) prerušilo liečbu 1% pacientov v každom liečebnom ramene pre poruchy pečene alebo žlčového systému.

*Amyláza:* V klinickej skúške v podskupine 1 008 pacientov sa pozorovali asymptomatické zvýšenia hladín amylázy v sére nad 1,5 násobok hornej hranice normálnych hodnôt u 10% pacientov liečených efavirenzom a u 6% pacientov liečených kontrolnými režimami. Klinická významnosť asymptomatických zvýšení amylázy v sére nie je známa.

#### *Metabolické parametre*

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

Nežiaduce účinky u detí boli spravidla podobné ako u dospelých pacientov. Vyrážka sa u detí vyskytovala častejšie (59 zo 182 detí (32 %) liečených efavirenzom) a bola častejšie závažnejšieho stupňa ako u dospelých (vyrážka ťažkého stupňa bola hlásená u 6 zo 182 (3,3 %) detí). Pred začatím liečby efavirenzom u detí sa má zvážiť profylaxia antihistaminikami.

#### Iné osobitné skupiny pacientov

##### *Pečeňové enzýmy u ko-infikovaných pacientov s hepatítidou B alebo C*

V súbore dlhodobých údajov zo štúdie 006 bolo 137 pacientov liečených režimami obsahujúcimi efavirenz (medián trvania terapie 68 týždňov) a 84 pacientov liečených kontrolným režimom (medián trvania 56 týždňov) séropozitívnych pri skríningu na hepatítidu B (pozitívny povrchový antigén) a/alebo C (pozitívne protilátky proti hepatitíde C). Medzi ko-infikovanými pacientmi v štúdiu 006 došlo k zvýšeniu AST na viac ako päťnásobok ULN u 13 % pacientov liečených efavirenzom a u 7% kontrol a k zvýšeniu ALT na viac ako päťnásobok ULN u 20 % pacientov liečených efavirenzom a u 7 % kontrol. Spomedzi ko-infikovaných pacientov prerušilo liečbu kvôli poruchám pečene 3% z tých, ktorí boli liečení efavirenzom, a 2% v kontrolnom ramene (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

U niektorých pacientov, ktorí náhodne užili 600 mg liečiva dvakrát denne, boli hlásené zosilnené príznaky zo strany nervového systému. U jedného pacienta sa pozorovali mimovoľné záškľby svalstva.

Liečba predávky efavirenzom má pozostávať zo všeobecnej podpornej liečby, vrátane sledovania vitálnych funkcií a pozorovania pacientovho klinického stavu. Na odstránenie nevstrebaneého efavirenu je možné podať aktívne uhlie. Špecifické antidotum na predávkovanie efavirenzom neexistuje. Keďže efavirenz sa silne viaže na bielkoviny je nepravdepodobné, že by sa dialýzou podarilo odstrániť významnejšie množstvá liečiva z krvi.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy. ATC kód: J05AG03.

## Mechanizmus účinku

Efavirenz je NNRTI HIV-1. Efavirenz je nekompetitívny inhibítor HIV-1 reverznej transkriptázy (RT) a významne neinhibuje HIV-2 RT alebo bunkové DNA polymerázy ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  alebo  $\delta$ ).

## Elektrofyziológia srdca

Vplyv efavirenu na QTc interval sa hodnotil v otvorenej, pozitívne a placebom kontrolovanej skríženej QT štúdií s jednou fixnou sekvenciou s 3 periódami a s 3 liečebnými skupinami u 58 zdravých osôb, rozšírenej o CYP2B6 polymorfizmy. U osôb s genotypom CYP2B6\*6/\*6 po podaní dennej dávky 600 mg počas 14 dní bola priemerná  $C_{max}$  efavirenu 2,25-násobne zvýšená oproti priemernej  $C_{max}$  pozorovanej u osôb s genotypom CYP2B6\*1/\*1. Pozorovala sa pozitívna súvislosť medzi koncentráciou efavirenu a predĺžením QTc intervalu. Na základe súvislosti medzi koncentráciou a QTc je u osôb s genotypom CYP2B6\*6/\*6 po podaní dennej dávky 600 mg počas 14 dní priemerné predĺženie QTc intervalu a jeho horná hranica 90% intervalu spoľahlivosti 8,7 ms a 11,3 ms (pozri časť 4.5).

## Antivírusová aktivita

Voľná koncentrácia efavirenu potrebná na dosiahnutie 90 až 95% inhibície divokého typu alebo zidovudín-rezistentných laboratórných a klinických izolátov *in vitro* sa pohybovala od 0,46 do 6,8 nmol/l v lymfoblastoidných bunkových líniiach, mononukleárných bunkách z periférnej krvi (PBMCs) a kultúrach makrofágov/monocytov.

## Rezistencia

Účinnosť efavirenu v bunkových kultúrach proti variantom vírusu so substitúciami aminokyselín v polohe 48, 108, 179, 181 alebo 236 v RT alebo variantom so substitúciami aminokyselín v proteáze bola podobná ako účinnosť proti divokým typom vírusových kmeňov. Monosubstitúcie, ktoré spôsobili najvyššiu rezistenciu voči efavirenu v bunkovej kultúre, zodpovedali výmene leucínu za izoleucín v polohe 100 (L100I, 17- až 22-násobná rezistencia) a lyzínu za asparagín v polohe 103 (K103N, 18- až 33-násobná rezistencia). Viac ako 100-násobná strata vnímavosti sa pozorovala voči variantom HIV s expresiou K103N popri iných substitúciách aminokyselín v RT.

K103N bola najčastejšie pozorovaná substitúcia v RT v izolátoch vírusu od pacientov, u ktorých došlo k významnému opakovanému zvýšeniu vírusovej záťaže počas klinických štúdií s podávaním efavirenu v kombinácii s indinavirom alebo zidovudínom + lamivudínom. Táto mutácia sa pozorovala u 90% pacientov užívajúcich efavirenz s virologickým zlyhaním. Pozorovali sa tiež substitúcie v RT v polohe 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 alebo 225, aj keď v nižšej frekvencii a často len v kombinácii s K103N. Typ substitúcií aminokyselín v RT súvisiaci s rezistenciou voči efavirenu nemal žiadny vzťah k iným protivírusovým liekom podávaným v kombinácii s efavirenom.

## *Skrížená rezistencia*

Profily skríženej rezistencie efavirenu, nevirapínu a delavirdínu v bunkovej kultúre preukázali, že substitúcia K103N prepožičiava stratu vnímavosti voči všetkým trom NNRTI. Dva z troch vyšetrených klinických izolátov rezistentných voči delavirdínu vykazovali skríženú rezistenciu voči efavirenu a obsahovali substitúciu K103N. Tretí izolát, ktorý obsahoval substitúciu v polohe 236 RT, nevykazoval skríženú rezistenciu voči efavirenu.

Izoláty vírusu získané z PBMCs pacientov zaradených do klinických štúdií efavirenu, ktorí prejavovali známky zlyhania liečby (opakovaná záťaž vírusom), sa použili na hodnotenie vnímavosti voči NNRTI. Trinásť izolátov, ktoré sa predtým hodnotili ako rezistentné voči efavirenu, bolo tiež rezistentných voči nevirapínu a delavirdínu. V piatich z týchto izolátov rezistentných voči NNRTI sa zistila substitúcia K103N alebo zámena valínu za izoleucín v polohe 108 (V108I) v RT. Tri z

testovaných izolátov od pacientov, u ktorých zlyhala liečba efavirenzom, zostali aj naďalej citlivé na efavirenz v bunkovej kultúre a boli tiež citlivé na nevirapín a delavirdín.

Možnosť vzniku skríženej rezistencie medzi efavirenzom a PIs je nízka, pretože ide o rozdielne cieľové enzýmy. Možnosť skríženej rezistencie medzi efavirenzom a NRTI je malá, keďže ide o rozdielne cieľové väzobné miesta a rozdielny mechanizmus účinku.

### Klinická účinnosť

Efavirenz sa nesledoval v kontrolovaných štúdiách u pacientov s pokročilým štádiom ochorenia HIV, teda s počtom buniek CD4 < 50 buniek/mm<sup>3</sup>, ani u pacientov, ktorí dostávali predtým PIs alebo NNRTI. Klinické skúsenosti z kontrolovaných štúdií, v ktorých sa podávali kombinácie vrátane kombinácií s didanozínom alebo zalcitabínom sú limitované.

Dve kontrolované štúdie (006 a ACTG 364) trvajúce približne jeden rok s podávaním efavirenz v kombinácii s NRTI a/alebo PI preukázali zníženie vírusovej záťaže pod hranicu merateľnosti testu a zvýšenie počtu CD4 lymfocytov tak u HIV-infikovaných pacientov, ktorí predtým nedostávali antiretrovírusovú terapiu, ako aj u tých, ktorí v minulosti dostávali NRTI. V štúdiu 020 sa počas 24 týždňov zistila podobná účinnosť u pacientov, ktorí v minulosti dostávali NRTI. V týchto štúdiách sa podával efavirenz v dávke 600 mg raz denne; dávka indinaviru bola 1 000 mg každých 8 hodín, ak sa podával súbežne s efavirenzom, a 800 mg každých 8 hodín, ak sa podával bez efavirenz. Dávka nefinaviru bola 750 mg trikrát denne. V každej z týchto štúdií sa podávali štandardné dávky NRTI každých 12 hodín.

*Štúdia 006*, randomizovaná, otvorená skúška, porovnávala efavirenz + zidovudín + lamivudín alebo efavirenz + indinavir s indinavirom + zidovudínom + lamivudínom u 1 266 pacientov, od ktorých sa vyžadovalo, že pred vstupom do štúdie nedostávali efavirenz, lamivudín, NNRTI a PI. Priemerný východiskový počet CD4 buniek bol 341 buniek/mm<sup>3</sup> a priemerná východisková hladina HIV-RNA bola 60 250 kópií/ml. Výsledky účinnosti pre štúdiu 006 v podskupine 614 pacientov, ktorí boli zaradení počas najmenej 48 týždňov, sú uvedené v Tabuľke 2. V analýze podielu pacientov reagujúcich na liečbu (pacient, ktorý štúdiu neukončil je zaradený k tým, u ktorých liečba zlyhala [NC = F]) sa pacienti, ktorí ukončili štúdiu predčasne z akéhokoľvek dôvodu, a pacienti, u ktorých chýbala niektorá hodnota HIV-RNA z obdobia pred alebo po hodnote, ktorá presiahla hranicu kvantifikácie, berú ako keby mali v čase, kedy sa malo urobiť chýbajúce meranie, HIV-RNA nad 50 alebo nad 400 kópií/ml.

**Tabuľka 2: Výsledky účinnosti pre štúdiu 006**

Liečebný režim <sup>d</sup>	n	Podiel pacientov reagujúcich na liečbu (NC = F <sup>a</sup> )		Priemerná zmena oproti východiskovému počtom CD4 buniek bunky/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>c</sup> )
		Plazmatická HIV-RNA		
		< 400 kópií/ml (95% I.S. <sup>b</sup> ) 48 týždňov	<50 kópií/ml (95% I.S. <sup>b</sup> ) 48 týždňov	
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12,3)

<sup>a</sup> NC = F, nedokončil = zlyhanie.

<sup>b</sup> IS, interval spoľahlivosti.

<sup>c</sup> S.E.M., stredná chyba priemeru.

<sup>d</sup> EFV, efavirenz; ZDV, zidovudín; 3TC, lamivudín; IDV, indinavir.

Dlhodobé výsledky po 168 týždňoch štúdie 006 (160 pacientov ukončilo štúdiu s liečbou EFV + IDV, 196 pacientov s EFV + ZDV + 3TC a 127 pacientov s IDV + ZDV + 3TC) poukazujú na trvalosť odpovede podľa podielu pacientov s HIV RNA < 400 kópií/ml, HIV RNA < 50 kópií/ml a podľa priemernej zmeny počtu CD4 buniek oproti východiskovej hodnote.

Výsledky účinnosti pre štúdie ACTG 364 a 020 sú uvedené v Tabuľke 3. V štúdiu ACTG 364 bolo zaradených 196 pacientov, ktorí boli liečení NRTI, ale nie PI alebo NNRTI. V štúdiu 020 bolo zaradených 327 pacientov, ktorí boli liečení NRTI, ale nie PI alebo NNRTI. Lekári mohli zmeniť svojim pacientom režim NRTI pri vstupe do štúdie. Podiel pacientov reagujúcich na liečbu bol najvyšší u tých, ktorým boli zmenené NRTI.

**Tabuľka 3: Výsledky účinnosti pre štúdie ACTG 364 a 020**

Číslo štúdie/ Liečebné režimy <sup>b</sup>	Podiel pacientov reagujúcich na liečbu (NC = F <sup>a</sup> ) Plazmatická HIV-RNA					Priemerná zmena oproti východiskovým počtom CD4 buniek	
	n	%	(95% I.S. <sup>c</sup> )	%	(95% I.S. <sup>c</sup> )	bunky/mm <sup>3</sup>	(S.E.M. <sup>d</sup> )
Štúdia ACTG 364		< 500 kópií/ml		< 50 kópií/ml			
48 týždňov							
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)
Štúdia 020		< 400 kópií/ml		< 50 kópií/ml			
24 týždňov							
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

<sup>a</sup> NC = F, nedokončil = zlyhanie

<sup>b</sup> EFV, efavirenz; ZDV, zidovudín; 3TC, lamivudín; IDV, indinavir; NRTI, nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy; NFV, nelfinavir.

<sup>c</sup> IS, interval spoľahlivosti pre podiel reagujúcich pacientov.

<sup>d</sup> S.E.M., stredná chyba priemeru.

---, neuskutočnené.

#### *Pediatrická populácia*

Štúdia AI266922 bola nezaslepená štúdia na vyhodnotenie farmakokinetiky, bezpečnosti, znášateľnosti a antivírusovej účinnosti efavirenu v kombinácii s didanosinom a emtricitabinom u pediatrických pacientov, ktorí ešte neužívali alebo už predtým užívali NRTI. Efavirenom bolo liečených tridsaťsedem pacientov vo veku od 3 mesiacov do 6 rokov (priemer 0,7 rokov). Východiskové priemerné plazmatické hodnoty HIV-1 RNA boli 5,88 log<sub>10</sub> kópií/ml, priemerný počet CD4+ buniek bol 1 144 buniek/mm<sup>3</sup> a priemerné percento CD4+ bolo 25 %. Priemerný čas skúšanej liečby bol 132 týždňov; 27 % pacientov prerušilo liečbu pred 48. týždňom. Podľa ITT analýzy údajov bol celkový podiel pacientov s HIV RNA < 400 kópií/ml a < 50 kópií/ml v 48. týždni bol 57 % (21/37) a 46 % (17/37). V porovnaní s východiskovými hodnotami bol priemerný nárast počtu CD4+ buniek v 48. týždni 215 buniek/mm<sup>3</sup> a priemerný percentuálny nárast CD4+ bol 6 % .

Štúdia PACTG 1021 bola nezaslepená štúdia na vyhodnotenie farmakokinetiky, bezpečnosti, znášateľnosti a antivírusovej účinnosti efavirenu v kombinácii s didanosinom a emtricitabinom u pediatrických pacientov, ktorí ešte neužívali antiretrovírusovú liečbu. Efavirenz bol podávaný štyridsiatim trom pacientom vo veku od 3 mesiacov do 21 rokov (priemerný vek 9,6 rokov). Východiskové priemerné plazmatické hodnoty HIV-1 RNA boli 4,8 log<sub>10</sub> kópií/ml, priemerný počet CD4+ buniek bol 367 buniek/mm<sup>3</sup> a priemerná percentuálna hodnota CD4+ bola 18 %. Priemerný čas skúšanej liečby bol 181 týždňov; 16 % pacientov prerušilo liečbu pred 48. týždňom. Podľa ITT analýzy údajov bol celkový podiel pacientov s HIV RNA < 400 kópií/ml a < 50 kópií/ml v 48. týždni

bol 77 % (33/43) a 70 % (30/43). V porovnaní s východiskovými hodnotami bol priemerný nárast počtu CD4+ buniek v 48. týždni 238 buniek/mm<sup>3</sup> a priemerný percentuálny nárast CD4+ bol 13 %.

Štúdia PACTG 382 bola nezaslepená štúdia navrhnutá na hodnotenie farmakokinetiky, bezpečnosti, znášateľnosti a antivírusovej účinnosti efavirenzu v kombinácii s nelfinavirom a NRTI u pediatrických pacientov, ktorí ešte neuzívali antiretrovírusovú liečbu alebo už predtým užívali NRTI. Efavirenz bol podávaný 102 pacientom vo veku od 3 mesiacov do 16 rokov (priemerný vek 5,7 rokov). Osemdesiatšesť percent pacientov už predtým užívalo antiretrovírusovú liečbu. Východiskové priemerné plazmatické hodnoty HIV-1 RNA boli 4,57 log<sub>10</sub> kópií/ml, priemerný počet CD4+ buniek bol 755 buniek/mm<sup>3</sup>, priemerná percentuálna hodnota CD4+ bola 30 %. Priemerný čas skúšanej liečby bol 118 týždňov; 25 % pacientov prerušilo liečbu pred 48. týždňom. Podľa ITT analýzy údajov bol celkový podiel pacientov s HIV RNA < 400 kópií/ml a < 50 kópií/ml v 48. týždni bol 57 % (58/102) a 43% (44/102). V porovnaní s východiskovými hodnotami bol priemerný nárast počtu CD4+ buniek v 48. týždni 128 buniek/mm<sup>3</sup> a priemerný percentuálny nárast CD4+ bol 5 %.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Maximálne koncentrácie efavirenzu v plazme 1,6 - 9,1 μmol/l sa dosiahli do 5 hodín po podaní jednorazovej perorálnej dávky 100 mg až 1 600 mg neinfikovaným dobrovoľníkom. Dávkovo závislý vzostup C<sub>max</sub> a AUC sa pozoroval po dávkach až do 1 600 mg; vzostup nebol celkom proporcionálny, čo poukazuje na znížené vstrebávanie vyšších dávok. Po opakovanom podávaní sa čas dosiahnutia maximálnych koncentrácií v plazme (3 - 5 hodín) nezmenil plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave dosiahli za 6 - 7 dní.

U pacientov infikovaných HIV boli priemerná C<sub>max</sub>, priemerná C<sub>min</sub> a priemerná AUC v rovnovážnom stave lineárne pri 200 mg, 400 mg a 600 mg dennej dávke. U 35 pacientov užívajúcich efavirenz 600 mg denne bola C<sub>max</sub> v rovnovážnom stave 12,9 ± 3,7 μmol/l (29%) [priemerná ± SD (% C.V.)], C<sub>min</sub> v rovnovážnom stave 5,6 ± 3,2 μmol/l (57%) a AUC bola 184 ± 73 μM·h (40%).

### Vplyv potravy

Keď sa neinfikovaným dobrovoľníkom podala jednorazová dávka 600 mg efavirenzu filmom obalené tablety so stravou s vysokým obsahom tuku, bola v porovnaní s podaním nalačno AUC zvýšená o 28 % (90% IS: 22-33%) a C<sub>max</sub> o 79 % (90% IS: 58-102%) (pozri časť 4.4).

### Distribúcia

Efavirenz sa silne viaže (približne z 99,5 - 99,75%) na bielkoviny ľudskej plazmy, najmä albumín. U pacientov infikovaných vírusom HIV-1 (n = 9), ktorí dostávali efavirenz v dávke 200 až 600 mg raz denne počas najmenej jedného mesiaca boli koncentrácie v cerebrospinálnom moku v rozsahu od 0,26 do 1,19% (priemer 0,69%) zodpovedajúcej plazmatickej koncentrácii. Tento pomer je približne 3-násobne vyšší ako frakcia efavirenzu v plazme neviazaná na bielkoviny (voľná).

### Biotransformácia

Štúdie u ľudí a štúdie *in vitro* s mikrozómami ľudskej pečene preukázali, že efavirenz sa zásadne metabolizuje systémom cytochrómu P450 na hydroxylované metabolity, ktoré sa následne glukuronidujú. Tieto metabolity sú v podstate neúčinné na HIV-1. Štúdie *in vitro* ukazujú, že hlavné izoenzýmy zodpovedné za metabolizmus efavirenzu sú CYP3A4 a CYP2B6 a že efavirenz inhibuje izoenzýmy 2C9, 2C19 a 3A4 systému P450. V *in vitro* štúdiách efavirenz neinhiboval CYP2E1 a inhiboval CYP2D6 a CYP1A2, ale len v koncentráciách značne prevyšujúcich tie, ktoré sa dosahujú klinicky.

U pacientov s homozygotným genetickým variantom G516T izoenzýmu CYP2B6 môže byť plazmatická expozícia efavirenzu zvýšená. Klinické dôsledky takejto súvislosti nie sú známe. Nedá sa však vylúčiť možnosť zvýšenej frekvencie a závažnosti nežiaducich účinkov súvisiacich s efavirenzom.

Zistilo sa, že efavirenz indukuje enzýmy CYP3A4 a CYP2B6, čo vedie k indukcii jeho vlastného metabolizmu, čo môže byť u niektorých pacientov klinicky významné. U neinfikovaných dobrovoľníkov, ktorým sa podávali viacnásobné dávky 200-400 mg denne počas 10 dní, dosiahla kumulácia nižšia ako očakávaný stupeň (bola o 22-42 % nižšia) a kratší terminálny polčas v porovnaní s podaním jednorazovej dávky (pozri nižšie). Zistilo sa tiež, že efavirenz indukuje UGT1A1. V prítomnosti efavirenzu sú expozície raltegraviru (substrát UGT1A1) znížené (pozri časť 4.5, tabuľka 1).

Hoci údaje *in vitro* naznačujú, že efavirenz inhibuje CYP2C9 a CYP2C19, vyskytli sa protichodné hlásenia o zvýšených aj znížených expozíciách substrátom týchto enzýmov, ak sa súbežne s efavirenzom podávali *in vivo*. Celkový účinok súbežného podávania nie je jasný.

### Eliminácia

Efavirenz má relatívne dlhý terminálny polčas, minimálne 52 hodín po podaní jednorazových dávok a 40-55 hodín po viacnásobných dávkach. Približne 14-34 % rádioaktívne značeného efavirenzu sa vylúčilo do moču a menej ako 1 % dávky sa vylúčilo do moču ako nezmenený efavirenz.

### Ochorenie pečene

V štúdií s jednou dávkou bol polčas dvojnásobný u jediného pacienta so závažným ochorením pečene (Childovo-Pughovo skóre C), čo poukazuje na možnosť podstatne vyššieho stupňa kumulácie. Štúdia s viacnásobnou dávkou nepreukázala významný účinok na farmakokinetiku efavirenzu u pacientov s miernym ochorením pečene (Childovo-Pughovo skóre A) v porovnaní s kontrolami. Neexistujú dostatočné údaje pre stanovenie, či stredne ťažké alebo ťažké ochorenie pečene (Childovo-Pughovo skóre B alebo C) ovplyvňuje farmakokinetiku efavirenzu.

### Pohlavie, rasa, starší jedinci

Aj keď obmedzené množstvo údajov naznačuje možnosť zvýšenej expozície efavirenzu u žien, ako aj u pacientov z Ázie a Tichomoria, nezdá sa, že by efavirenz znášali horšie. Farmakokinetické štúdie u starších osôb sa neuskutočnili.

### Pediatrická populácia

Farmakokinetické parametre pre efavirenz pri rovnovážnych hladinách u pediatrických pacientov boli predpovedané podľa farmakokinetického modelu populácie a sú zhrnuté v tabuľke 4 podľa hmotnostných rozsahov zodpovedajúcich odporúčaným dávkam.

**Tabuľka 4: Predpovedaná farmakokinetika rovnovážnych hladín efavirenzu (kapsule/sypaný obsah kapsuly) u pediatrických pacientov s infekciou HIV**

Telesná hmotnosť	Dávka	Priemerná hodnota AUC <sub>(0-24)</sub> μM·h	Priemerná hodnota C <sub>max</sub> μg/ml	Priemerná hodnota C <sub>min</sub> μg/ml
3,5-5 kg	100 mg	220,52	5,81	2,43
5-7,5 kg	150 mg	262,62	7,07	2,71
7,5-10 kg	200 mg	284,28	7,75	2,87
10-15 kg	200 mg	238,14	6,54	2,32
15-20 kg	250 mg	233,98	6,47	2,3



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

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Efavirenz nevykazoval v klasických testoch genotoxicity ani mutagénne ani klastogénne vlastnosti.

Efavirenz spôsobil resorpcie plodov u potkanov. Malformácie sa pozorovali u 3 z 20 plodov/novorodených opíc druhu macacus, ktorých rodičia dostávali efavirenz v dávkach, ktorými sa dosahovali koncentrácie efavirenz v plazme podobné koncentráciám dosahovaným u ľudí. U jedného plodu sa vyskytla anencefalia a jednostranná anoftalmia so sekundárnym zväčšením jazyka, u ďalšieho plodu sa pozorovala mikroftalmia a u tretieho rážštep podnebia. U plodov potkanov a králikov, ktorým sa podával efavirenz, sa nepozorovali žiadne malformácie.

U makakov, ktorí dostávali efavirenz počas  $\geq 1$  roka v dávke, ktorá viedla k priemerným hodnotám AUC približne 2-násobne vyšším ako u ľudí po odporúčanej dávke sa pozorovala biliárna hyperplázia. Po skončení podávania biliárna hyperplázia regredovala. U potkanov sa pozorovala biliárna fibróza. U niektorých opíc užívajúcich efavirenz  $\geq 1$  rok v dávkach dosahujúcich plazmatické hodnoty AUC 4- až 13-násobne vyššie ako u ľudí po odporúčanej dávke sa pozorovali prerušované krčovitité záchvaty (pozri časti 4.4 a 4.8).

Štúdie karcinogenicity preukázali zvýšenie incidencie hepatálnych a pulmonálnych nádorov u samíc myší, ale nie u samcov. Mechanizmus tvorby nádorov a potenciálny význam pre ľudí nie je známy.

Štúdie karcinogenicity u samcov myší, u samcov a samíc potkanov boli negatívne. Zatiaľ čo karcinogénny potenciál u ľudí nie je známy, tieto údaje naznačujú, že klinický prínos efavirenz preváži potenciálne karcinogénne riziko pre ľudí.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro

Mikrokryštalická celulóza  
 Hyprolóza  
 Nátriumlaurylsulfát  
 Sodná soľ karboxymetylškrobu (Typ A)  
 Poloxamer 407  
 Magnéziumstearát

#### Filmový obal

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

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Biele nepriehľadné PVC/PVdC-aluminium alebo aluminium- aluminiumové pretlačovacie balenia v škatuli obsahujú 30 alebo 90 filmom obalených tabliet.

30x1 filmom obalených tabliet v bielych nepriehľadných PVC/PVdC-aluminium alebo aluminium- aluminiumových perforovaných jednodávkových pretlačovacích baleniach.

90x1 filmom obalených tabliet v bielych nepriehľadných PVC/PVdC-aluminiumových perforovaných jednodávkových pretlačovacích baleniach.

Multibalenie (zviazané) obsahuje 90 filmom obalených tabliet (3 balenia po 30x1 filmom obalená tableta) v bielych nepriehľadných PVC/PVdC-aluminium alebo aluminium- aluminiumových perforovaných jednodávkových pretlačovacích baleniach.

Multibalenie (škatuľa) obsahuje 90 filmom obalených tabliet (3 balenia po 30x1 filmom obalená tableta) v bielych nepriehľadných PVC/PVdC-aluminium alebo aluminium- aluminiumových perforovaných jednodávkových pretlačovacích baleniach.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/11/742/001-011

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 9. január 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. september 2016

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.)  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10000 Záhreb  
Chorvátsko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky..

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (Risk management plan, RMP)**

Neaplikovateľné.

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa pre pretlačovacie balenie obsahuje <30><30x1><90><90x1> filmom obalených tabliet Efavirenz Teva 600 mg

### 1. NÁZOV LIEKU

Efavirenz Teva 600 mg filmom obalené tablety  
efavirenz

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg efavirenz.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.  
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet  
30 x 1 filmom obalených tabliet  
90 x 1 filmom obalených tabliet  
90 filmom obalených tabliet

### 5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)**

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

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

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

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

EU/1/11/742/007 (30 – pretlačovacie balenie alu/alu)

EU/1/11/742/008 (90 – pretlačovacie balenie alu/alu)

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKOV>**

Č.šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME**

Efavirenz Teva 600 mg filmom obalené tablety

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

Vonkajšie zviazané označenie pre multibalenie obsahuje 90 (3 balenia po 30x1 filmom obalená tableta) – s “blue boxom”

**1. NÁZOV LIEKU**

Efavirenz Teva 600 mg filmom obalené tablety  
efavirenz

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg efavirenz.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu.  
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Multibalenie: 90 (3 balenia po 30x1) filmom obalených tablet

**5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA**

Perorálne použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)**

EU/1/11/742/004 (zviazané multibalenie – pretlačovacie balenie PVC/PVDC/alu)  
EU/1/11/742/009 (zviazané multibalenie – pretlačovacie balenie alu/alu)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKOV>**

Č.šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Efavirenz Teva 600 mg filmom obalené tablety

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľka pre multibalenie obsahuje 90 (3 balenia po 30x1 filmom obalených tablet) – s “blue boxom”

### 1. NÁZOV LIEKU

Efavirenz Teva 600 mg filmom obalené tablety  
efavirenz

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg efavirenz.

### 3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.  
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Multibalenie: 90 (3 balenia po 30x1) filmom obalených tablet

### 5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Perorálne použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)**

EU/1/11/742/005 (škatuľa multibalenie – pretlačovacie balenie PVC/PVDC/alu)  
EU/1/11/742/010 (škatuľa multibalenie – pretlačovacie balenie alu/alu)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKOV>**

Č.šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Efavirenz Teva 600 mg filmom obalené tablety

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**zložka multibalenia obsahuje 90 (3 balenia po 30x1 filmom obalených tabliet) – bez “blue boxu”**

**1. NÁZOV LIEKU**

Efavirenz Teva 600 mg filmom obalené tablety  
efavirenz

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg efavirenz.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu.  
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30x1 filmom obalených tabliet. Zložka multibalenia sa nemôže predávať osobitne.

**5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA**

Perorálne použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)**

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

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKOV>**

Č.šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME**

Efavirenz Teva 600 mg filmom obalené tablety

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**Efavirenz Teva 600 mg filmom obalené tablety: Označenie blistrovej fólie**

**1. NÁZOV LIEKU**

Efavirenz Teva 600 mg filmom obalené tablety  
efavirenz

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**



## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Efavirenz Teva 600 mg filmom obalené tablety

efavirenz

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:**

1. Čo je Efavirenz Teva na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým ako užijete Efavirenz Teva
3. Ako užívať Efavirenz Teva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Efavirenz Teva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Efavirenz Teva a na čo sa používa

Efavirenz Teva, ktorý obsahuje liečivo efavirenz, patrí do skupiny antiretrovírusových liekov nazývaných nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI). Je to antiretrovírusový liek, ktorý pôsobí proti infekcii **vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV-1)** tak, že znižuje množstvo vírusu v krvi. Používa sa u dospelých, dospievajúcich a u detí vo veku 3 rokov a starších.

Váš lekár vám predpísal Efavirenz Teva pretože máte infekciu HIV. Efavirenz Teva užívaný v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi znižuje množstvo vírusu v krvi. Toto posilní váš imunitný systém a zníži riziko rozvoja ochorení spojených s infekciou HIV.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým ako užijete Efavirenz Teva

##### Neužívajte Efavirenz Teva

- **ak ste alergický** na efavirenz alebo ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak potrebujete radu, kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.
- **ak máte závažné ochorenie pečene.**
- **ak máte ochorenie srdca, ako napríklad zmeny v rytme alebo v rýchlosti tlkotu srdca, pomalý tlkot srdca alebo závažné ochorenie srdca.**
- ak ktokoľvek z vašej rodiny (rodičia, starí rodičia, bratia alebo sestry) náhle zomrel v dôsledku problému so srdcom alebo sa narodil s problémami so srdcom.
- ak vám váš lekár povedal, že máte vysoké alebo nízke hladiny elektrolytov ako napríklad draslíka alebo horčíka vo vašej krvi.
- **ak v súčasnosti užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov (pozri tiež „Iné lieky a Efavirenz Teva“):**
  - **astemizol alebo terfenadín** (používané na liečbu alergických príznakov),

- **bepridil** (používaný na liečbu ochorenia srdca),
- **cisaprid** (používaný na liečbu pálenia záhy),
- **námel'ové alkaloidy** (napríklad ergotamín, dihydroergotamín, ergometrín a metylergometrín) (používané na liečbu migrény a histamínovej bolesti hlavy (tzv. cluster headache)),
- **midazolam alebo triazolam** (používané na pomoc pri zaspávaní),
- **pimozid, imipramín, amitriptylín alebo klomipramín** (používaný na liečbu určitých psychických ochorení),
- **elbasvir alebo grazoprevir** (používané na liečbu hepatitídy – zápalu pečene typu C),
- **ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*) (rastlinný prípravok používaný na liečbu depresie a úzkosti).
- **flekainid, metoprolol** (používané na liečbu nepravidelného tlkotu srdca),
- **niektoré antibiotiká** (makrolidy, fluorochinolóny, imidazol),
- **liečivá proti hubám triazolového typu,**
- **niektoré liečivá proti malárii,**
- **metadón** (používaný na liečbu závislosti od opiátov - omamných látok).

**Ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.** Užívanie týchto liekov spolu so Efavirenzom Teva môže viesť k závažným a/alebo život ohrozujúcim vedľajším účinkom, alebo môže zabrániť Efavirenzovi Teva správne účinkovať.

#### **Upozornenia a opatrenia**

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať Efavirenz Teva

- **Efavirenz Teva sa musí užívať spolu s inými liekmi, ktoré pôsobia proti vírusu HIV.** Ak začnete užívať Efavirenz Teva, pretože vaša doterajšia liečba nezabránila rozmnožovaniu vírusu, súbežne musíte začať užívať aj ďalší liek, ktorý ste predtým neužívali.
- Tento liek nedokáže vyliečiť infekciu HIV a môžu sa u vás aj naďalej prejavovať infekcie či iné choroby súvisiace s ochorením HIV.
- Počas užívania Efavirenz Teva musíte zostať pod dohľadom svojho lekára.
- **Povedzte svojmu lekárovi,**
  - **ak ste v minulosti mali psychické ochorenie** vrátane depresie alebo závislosti na drogách alebo alkohole. Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak sa cítite deprimovaný, máte samovražedné myšlienky alebo zvláštne myšlienky (pozri časť 4, *Možné vedľajšie účinky*).
  - **ak ste v minulosti mali krče (záchvaty)** alebo ste liečený antiepileptickou liečbou, ako je karbamazepín, fenobarbital a fenytoín. Ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, váš lekár môže skontrolovať hladinu antiepileptického lieku vo vašej krvi, aby sa ubezpečil, že nie je počas užívania Efavirenz Teva ovplyvnená. váš lekár Vám môže nasadiť iné antiepileptikum.
  - **ak ste v minulosti mali ochorenie pečene vrátane aktívnej chronickej hepatitídy.** Pacienti s chronickou hepatítidou B alebo C, ktorí sú liečení kombinovanou antiretrovírusovou liečbou, majú zvýšené riziko závažných a potenciálne život ohrozujúcich problémov s pečeňou. Váš lekár môže vykonať krvné testy, aby zistil, ako pracuje vaša pečeň. , alebo vám môže zmeniť liek **Ak máte závažné ochorenie pečene, neužívajte Efavirenz Teva** (pozri časť 2, *Neužívajte Efavirenz Teva*).
  - **ak máte poruchu srdca ako napríklad nezvyčajný elektrický impulz nazývaný predĺženie QT intervalu.**
- **Keď začnete užívať Efavirenz Teva, dávajte pozor na:**
  - **príznaky závratu, ťažkosti so spaním, ospalosť, sťaženosť koncentráciu alebo neobvyklé sny.** Tieto vedľajšie účinky sa môžu začať prvý 1 alebo 2 dni liečby a zvyčajne sa vytratia po prvých 2 až 4 týždňoch.

- **akékoľvek príznaky kožnej vyrážky.** Ak zbadáte akékoľvek príznaky závažnej vyrážky s pľuzgiermi alebo horúčkou, prestaňte Efavirenz Teva užívať a ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Ak ste mali vyrážku počas užívania iného NNRTI, môže byť u vás zvýšené riziko, že pri Efavirenze Teva dostanete vyrážku.
- **akékoľvek príznaky zápalu alebo infekcie.** U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou (AIDS) a pridruženou infekciou v anamnéze sa v krátkom čase po začatí liečby proti HIV môžu vyskytnúť známky alebo príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorú máte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom prosím bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.
- **ťažkosti s kosťami.** U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou protívirusovou liečbou, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť, okrem iného, dĺžka kombinovanej protívirusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné potlačenie imunitných reakcií, vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte, prosím, svojho lekára.

## Deti a dospievajúci

Efavirenz Teva 600 mg filmom obalené tablety sa neodporúča u detí vo veku do 3 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg.

## Iné lieky a Efavirenz Teva

**Efavirenz Teva nesmiete užívať spolu s určitými liekmi.** Tieto lieky sú vymenované v kapitole Neužívajte Efavirenz Teva, na začiatku 2. časti. Zahŕňajú niektoré bežné lieky a rastlinný prípravok (ľubovník bodkovaný), ktoré môžu spôsobiť závažné interakcie.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky **povedzte to svojmu lekárovi**, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Efavirenz Teva sa môže ovplyvňovať s inými liekmi vrátane rastlinných prípravkov, ako sú výtťažky z *Ginkgo biloba*. Výsledkom môže byť, že bude ovplyvnené množstvo Efavirenz Teva alebo iných liekov vo vašej krvi. Toto môže zabrániť liekom správne účinkovať alebo to môže zhoršiť ktorékoľvek vedľajšie účinky. V niektorých prípadoch môže byť potrebné, aby Vám lekár upravil vašu dávku alebo skontroloval Vaše krvné hladiny. **Je potrebné povedať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov:**

- **Ďalšie lieky používané na infekciu HIV:**
  - inhibítory proteázy: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir posilnený ritonavírom, sachinavir alebo fosamprenavir/sachinavir. Váš lekár môže zvážiť podanie iného lieku alebo zmenu dávky inhibítorov proteázy.
  - maravirok.
  - kombinovaná tableta obsahujúca efavirenz, emtricitabín a tenofovir sa nemá užívať s liekom Efavirenz Teva, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár, pretože obsahuje efavirenz, liečivo v Efavirenze Teva.

- **Lieky používané na liečbu infekcie vírusom hepatitídy C:** boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glekaprevir/pibrentasvir.
- **Lieky používané na liečbu bakteriálnych infekcií vrátane tuberkulózy a komplexu mycobacterium avium súvisiaceho s AIDS:** klaritromycín, rifabutín, rifampicín. Váš lekár môže zvážiť zmenu vašej dávky alebo podanie iného antibiotika. Okrem toho vám môže lekár predpísať vyššiu dávku Efavirensu Teva.
- **Lieky používané na liečbu hubových infekcií (antimykotiká):**
  - vorikonazol. Efavirenz Teva môže znižovať množstvo vorikonazolu vo vašej krvi a vorikonazol môže zvyšovať množstvo efavirensu vo vašej krvi. Ak užívate tieto dva lieky spolu, dávka vorikonazolu sa musí zvýšiť a dávka efavirensu sa musí znížiť. Najprv sa však musíte poradiť so svojím lekárom.
  - itrakonazol. Efavirenz Teva môže znížiť množstvo itrakonazolu vo vašej krvi.
  - posakonazol. Efavirenz Teva môže znížiť množstvo posakonazolu vo vašej krvi.
- **Lieky používané na liečbu malárie:**
  - Artemeter/lumefantrín: Efavirenz Teva môže znižovať množstvo artemeteru/lumefantrínu vo vašej krvi.
  - Atovakvón/progvaniol: Efavirenz Teva môže znižovať množstvo atovakvónu/progvaniolu vo vašej krvi.
- **Praziquantel** (liečivo používané na liečbu parazitárnych infekcií). Efavirenz Teva môže znižovať množstvo praziquantelu vo vašej krvi.
- **Lieky používané na liečbu kŕčov/záchvatov (antiepileptiká):** karbamazepín, fenytoín, fenobarbital. Efavirenz Teva môže znížiť alebo zvýšiť množstvo antiepileptika vo vašej krvi. Karbamazepín môže spôsobiť, že Efavirenz Teva bude slabšie účinkovať. Váš lekár môže zvážiť podanie odlišného antiepileptika.
- **Lieky používané na zníženie tukov v krvi (taktiež nazývané statíny):** atorvastatín, pravastatín, simvastatín. Efavirenz Teva môže znížiť množstvo statínov vo vašej krvi. Váš lekár skontroluje vaše hladiny cholesterolu a ak je to potrebné, zváži zmenu dávky vášho statínu.
- **Metadón** (liečivo používané na liečbu závislosti od omamných látok): váš lekár môže odporučiť náhradnú liečbu.
- **Metamizol**, liečivo používané na liečbu bolesti a horúčky.
- **Sertralín** (liečivo používané na liečbu depresie): váš lekár môže zmeniť vašu dávku sertralínu.
- **Bupropión** (liečivo používané na liečbu depresie alebo na pomoc pri ukončení fajčenia): váš lekár môže zmeniť vašu dávku bupropiónu.
- **Diltiazem alebo podobné liečivá (nazývané blokátory kalciového kanála, ktoré sa bežne používajú na vysoký krvný tlak alebo pri problémoch so srdcom):** keď začnete užívať Efavirenz Teva, váš lekár môže upraviť vašu dávku blokátora kalciového kanála.
- **Imunosupresíva, ako cyklosporín, sirolimus alebo takrolimus** (liečivá používané na predchádzanie odvrhnutia transplantovaného orgánu): keď začnete alebo prestanete užívať Efavirenz Teva, váš lekár bude starostlivo sledovať vaše plazmatické hladiny imunosupresíva a môže upraviť jeho dávku.
- **Hormonálna antikoncepcia, ako sú antikoepčné tablety, injekčná antikoncepcia (napr. Depo-Provera) alebo antikoncepčný implantát (napr. Implanon):** musíte tiež používať spoľahlivú formu bariérovej antikoncepcie (pozri Tehotenstvo a dojčenie a plodnosť). Efavirenz Teva môže spôsobiť, že hormonálna antikoncepcia bude menej účinná. U žien užívajúcich Efavirenz Teva sa počas použitia antikoncepčného implantátu vyskytli tehotenstvá, hoci nebolo stanovené, či zlyhanie antikoncepcie spôsobila liečba Efavirenzom Teva.
- **Warfarín alebo acenokumarol** (liečivá používané na zníženie zrážanlivosti krvi): váš lekár môže zmeniť vašu dávku warfarínu alebo acenokumarolu.
  - **Výťažky z Ginkgo biloba** (rastlinný prípravok)
  - **Liečivá, ktoré ovplyvňujú srdcový rytmus**
    - **liečivá používané na liečbu problémov so srdcovým rytmom:** ako napríklad flekainid alebo metoprolol.
    - **liečivá používané na liečbu depresie** ako napríklad imipramín, amitriptylín alebo klomipramín.
    - **antibiotiká**, vrátane nasledovných typov: makrolidy, fluorochinolóny alebo imidazol.

## **Efavirenz Teva a jedlo a nápoje**

Užívanie Efavirenz Teva na prázdny žalúdok môže znížiť nežiaduce účinky. Počas užívania lieku Efavirenz Teva nepite grapefruitovú šťavu.

## **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

**Počas liečby** Efavirenzom Teva a **12 týždňov po nej nemajú ženy otehotnieť**. Váš lekár môže vyžadovať, aby vám spravili tehotenský test, aby sa uistil, že pred nasadením liečby Efavirenzom Teva nie ste tehotná.

**Ak by ste mohli počas užívania Efavirenz Teva otehotnieť**, používajte spoľahlivú formu bariérovej antikoncepcie (napríklad prezervatív) s inými metódami antikoncepcie vrátane perorálnej (tablety) alebo inej hormonálnej antikoncepcie (napríklad implantáty, injekcia). Efavirenz môže po ukončení liečby na nejaký čas zostať vo vašej krvi. Preto pokračujte v používaní antikoncepcných metód, ako je uvedené vyššie, počas 12 týždňov po ukončení užívania Efavirenz Teva.

**Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť**. Ak ste tehotná, užívajte Efavirenz Teva len vtedy, ak vy a váš lekár rozhodnete, že je to bezpodmienečne potrebné. Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

U nenarodených zvierat a detí žien liečených počas tehotenstva efavirenzom alebo kombinovaným liekom obsahujúcim efavirenz, emtricitabín a tenofovir sa pozorovali závažné vrodené defekty. Ak ste počas tehotenstva užili Efavirenz Teva alebo kombinovanú tabletu obsahujúcu efavirenz, emtricitabín a tenofovir, váš lekár môže vyžadovať pravidelné krvné testy a iné diagnostické testy na sledovanie vývoja vášho dieťaťa.

Ak užívate Efavirenz Teva **nesmiete dojčiť svoje dieťa**.

Dojčenie **sa neodporúča** u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte** so svojím lekárom.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

**Efavirenz Teva obsahuje efavirenz a môže spôsobiť závrat, poruchu koncentrácie a ospalosť**. Ak sa vás to týka, nevedzte vozidlo a nepoužívajte žiadne náradie alebo stroje.

## **Efavirenz Teva obsahuje laktózu**

Tento liek obsahuje 9,98 mg laktózy (ako monohydrát) v tablete.

Ak viete o vašej neznášanlivosti niektorých druhov cukrov, poraďte sa so svojim lekárom ešte pred začiatkom liečby.

## **Efavirenz Teva obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Efavirenz Teva**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom. O správnej dávke vás poučí lekár.

- Dávka pre dospelých je 600 mg raz denne.

- Dávku Efavirenz Teva môže byť potrebné zvýšiť alebo znížiť, ak užívate aj iné lieky (pozri Iné lieky a Efavirenz Teva).
- Efavirenz Teva je určený na užívanie ústami. Efavirenz Teva sa odporúča užívať na prázdny žalúdok, najlepšie večer pred spaním. To môže zmierniť niektoré vedľajšie účinky (napríklad závrat, ospalosť). Prázdny žalúdok je bežne definovaný ako 1 hodinu pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle.
- Tabletu sa odporúča prehltnúť vcelku, s vodou.
- Efavirenz Teva sa musí užívať každý deň.
- Efavirenz Teva sa nikdy nemá užívať sám na liečbu HIV. Efavirenz Teva sa musí vždy užívať v kombinácii s inými liekmi proti HIV.

### **Použitie u detí a dospelých**

- Efavirenz Teva filmom obalené tablety nie sú vhodné pre deti, ktoré vážia menej ako 40 kg.
- Dávka pre deti s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo viac je 600 mg raz denne.

### **Ak užijete viac Efavirenz Teva ako máte**

Ak užijete príliš veľkú dávku Efavirenz Teva, poraďte sa so svojim lekárom alebo na najbližšej pohotovosti. Vezmite si obal lieku so sebou, aby ste mohli ľahko opísať, čo ste užili.

### **Ak zabudnete užiť Efavirenz Teva**

Snažte sa nezabudnúť užiť liek. **Ak však vynecháte jednu dávku**, užite nasledujúcu dávku čo najskôr, neužite však dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak potrebujete pomoc pri plánovaní najlepšieho rozvrhu užívania lieku, poraďte sa s lekárom alebo lekárnikom.

### **Ak prestanete užívať Efavirenz Teva**

**Keď sa Vám začne mňať zásoba Efavirenz Teva**, obstarajte si u svojho lekára alebo lekárnika ďalší. Je to veľmi dôležité, pretože ak prestanete užívať liek čo i len na krátku dobu, množstvo vírusu sa môže začať zvyšovať. Potom sa môže stať, že sa infekcia bude ťažšie liečiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Pri liečbe infekcií HIV sa nedá vždy povedať, či sú niektoré nežiaduce účinky spôsobené Efavirenzom Teva alebo inými liekmi, ktoré užívate v tom istom čase, alebo samotným ochorením HIV.

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Najvýznamnejšie nežiaduce účinky hlásené pri efavirenze v kombinácii s inými liekmi pôsobiacimi proti HIV sú kožná vyrážka a príznaky zo strany nervového systému.

Ak sa u vás vyvinie vyrážka, poraďte sa so svojim lekárom, pretože niektoré druhy vyrážok môžu byť závažné. Vo väčšine prípadov však vyrážka zmizne bez akejkoľvek zmeny v liečbe Efavirenzom Teva. Pri liečbe efavirenzom sa vyrážka vyskytla častejšie u detí než u dospelých.

Príznaky zo strany nervového systému majú tendenciu vyskytovať sa pri prvom nasadení liečby, ale v priebehu niekoľkých týždňov užívania spravidla ustupujú. V jednej štúdii sa často vyskytovali príznaky zo strany nervového systému počas prvých 1-3 hodín po užití dávky. Ak sa u vás takéto príznaky vyskytnú, lekár vám môže odporučiť užívať Efavirenz Teva večer pred spaním a na prázdny žalúdok. Niektorí pacienti majú závažnejšie príznaky, ktoré môžu ovplyvniť náladu alebo schopnosť jasne uvažovať. Niektorí pacienti skutočne spáchali samovraždu. Tieto ťažkosti sa častejšie vyskytujú u tých, ktorí majú v chorobopise duševné ochorenie. Ak sa u vás počas užívania Efavirenz Teva vyskytnú tieto príznaky alebo akékoľvek iné vedľajšie účinky, okamžite o tom informujte svojho lekára.

**Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov:**

**Veľmi časté (postihujú viac ako 1 pacienta z 10)**

- kožná vyrážka.

**Časté (postihujú 1 až 10 pacientov zo 100)**

- neobvyklé sny, sťažená koncentrácia, závrat, bolesť hlavy, ťažkosti so spaním, ospalosť, problémy s koordináciou (zosúladením pohybov) alebo rovnováhou,
- žalúdočná bolesť, hnačka, nevoľnosť (napínanie na zvracanie), vracanie,
- svrbenie,
- únava,
- pocit úzkosti, pocit depresie.

*Vyšetrenia môžu ukázať:*

- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi,
- zvýšené hladiny triglyceridov (mastné kyseliny) v krvi.

**Menej časté (postihujú 1 až 10 pacientov z 1 000)**

- nervozita, zábudlivosť, zmätenosť, kŕče (záchvaty), nezvyčajné myšlienky,
- rozmazané videnie,
- pocit točenia alebo nakláňania (vertigo),
- bolesť brucha (žalúdka) spôsobená zápalom podžalúdkovej žľazy,
- alergická reakcia (precitlivosť), ktorá môže spôsobiť ťažké kožné reakcie (multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm),
- žltá koža alebo oči, svrbenie alebo bolesť brucha (žalúdka) spôsobené zápalom pečene,
- zväčšenie prs u mužov,
- zlostné správanie, ovplyvnená nálada, zrakové a sluchové vnímanie vecí, ktoré neexistujú (halucinácie), mánia (psychický stav charakterizovaný epizódami hyperaktivity, radostnej nálady alebo podráždenosti), paranoja, samovražedné myšlienky, katatónia (stav, pri ktorom pacient istý čas nie je schopný hýbať sa a rozprávať).
- pískanie, zvonenie alebo iný pretrvávajúci zvuk v ušiach,
- trasenie (chvenie sa),
- nával tepla.

*Vyšetrenia môžu ukázať:*

- zvýšenú hladinu cholesterolu v krvi.

**Zriedkavé (postihujú 1 až 10 pacientov z 10 000)**

- svrbivá vyrážka spôsobená reakciou na slnečné svetlo
- Pri efavirenze sa vyskytlo zlyhanie pečene, v niektorých prípadoch vedúce k úmrtiu alebo transplantácii pečene. Väčšina prípadov sa vyskytla u pacientov, ktorí už mali ochorenie pečene, avšak niekoľko hlásení sa vyskytlo u pacientov bez existujúceho ochorenia pečene.
- Nevysvetliteľné pocity tiesne nesúvisiace s halucináciami, ale môže byť ťažké jasne alebo rozumne uvažovať.



- samovražda

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Efavirenz Teva**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Efavirenz Teva obsahuje**

- Každá filmom obalená tableta Efavirenz Teva obsahuje 600 mg liečiva efavirenz.
- Ďalšie zložky v jadre sú mikrokryštalická celulóza, hyprolóza, natriumlaurylsulfát, sodná soľ karboxymetylškrobu (Typ A), poloxamer 407, magnéziumstearát. Filmový obal obsahuje hypromelózu, monohydrát laktózy, oxid titaničitý, makrogol/PEG 3350, triacetin, žltý oxid železitý.

### **Ako vyzerá Efavirenz Teva a obsah balenia**

- Filmom obalená tableta: Žltá filmom obalená tableta tvaru kapsuly s označením "Teva" na jednej strane a "7541" na druhej strane.
- Efavirenz Teva je dostupný v baleniach po 30, 90 filmom obalených tabliet alebo 30 x 1 / 90 x 1 filmom obalených tabliet ( v perforovaných jednodávkových pretlačovacích baleniach) alebo multibalenie zviazané alebo škatuľu obsahujúcu 90 filmom obalených tabliet (3 balenia po 30 x 1 filmom obalená tableta). Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

### **Výrobca**

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.), Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Záhreb, Chorvátsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v**

### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.