ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SUSTIVA, 50 mg, kapsułki, twarde
SUSTIVA, 100 mg, kapsułki, twarde
SUSTIVA, 200 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

SUSTIVA, 50 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg efawirenzu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda kapsułka twarda zawiera 28,5 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

SUSTIVA, 100 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg efawirenzu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda kapsułka twarda zawiera 57,0 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

SUSTIVA, 200 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg efawirenzu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda kapsułka twarda zawiera 114 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

SUSTIVA, 50 mg, kapsułki, twarde
Ciemnożółto-biała, z nadrukiem "SUSTIVA" na części ciemnozółtej i "50 mg" na części białej.

SUSTIVA, 100 mg, kapsułki, twarde
Biała, z nadrukiem "SUSTIVA" na jednej części i "100 mg" na drugiej części.

SUSTIVA, 200 mg, kapsułki, twarde
Ciemnożółta, z nadrukiem "SUSTIVA" na jednej części i "200 mg" na drugiej części.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy SUSTIVA jest wskazany w leczeniu skojarzonym dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 3 miesięcy i o masie ciała co najmniej 3,5 kg, zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności-1 (HIV-1).

Produkt leczniczy SUSTIVA nie został dostatecznie zbadany u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV, tj. u pacjentów z liczbą komórek CD4 <50/mm^3 lub po niepowodzeniu schematów leczenia zawierających inhibitor proteazy (PI – protease inhibitor). Chociaż występowanie oporności krzyżowej pomiędzy efawirenzem a inhibitorami proteazy nie zostało udowodnione, nie istnieją

obecnie wystarczające dane dotyczące skuteczności terapii skojarzonej z zastosowaniem PI, gdy schematy leczenia zawierające produkt leczniczy SUSTIVA okażą się nieskuteczne.

Informacje kliniczne i farmakodynamiczne patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz mający doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV.

Dawkowanie

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

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

Dorośli

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

Dostosowywanie dawki

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

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

Dzieci i młodzież (w wieku od 3 miesięcy do 17 lat)

W Tabeli 1 przedstawiono zalecaną dawkę efawirenzu w skojarzeniu z PI i (lub) NRTIs u pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 17 lat. Efawirenz w postaci nienaruszonych kapsułek twardych wolno podawać wyłącznie dzieciom, które potrafią połknąć twardą kapsułkę.

Tabela 1: Dawki pediatryczne podawane raz na dobę*

Masa ciała kg	**Efawirenz dawka (mg)**	**Liczba kapsułek lub tabletek oraz podawana dawka**
3,5 do <5	100	jedna kapsułka 100 mg
5 do <7,5	150	jedna kapsułka 100 mg + jedna kapsułka 50 mg
7,5 do <15	200	jedna kapsułka 200 mg
15 do <20	250	jedna kapsułka 200 mg + jedna kapsułka 50 mg
20 do <25	300	trzy kapsułki 100 mg
25,0 do <32,5	350	trzy kapsułki 100 mg + jedna kapsułka 50 mg
32,5 do <40	400	dwie kapsułki 200 mg
≥40	600	jedna tabletka 600 mg LUB trzy kapsułki 200 mg

Więcej informacji o dostępności biologicznej zawartości kapsułki po zmieszaniu z pokarmem (patrz punkt 5.2.).

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności efawirenzu u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy lub o masie ciała mniejszej niż 3,5 kg. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

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

Pacjenci, którzy nie mogą/nie są w stanie połykać

Wysypanie zawartości kapsułki: w przypadku pacjentów w wieku co najmniej 3-miesięcy i ważących co najmniej 3,5 kg, którzy nie są w stanie połknąć kapsułki, jej zawartość można podać z małą ilością pokarmu, z zastosowaniem sposobu podania poprzez wysypanie zawartości kapsułki (instrukcje znajdują się w punkcie 6.6). Nie należy spożywać pokarmu przez 2 godziny po podaniu efawirenzu.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

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

Jednoczesne stosowanie z produktami roślinnymi zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum),* gdyż istnieje ryzyko zmniejszenia stężenia efawirenzu w osoczu i osłabienia jego działania leczniczego (patrz punkt 4.5).

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

Pacjenci, którzy przyjmują produkty lecznicze wydłużające odstęp QTc (leki o działaniu proarytmicznym).
Do takich leków należą:
- leki przeciwarytmiczne klasy IA i III,
- leki neuroleptyczne, przeciwdepresyjne,
- niektóre antybiotyki, w tym należące do następujących klas: antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imidazolowe i triazolowe leki przeciwgrzybicze,
- niektóre leki przeciwhistaminowe niewywierające działania uspokajającego (terfenadyna, astemizol),
- cysapryd,
- flekainid,
- niektóre leki przeciwmalaryczne,
- metadon.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

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

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

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

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

Wysypka

W badaniach klinicznych nad efawirenzem opisywano występowanie łagodnej lub średnio nasilonej wysypki, która zwykle ustępowała podczas kontynuowanej terapii. Zastosowanie odpowiednich leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów może poprawić tolerancję produktu leczniczego i przyspieszyć ustępowanie wysypki. U mniej niż 1% pacjentów leczonych efawirenzem opisano ciężką wysypkę, połączoną z tworzeniem się pęcherzyków, wilgotnym złuszczaniem naskórka lub powstawaniem owrzodzeń. Częstość rumienia wielopostaciowego lub zespołu Stevensa–Johnsona wynosiła około 0,1%. Efawirenz trzeba odstawić, jeśli u pacjenta wystąpi ciężka wysypka połączona z tworzeniem się pęcherzyków, złuszczaniem naskórka, zajęciem błon śluzowych lub gorączką. Jeśli przerywa się stosowanie efawirenzu, należy zwrócić uwagę na odstawienie innych leków przeciwretrowirusowych, aby zapobiec rozwojowi wirusów opornych na leki (patrz punkt 4.8).

Doświadczenie dotyczące stosowania efawirenzu u pacjentów, którzy przerwali stosowanie innych leków przeciwretrowirusowych z klasy NNRTI, jest ograniczone (patrz punkt 4.8). Nie zaleca się stosowania efawirenzu u pacjentów, u których podczas przyjmowania innych leków z klasy NNRTI stwierdzono groźne dla życia reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona).

Objawy psychiczne

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

Objawy ze strony układu nerwowego

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

Napady drgawkowe

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

Zdarzenia ze strony wątroby

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

wątrobowych u pacjentów, u których niestwierdzono wcześniej zaburzeń czynności wątroby, ani innych czynników ryzyka.

Wydłużenie skorygowanego odstępu QT (QTc)

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

Należy rozważyć zastosowanie alternatywnego do efawirenzu produktu leczniczego w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego o potwierdzonym potencjale wywoływania częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* lub stosowania u pacjentów o podwyższonym ryzyku występowania częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*.

Wpływ pokarmu

Podawanie efawirenzu z pokarmem może zwiększać stężenie efawirenzu w osoczu (patrz punkt 5.2) i prowadzić do zwiększenia częstości działań niepożądanych (patrz punkt 4.8). Zaleca się przyjmowanie efawirenzu na pusty żołądek, przed snem.

Zespół reaktywacji immunologiczne

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

Masa ciała i parametry metaboliczne

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

Martwica kości

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

Szczególne populacje pacjentów:

Choroba wątroby

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

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

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

Niewydolność nerek

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

Pacjenci w wieku podeszłym

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

Dzieci i młodzież

Nie określono działania efawirenzu u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy lub o masie ciała poniżej 3,5 kg. Z tego względu, nie należy stosować efawirenzu u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy.

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

Laktoza

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Przeciwwskazania do jednoczesnego stosowania

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

Elbaswir/grazoprewir

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

Ziele dziurawca (Hypericum perforatum)

Jednoczesne podawanie efawirenzu i ziela dziurawca lub produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie ziela dziurawca może wiązać się ze zmniejszeniem stężenia efawirenzu w osoczu z powodu indukcji enzymów metabolizujących lek

i (lub) transportu białek przez składniki ziela dziurawca. Jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca, należy odstawić produkt, sprawdzić poziom wiremii i, w miarę możliwości, stężenie efawirenzu. Po odstawieniu ziela dziurawca stężenie efawirenzu może się zwiększyć i może być wymagane dostosowanie dawki efawirenzu. Indukujący wpływ ziela dziurawca może utrzymywać się przez co najmniej 2 tygodnie po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.3).

Inne interakcje

W tabeli 2 poniżej wymieniono interakcje zachodzące między efawirenzem a inhibitorami proteazy, lekami przeciwretrowirusowymi innymi niż inhibitory proteazy oraz innymi, nie przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia jako „↔”, raz co 8 lub 12 godzin jako „co 8 h” lub „co 12 h”). Jeśli było to możliwe, w nawiasach podano 90% lub 95% przedziały ufności. Badania przeprowadzono z udziałem zdrowych osób, chyba że wskazano inaczej.

Tabela 2: Interakcje pomiędzy efawirenzem i innymi produktami leczniczymi u dorosłych

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	**Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem**
LEKI PRZECIWZAKAŹNE		
Leki przeciwwirusowe stosowane w zakażeniu HIV		
Inhibitory proteazy (PI)		
Atazanawir/rytonawir/Efawirenz (400 mg raz na dobę/100 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę, wszystkie podawane z pokarmem)	Atazanawir (po południu): AUC: ↔* (↓ 9 do ↑ 10) C_{max}: ↑ 17%* (↑ 8 do ↑ 27) C_{min}: ↓ 42%* (↓ 31 do ↓ 51)	Nie jest zalecane jednoczesne podawanie efawirenzu z atazanawirem/rytonawirem. Jeżeli wymagane jest jednoczesne podawanie atazanawiru z NNRTI, można rozważyć zwiększenie dawki zarówno atazanawiru, jak i rytonawiru do odpowiednio 400 mg i 200 mg, w skojarzeniu z efawirenzem z zachowaniem ścisłej obserwacji klinicznej.
Atazanawir/rytonawir/Efawirenz (400 mg raz na dobę/200 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę, wszystkie podawane z pokarmem)	Atazanawir (po południu): AUC: ↔*/** (↓ 10 do ↑ 26) C_{max}: ↔*/** (↓ 5 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 12%*/** (↓ 16 do ↑ 49) (indukcja CYP3A4). * Kiedy porównujemy z atazanawirem 300 mg /rytonawirem 100 mg podawanym raz na dobę wieczorem bez efawirenzu. Obniżenie C_{min} dla atazanawiru może negatywnie wpływać na skuteczność atazanawiru. ** oparte na wcześniejszym porównaniu	

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	**Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem**
Darunawir/rytonawir/Efawirenz (300 mg dwa razy na dobę*/100 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę) *mniej niż dawki zalecane; podobne wyniki są oczekiwane dla dawek zalecanych.	Darunawir: AUC : ↓ 13% C_{min} : ↓ 31% C_{max}: ↓ 15% (indukcja CYP3A4) Efawirenz: AUC : ↑ 21% C_{min}: ↑ 17% C_{max}: ↑ 15% (inhibicja CYP3A4)	Efawirenz w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem w dawkach 800/100 mg raz na dobę może powodować zmniejszenie C_{min} darunawiru do wartości suboptymalnych. Jeśli efawirenz ma być stosowany w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem, należy stosować schemat dawkowania: darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę. Połączenie to należy stosować ostrożnie. Patrz także poniżej punkt dotyczący rytonawiru.
Fozamprenawir/rytonawir/Efawirenz (700 mg dwa razy na dobę/100 mg dwa razy na dobę/ 600 mg raz na dobę)	Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych produktów leczniczych. Patrz też poniżej punkt dotyczący rytonawiru.
Fozamprenawir/Nelfinawir/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych produktów leczniczych.
Fozamprenawir/Sakwinawir/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Niezalecane, ze względu na spodziewane znaczne zmniejszenie stężenia obydwu inhibitorów proteazy (PIs).

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	**Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem**
Indynawir/Efawirenz (800 mg co 8 h/200 mg raz na dobę)	Indynawir: AUC : ↓ 31% (↓ 8 do ↓ 47) C_{min} : ↓ 40% Podobne zmniejszenie stężenia indynawiru obserwowano, gdy stosowano indynawir 1000 mg co 8 h z efawirenzem 600 mg raz na dobę. (indukcja CYP3A4) Efawirenz: Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	Chociaż nie ustalono dotychczas znaczenia klinicznego zmniejszenia stężenia indynawiru, to obserwowaną interakcję farmakokinetyczną należy brać pod uwagę przy wyborze schematu leczenia z zastosowaniem efawirenzu w skojarzeniu z indynawirem.
Indynawir/rytonawir/Efawirenz (800 mg dwa razy na dobę/100 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę)	Indynawir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 do ↓ 32)[b] C_{max}: ↓ 17% (↓ 6 do ↓ 26)[b] C_{min}: ↓ 50% (↓ 40 do ↓ 59)[b] Efawirenz: Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych. Średnia geometryczna C_{min} indynawiru (0,33 mg/l) podawanego z rytonawirem i efawirenzem była wyższa, niż średnia wcześniejsza C_{min} (0,15 mg/l) indynawiru podawanego w monoterapii, w dawce 800 mg co 8 godzin. Farmakokinetyka indynawiru i efawirenzu u pacjentów zakażonych wirusem HIV- 1 (n=6), była porównywalna do farmakokinetyki niezakażonych ochotników.	Podczas stosowania z indynawirem lub indynawirem/rytonawirem nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenzu. Patrz też poniżej punkt dotyczący rytonawiru.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	**Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem**
Lopinawir/rytonawir kapsułki miękkie lub roztwór doustny/Efawirenz Lopinawir/rytonawir tabletki/Efawirenz (400/100 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę) (500/125 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę)	Znaczące zmniejszenie stężenia lopinawiru. Stężenie lopinawiru: ↓ 30-40% Stężenie lopinawiru: podobne do lopinawiru/rytonawiru 400/100 mg stosowanego dwa razy na dobę bez efawirenzu	W przypadku stosowania z efawirenzem należy rozważyć zwiększenie dawek lopinawiru i rytonawiru w postaci kapsułek miękkich lub roztworu doustnego o 33% (4 kapsułki/około 6,5 ml dwa razy na dobę zamiast 3 kapsułek/5 ml dwa razy na dobę). Należy zachować ostrożność, ponieważ taka zmiana dawki może być niewystarczająca u niektórych pacjentów. Dawka tabletek lopinawiru/rytonawiru powinna być zwiększona do 500/125 mg dwa razy na dobę, kiedy podawane są jednocześnie z efawirenzem 600 mg raz na dobę. Patrz też poniżej punkt dotyczący rytonawiru.
Nelfinawir/Efawirenz (750 mg co 8 h/600 mg raz na dobę)	Nelfinawir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 do ↑ 34) C_{max}: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 33) Takie skojarzenie jest na ogół dobrze tolerowane.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	**Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem**
Rytonawir/Efawirenz (500 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę)	Rytonawir: Rano AUC: ↑ 18% (↑ 6 do ↑ 33) Wieczorem AUC: ↔ Rano C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 do ↑ 38) Wieczorem C_{max}: ↔ Rano C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 do ↑ 86) [b] Wieczorem C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 do ↑ 50) [b] Efawirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 do ↑ 46) [b] (hamowanie oksydacyjnych szlaków metabolicznych, w których pośredniczy CYP) Podczas podawania efawirenzu z rytonawirem w dawce 500 mg lub 600 mg dwa razy na dobę stwierdzono złą tolerancję tego skojarzenia leków (występowały na przykład zawroty głowy, nudności, parestezje oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych). Brak wystarczających danych dotyczących tolerancji efawirenzu podawanego z małą dawką rytonawiru (100 mg raz lub dwa razy na dobę).	Podczas podawania efewirenzu z małą dawką rytonawiru należy rozważyć możliwość zwiększenia częstości zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem efawirenzu z powodu możliwej interakcji farmakodynamicznej.
Sakwinawir/rytonawir/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Brak dostępnych danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawki. Patrz też powyżej punkt dotyczący rytonawiru. Nie zaleca się stosowania efawirenzu razem z sakwinawirem jako jedynym inhibitorem proteazy.
Antagoniści CCR5		
Marawirok/Efawirenz (100 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę)	Marawirok: AUC_{12}: ↓ 45% (↓ 38 do ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 do ↓ 62) Nie mierzono stężeń efawirenzu, wpływ nie jest spodziewany.	Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktu leczniczego zawierającego marawirok.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	**Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem**
Inhibitor transferu łańcucha integrazy		
Raltegrawir/Efawirenz (400 mg pojedyncza dawka/ -)	Raltegrawir: AUC: ↓ 36% C_{12}: ↓ 21% C_{max}: ↓ 36% (indukcja UGT1A1)	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki raltegrawiru.
Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)		
NRTIs/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących swoistych interakcji między efawirenzem a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy innymi niż lamiwudyna, zydowudyna oraz dizoproksyl tenofowiru. Nie należy spodziewać się istotnych klinicznie interakcji, ponieważ metabolizm nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy przebiega innym szlakiem niż efawirenzu i nie jest prawdopodobne, aby występowało konkurowanie o te same enzymy metabolizujące leki lub o szlaki eliminacji.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.
NNRTIs/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Ponieważ nie wykazano korzyści pod względem skuteczności i bezpieczeństwa ze stosowania dwóch leków z grupy NNRTIs, jednoczesne stosowanie efawirenzu i innego leku z grupy NNRTI nie jest zalecane.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	**Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem**
Leki przeciwwirusowe stosowane w wirusowym zapaleniu wątroby typu C		
Boceprewir/Efawirenz (800 mg 3 razy na dobę/ 600 mg raz na dobę	Boceprewir: AUC: ↔ 19%* C_{max}: ↔ 8% C_{min}: ↓ 44% Efawirenz: AUC: ↔ 20% C_{max}: ↔ 11% (indukcja CYP3A – wpływ na boceprewir) *0-8 godzin Brak wpływu (↔) oznacza średni procentowy spadek o <20% lub średni procentowy wzrost o <25%)	Minimalne stężenia boceprewiru w osoczu zmniejszyły się, kiedy podawano go z efawirenzem. Skutek kliniczny tej obserwowanej redukcji minimalnych stężeń boceprewiru nie został jeszcze bezpośrednio oceniony.
Telaprewir/Efawirenz (1125 mg co 8 godzin/ 600 mg raz na dobę)	Telaprewir (w odniesieniu do dawki 750 mg co 8 godzin): AUC: ↓ 18% (↓ 8 do ↓ 27) C_{max}: ↓ 14% (↓ 3 do ↓ 24) C_{min}: ↓ 25% (↓ 14 do ↓ 34) Efawirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 do ↓ 26) C_{max}: ↓ 24% (↓ 15 do ↓ 32) C_{min}: ↓ 10% (↑ 1 do ↓ 19) (indukcja CYP3A przez efawirenz)	W razie jednoczesnego podawania efawirenzu z telaprewirem, telaprewir należy stosować w dawce 1125 mg co 8 godzin.
Symeprewir/Efawirenz (150 mg raz na dobę /600 mg raz na dobę)	Symeprewir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 do ↓ 74) C_{max}: ↓ 51% (↓ 46 do ↓ 56) C_{min}: ↓ 91% (↓ 88 do ↓ 92) Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Brak działania (↔) jest równoznaczny ze spadkiem średniego szacunkowego wskaźnika o ≤20% lub wzrostem średniego szacunkowego wskaźnika o ≤25% (Indukcja enzymu CYP3A4)	Jednoczesne podawanie symeprewiru z efawirenzem spowodowało znaczące obniżenie stężenia symeprewiru w osoczu wywołane indukcją CYP3A przez efawirenz. Może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego symeprewiru. Jednoczesne podawanie symeprewiru z efawirenzem nie jest zalecane.

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

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem
Glekaprewir/pibrentaswir	↓glekaprewir ↓pibrentaswir	Jednoczesne podawanie glekaprewiru/pibrentaswiru z efawirenzem może powodować znaczne zmniejszenie stężenia glekaprewiru i pibrentaswiru w osoczu, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego. Nie zaleca się jednoczesnego podawania glekaprewiru/pibrentaswiru z efawirenzem. Więcej informacji na temat glekaprewiru/pibrentaswiru podano w informacjach dotyczących przepisywania leków.
Antybiotyki		
Azytromycyna/Efawirenz (600 mg dawka pojedyncza/400 mg raz na dobę)	Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.
Klarytromycyna/Efawirenz (500 mg co 12 h/400 mg raz na dobę)	Klarytromycyna: AUC: ↓ 39% (↓ 30 do ↓ 46) $C_{max:}$ ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 35) 14-hydroksymetabolit klarytromycyny: AUC: ↑ 34% (↑ 18 do ↑ 53) C_{max}: ↑ 49% (↑ 32 do ↑ 69) Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 3 do ↑ 19) (indukcja CYP3A4) U 46% niezakażonych ochotników przyjmujących efawirenz i klarytromycynę wystąpiła wysypka.	Kliniczne znaczenie tych zmian stężeń klarytromycyny w osoczu nie jest znane. Można rozważyć zastosowanie innego antybiotyku niż klarytromycyna (np. azytromycyny). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenzu.
Inne antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna)/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Brak dostępnych danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawki.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem
Leki przeciwprątkowe		
Ryfabutyna/Efawirenz (300 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Ryfabutyna: AUC: ↓ 38% (↓ 28 do ↓ 47) C_{max}: ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) C_{min}: ↓ 45% (↓ 31 do ↓ 56) Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12% (↓ 24 do ↑ 1) (indukcja CYP3A4)	Dawkę dobową ryfabutyny należy zwiększyć o 50% w przypadku jednoczesnego stosowania efawirenzu. Jeżeli ryfabutyna podawana jest 2 lub 3 razy w tygodniu, należy rozważyć podwojenie jej dawki w skojarzeniu z efawirenzem. Efekt kliniczny takiego dostosowania dawki nie został dostatecznie oceniony. Dostosowując dawkę, należy uwzględnić indywidualną tolerancję oraz odpowiedź wirusologiczną (patrz punkt 5.2).
Ryfampicyna/Efawirenz (600 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Efawirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 36) C_{max}: ↓ 20% (↓ 11 do ↓ 28) C_{min}: ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) (indukcja CYP3A4 i CYP2B6)	W przypadku przyjmowania z ryfampicyną przez pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej, zwiększenie dawki dobowej efawirenzu do 800 mg może okazać się równoważne zastosowaniu dawki dobowej 600 mg przyjmowanej bez ryfampicyny. Działanie kliniczne tego dostosowania dawki nie zostało odpowiednio ocenione. Dostosowując dawkę należy uwzględnić indywidualną tolerancję oraz odpowiedź wirusologiczną (patrz punkt 5.2). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki ryfampicyny, w tym dawki 600 mg.
Leki przeciwgrzybicze		
Itrakonazol/Efawirenz (200 mg co 12 h/600 mg raz na dobę)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 do ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 do ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 do ↓ 58) (zmniejszenie stężenia itrakonazolu: indukcja CYP3A4) Hydroksyitrakonazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 do ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 do ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 do ↓ 60) Efawirenz: Brak istotnych klinicznie zmian farmakokinetycznych.	Ponieważ nie mogą być ustalone zalecenia dotyczące dawki itrakonazolu, należy rozważyć alternatywne leczenie przeciwgrzybicze.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	**Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem**
Pozakonazol/Efawirenz - /400 mg raz na dobę	Pozakonazol: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 45% (indukcja UDP-G)	Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i efawirenzu, chyba, że korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko.
Worykonazol/Efawirenz (200 mg dwa razy na dobę/400 mg raz na dobę) Worykonazol/Efawirenz (400 mg dwa razy na dobę/300 mg raz na dobę)	Worykonazol: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61% Efawirenz: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38% Worykonazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 do ↑ 13) * C_{max}: ↑ 23% (↓ 1 do ↑ 53) * Efawirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 do ↑ 29) ** C_{max}: ↔** * w porównaniu do samego 200 mg dwa razy na dobę. ** w porównaniu do samego 600 mg raz na dobę. (kompetycyjne hamowanie oksydacyjnych szlaków metabolicznych)	Podczas jednoczesnego stosowania efawirenzu z worykonazolem, dawka podtrzymująca worykonazolu musi być zwiększona do 400 mg dwa razy na dobę, a dawka efawirenzu musi być zmniejszona o 50%, tj. do 300 mg raz na dobę. Po zaprzestaniu leczenia worykonazolem, należy powrócić do początkowej dawki efawirenzu.
Flukonazol/Efawirenz (200 mg raz na dobę/400 mg raz na dobę)	Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.
Ketokonazol i inne imidazolowe leki przeciwgrzybicze	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Brak dostępnych danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawki.
LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter/lumefantryna/efawirenz (20/120 mg, 6 dawek po 4 tabletki każda, przez 3 dni/600 mg raz na dobę)	Artemeter: AUC: ↓ 51% C_{max}: ↓ 21% Dihydroartemisynina: AUC: ↓ 46% C_{max}: ↓ 38% Lumefantryna: AUC: ↓ 21% C_{max}: ↔ Efawirenz: AUC: ↓ 17% C_{max}: ↔ (indukcja CYP3A4)	Podczas jednoczesnego stosowania efawirenzu z tabletkami zawierającymi artemeter/lumefantrynę zaleca się ostrożność, ponieważ zmniejszenie stężenia artemeteru, dihydroartemisyniny lub lumefantryny może spowodować osłabienie skuteczności działania przeciwmalarycznego.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	**Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem**
Atowakwon i chlorowodorek proguanilu/Efawirenz (250/100 mg dawka pojedyncza/600 mg raz na dobę)	Atowakwon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 do ↓ 84) C_{max}: ↓ 44% (↓ 20 do ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 do ↓ 65) C_{max}: ↔	Należy unikać jednoczesnego stosowania atowakwonu/proguanilu z efawirenzem.
Leki przeciwrobacze		
Prazykwantel/Efawirenz (dawka pojedyncza)	Prazykwantel: AUC: ↓ 77%	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania prazykwantelu z efawirenzem ze względu na istotne zmniejszenie stężenia prazykwantelu w osoczu z ryzykiem niepowodzenia leczenia z powodu zwiększonego przez efawirenz metabolizmu wątrobowego. Jeśli stosowanie skojarzenia jest konieczne, należy rozważyć zwiększenie dawki prazykwantelu.
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE		
Glinu wodorotlenek-magnezu wodorotlenek-symetikon zobojętniający kwas/Efawirenz (30 ml dawka pojedyncza/400 mg dawka pojedyncza) Famotydyna/Efawirenz (40 mg dawka pojedyncza/400 mg dawka pojedyncza)	Ani leki zobojętniające zawierające glinu lub magnezu wodorotlenek, ani famotydyna nie wpływały na wchłanianie efawirenzu.	Jednoczesne podawanie efawirenzu z lekami zmieniającymi pH w żołądku prawdopodobnie nie wpływa na wchłanianie efawirenzu.
LEKI PRZECIWLĘKOWE		
Lorazepam/Efawirenz (2 mg dawka pojedyncza/600 mg raz na dobę)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 do ↑ 14) C_{max}: ↑ 16% (↑ 2 do ↑ 32) Te zmiany nie są uważane za istotne klinicznie.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna/Efawirenz Acenokumarol/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Efawirenz może zwiększać lub zmiejszać stężenia w osoczu i działanie warfaryny i acenokumarolu.	Może być konieczne dostosowanie dawki warfaryny i acenokumarolu.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	**Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem**
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina/Efawirenz (400 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Karbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20 do ↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (↓ 15 do ↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (↓ 24 do ↓ 44) Efawirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 do ↓ 40) C_{max}: ↓ 21% (↓ 15 do ↓ 26) C_{min}: ↓ 47% (↓ 41 do ↓ 53) (zmniejszenie stężeń karbamazepiny: indukcja CYP3A4; obniżenie stężeń efawirenzu: indukcja CYP3A4 i CYP2B6) Wartości AUC, C_{max} i C_{min} epoksydu, aktywnego metabolitu karbamazepiny, pozostawały niezmienione. Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania większych dawek efawirenzu lub karbamazepiny.	Nie ma zaleceń dotyczących dawki. Należy rozważyć alternatywną metodę leczenia przeciwdrgawkowego. Należy okresowo kontrolować stężenia karbamazepiny w osoczu.
Fenytoina, fenobarbital i inne leki przeciwdrgawkowe, będące substratami izoenzymów CYP450	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Możliwe jest zmniejszenie lub zwiększenie w osoczu stężeń fenytoiny, fenobarbitalu i innych leków przeciwdrgawkowych, będących substratami izoenzymów CYP450 podczas jednoczesnego podania z efawirenzem.	W przypadku jednoczesnego stosowania efawirenzu z lekami przeciwdrgawkowymi będącymi substratami izoenzymów CYP450, należy przeprowadzać okresową kontrolę stężeń leków przeciwdrgawkowych.
Kwas walproinowy/Efawirenz (250 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę)	Brak istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę efawirenzu. Ograniczone dane wskazują, że brak jest istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę kwasu walproinowego.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenzu. Pacjentów należy monitorować pod kątem kontroli napadów drgawkowych.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem
Wigabatryna/Efawirenz Gabapentyna/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie należy oczekiwać istotnych klinicznie interakcji, gdyż wigabatryna i gabapentyna są eliminowane z moczem wyłącznie w postaci niezmienionej. Jest mało prawdopodobne, aby konkurowały o te same enzymy metaboliczne i szlaki eliminacji, co efawirenz.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)		
Sertralina/Efawirenz (50 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Sertralina: AUC: ↓ 39% (↓ 27 do ↓ 50) C_{max}: ↓ 29% (↓ 15 do ↓ 40) C_{min}: ↓ 46% (↓ 31 do ↓ 58) Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 6 do ↑ 16) C_{min}: ↔ (indukcja CYP3A4)	Zwiększenie dawki sertraliny powinno być ustalane w oparciu o efekty kliniczne. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenzu.
Paroksetyna/Efawirenz (20 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.
Fluoksetyna/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Fluoksetyna ma podobny szlak metaboliczny jak paroksetyna, tzn. wykazuje silny efekt hamujący CYP2D6, można więc oczekiwać, że interakcje z fluoksetyną nie wystąpią.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.
Inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy		
Bupropion/Efawirenz [150 mg dawka pojedyncza (o przedłużonym uwalnianiu)/600 mg raz na dobę]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 do ↓ 62) C_{max}: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 47) Hydroksybupropion: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 50% (↑ 20 do ↑ 80) (indukcja CYP2B6)	Zwiększenie dawki bupropionu należy ustalać w zależności od odpowiedzi klinicznej, lecz nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenzu.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem
LEKI PRZECIWHISTAMINOWE		
Cetyryzyna/Efawirenz (10 mg pojedyncza dawka/600 mg raz na dobę)	Cetyryzyna: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 18 do ↓ 30) Te zmiany nie są uważane za istotne klinicznie. Efawirenz: Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.
LEKI SERCOWO-NACZYNIOWE		
Antagoniści kanału wapniowego		
Diltiazem/Efawirenz (240 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 do ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 do ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 do ↓ 75) Dezacetylodiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 do ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 do ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 do ↓ 75) N-monodemetylodiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 do ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) Efawirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 do ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 26) (CYP3A4 indukcja) Podwyższenie parametrów farmakokinetycznych efawirenzu nie zostało uznane za istotne klinicznie.	Należy dostosować dawkę diltiazemu w zależności od odpowiedzi klinicznej (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla diltiazemu). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenzu.
Werapamil, felodypina, nifedypina i nikardypina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W przypadku jednoczesnego stosowania efawirenzu z antagonistą kanału wapniowego, będącego substratem enzymu CYP3A4, możliwe jest zmniejszenie stężenia antagonisty kanału wapniowego w osoczu.	Należy dostosować dawkę w zależności od odpowiedzi klinicznej (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla blokera kanału wapniowego).

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem
LEKI OBNIŻAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW		
Inhibitory reduktazy HMG-CoA		
Atorwastatyna/Efawirenz (10 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Atorwastatyna: AUC: ↓ 43% (↓ 34 do ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 do ↓ 26) 2-hydroksy atorwastatyna: AUC: ↓ 35% (↓ 13 do ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 do ↓ 23) 4-hydroksy atorwastatyna: AUC: ↓ 4% (↓ 0 do ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 do ↓ 51) Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA: AUC: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 do ↓ 26)	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być wymagana zmiana dawki atorwastatyny (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla atorwastatyny). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenzu.
Prawastatyna/Efawirenz (40 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Prawastatyna: AUC: ↓ 40% (↓ 26 do ↓ 57) C_{max}: ↓ 18% (↓ 59 do ↑ 12)	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być wymagana zmiana dawki prawastatyny (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla prawastatyny). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenzu.
Symwastatyna/Efawirenz (40 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Symwastatyna: AUC: ↓ 69% (↓ 62 do ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 do ↓ 79) Symwastatyna w postaci kwasu: AUC: ↓ 58% (↓ 39 do ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 do ↓ 58) Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA: AUC: ↓ 60% (↓ 52 do ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 do ↓ 78) (CYP3A4 indukcja) Jednoczesne stosowanie efawirenzu z atorwastatyną, prawastatyną lub symwastatyną nie wpływało na wartości AUC lub C_{max} efawirenzu.	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być wymagana zmiana dawki symwastatyny (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla symwastatyny). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenzu.
Rozuwastatyna/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Rozuwastatyna jest w dużej mierze wydalana w postaci niezmienionej z kałem, dlatego nie są spodziewane interakcje z efawirenzem.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych produktów leczniczych.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	**Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem**
HORMONALNE PRODUKTY ANTYKONCEPCYJNE		
Doustne: Etynyloestradiol+Norgestymat/ Efawirenz 0,035 mg+0,25 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę	Etynyloestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8 % (↑ 14 do ↓ 25) Norelgestromin (czynny metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 do ↓ 67) C_{max}: ↓ 46 % (↓ 39 do ↓ 52) C_{min}: ↓ 82 % (↓ 79 do ↓ 85) Lewonorgestrel (czynny metabolit); AUC: ↓ 83 % (↓ 79 do ↓ 87) C_{max}: ↓ 80 % (↓ 77 do ↓ 83) C_{min}: ↓ 86 % (↓ 80 do ↓ 90) (indukcja metabolizmu) Efawirenz: brak istotnych klinicznie interakcji. Znaczenie kliniczne tych działań nie jest znane.	Oprócz hormonalnych produktów antykoncepcyjnych należy stosować inne skuteczne mechaniczne metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6)
Wstrzyknięcie: Depo-medroksyprogesteronu octan (ang. DMPA)/Efawirenz (150 mg i.m. dawka pojedyncza DMPA)	W 3-miesięcznym badaniu interakcji leku nie stwierdzono istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych MPA między pacjentami otrzymującymi zawierającą efawirenz terapię przeciwretrowirusową i pacjentami nieotrzymującymi terapii przeciwretrowirusowej. Podobne wyniki uzyskali inni badacze, chociaż w drugim badaniu stężenie MPA w osoczu było bardziej zmienne. W obydwu badaniach stężenie progesteronu w osoczu u osób otrzymujących efawirenz i DMPA pozostawało niskie, co odpowiadało zahamowaniu owulacji.	Z powodu ograniczonej ilości dostępnych informacji, oprócz hormonalnych produktów antykoncepcyjnych muszą być zastosowane dodatkowo skuteczne metody antykoncepcji mechanicznej (patrz punkt 4.6).

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	**Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem**
Implant: Etonogestrel/Efawirenz	Można spodziewać się zmniejszonego stężenia etonogestrelu (indukcja CYP3A4). Po wprowadzeniu do obrotu sporadycznie zgłaszano przypadki braku działania antykoncepcyjnego etonogestrelu u pacjentek przyjmujących efawirenz.	Oprócz hormonalnych produktów antykoncepcyjnych muszą być zastosowane dodatkowo skuteczne metody antykoncepcji mechanicznej (patrz punkt 4.6).
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Leki immunosupresyjne metabolizowane przez CYP3A4 (np. cyklosporyna, takrolimus, syrolimus)/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Można spodziewać się zmniejszonego stężenia leków immunosupresyjnych (indukcja CYP3A4). Nie oczekuje się wpływu tych leków immunosupresyjnych na stężenie efawirenzu.	Może być wymagane dostosowanie dawki leku immunosupresyjnego. Przy rozpoczynaniu lub kończeniu leczenia efawirenzem zalecane jest ścisłe monitorowanie stężeń leku immunosupresyjnego przez co najmniej 2 tygodnie (do uzyskania stabilnych stężeń).
NIEOPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE		
Metamizol/Efawirenz	Jednoczesne podawanie efawirenzu z metamizolem, który jest induktorem enzymów metabolizujących, w tym CYP2B6 i CYP3A4, może powodować zmniejszenie stężenia efawirenzu w osoczu z potencjalnym zmniejszeniem skuteczności klinicznej.	Dlatego zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania metamizolu i efawirenzu; należy odpowiednio monitorować odpowiedź kliniczną i (lub) stężenie leku.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem
OPIOIDY		
Metadon/Efawirenz (na stałym poziomie, 35-100 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 do ↓ 66) C_{max}: ↓ 45% (↓ 25 do ↓ 59) (indukcja CYP3A4) W badaniu obejmującym pacjentów przyjmujących dożylnie narkotyki, zakażonych wirusem HIV, jednoczesne podawanie efawirenzu z metadonem powodowało zmniejszenie stężenia metadonu w osoczu oraz objawy odstawienia opioidów. W celu złagodzenia objawów odstawiennych zwiększono dawkę metadonu średnio o 22%.	Należy unikać jednoczesnego stosowania z efawirenzem ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QTc (patrz punkt 4.3).
Buprenorfina/nalokson/Efawirenz	Buprenorfina: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfina: AUC: ↓ 71% Efawirenz: Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	Pomimo zmniejszenia stężenia buprenorfiny, pacjenci nie wykazywali objawów odstawienia. Przy jednoczesnym podawaniu dostosowanie dawki buprenorfiny lub efawirenzu może nie być konieczne.

[a] 90% przedziały ufności, chyba że wskazano inaczej.
[b] 95% przedziały ufności.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Metody zapobiegania ciąży stosowane przez mężczyzn i kobiety

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

Ciąża

Efawirenz nie powinien być stosowany w czasie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki wymaga takiego leczenia. Przed rozpoczęciem stosowania efawirenzu u kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy (patrz punkt 5.3).

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

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

Wady rozwojowe stwierdzono u płodów samic małp, którym podawano efawirenz (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Efawirenz badano u ponad 9 000 pacjentów. W kontrolowanych badaniach klinicznych w podgrupie 1 008 dorosłych pacjentów, którzy otrzymywali efawirenz w dawce 600 mg na dobę w skojarzeniu z PIs i (lub) NRTIs, najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi, związanymi z przyjmowaniem leku, o co najmniej średnim nasileniu, występującymi u co najmniej 5 % pacjentów, były: wysypka (11,6 %), zawroty głowy (8,5 %), nudności (8,0 %), ból głowy (5,7 %) i zmęczenie (5,5 %). Działaniami niepożądanymi o największym znaczeniu, związanymi ze stosowaniem

efawirenzu są wysypka oraz objawy ze strony układu nerwowego. Objawy ze strony układu nerwowego zwykle występują wkrótce po rozpoczęciu leczenia i ustępują na ogół po pierwszych 2 - 4 tygodniach. U pacjentów leczonych efawirenzem zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy; działań niepożądanych w postaci zaburzeń psychicznych, w tym ciężkiej depresji, zgonu samobójczego oraz zachowań podobnych do psychozy; a także napadów drgawkowych. Podawanie efiwarenzu z pokarmem może zwiększać stężenie efawirenzu i może prowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

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

Wykaz działań niepożądanych w formie tabeli

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

Zaburzenia układu immunologicznego	
niezbyt często	nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
często	hipertriglicerydemia*
niezbyt często	hipercholesterolemia*
Zaburzenia psychiczne	
często	niezwykłe sny, lęk, depresja, bezsenność*
niezbyt często	chwiejność emocjonalna, agresja, splątanie, euforia, omamy, mania, paranoja, *psychoza*‡, próba samobójcza, myśli samobójcze, katatonia*
rzadko	*urojenia*‡‡, *nerwica*‡‡, *dokonane samobójstwo*‡‡*
Zaburzenia układu nerwowego	
często	*móżdżkowe zaburzenia koordynacji i równowagi*‡, zaburzenia uwagi (3,6%), zawroty głowy (8,5%), ból głowy (5,7%), senność (2,0%)*
niezbyt często	pobudzenie, niepamięć, ataksja, zaburzenia koordynacji ruchów, drgawki, zaburzenia myślenia, *drżenie*‡
Zaburzenia oka	
niezbyt często	niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
niezbyt często	*szum w uszach*‡, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia naczyniowe	
niezbyt często	*uderzenia gorąca z zaczerwienieniem*‡
Zaburzenia żołądka i jelit	
często	ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty
niezbyt często	zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
często	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)*,zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)*,zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP)*
niezbyt często	ostre zapalenie wątroby
rzadko	*niewydolność wątroby*[‡‡]*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
bardzo często	wysypka (11,6%)*
często	świąd
niezbyt często	rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona*
rzadko	*fotoalergiczne zapalenie skóry*[‡]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
niezbyt często	ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
często	zmęczenie

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Informacje pochodzące obserwacji po wprowadzeniu do obrotu

[‡]Te działania niepożądane stwierdzono podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu; jednak częstości występowania ustalono na podstawie danych z 16 badań klinicznych (n=3969).

[‡‡] Te działania niepożądane stwierdzono podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu, ale nie zostały zgłoszone jako zdarzenia związane z przyjmowaniem leku występujące u pacjentów leczonych efawirenzem w 16 badaniach klinicznych. Kategorię częstości „rzadko” zdefiniowano według wytycznych (wyd. 2, z września 2009 r.) dla Charakterystyki Produktu Leczniczego w oparciu o szacunkową górną granicę 95% przedziału ufności dla liczby zdarzeń wynoszącej 0, biorąc pod uwagę liczbę leczonych efawirenzem uczestników tych badań klinicznych (n=3969).

Wysypka

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

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

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

Objawy zaburzeń psychicznych

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

	Grupa z efawirenzem (n=1 008)	Grupa kontrolna (n=635)
- ciężka depresja	1,6%	0,6%
- myśli samobójcze	0,6%	0,3%
- nieskuteczne próby samobójcze	0,4%	0%
- agresywne zachowanie	0,4%	0,3%
- reakcje paranoidalne	0,4%	0,3%
- reakcje maniakalne	0,1%	0%

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

Objawy ze strony układu nerwowego

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

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

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

Niewydolność wątroby

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

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART) może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące dotąd objawów lub utajone patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie

wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości

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

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

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

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

Parametry metaboliczne

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

Dzieci i młodzież

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

Inne szczególne populacje pacjentów

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Elektrofizjologia serca

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

Działanie przeciwwirusowe

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

Oporność na lek

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

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

Oporność krzyżowa

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

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

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

Skuteczność kliniczna

Efawirenz nie był badany w badaniach kontrolowanych u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV, tj. z liczbą CD4 <50 komórek/mm^3 ani u pacjentów leczonych wcześniej lekami z grupy PI lub NNRTI. Doświadczenie kliniczne w badaniach kontrolowanych, dotyczących leczenia złożonego z zastosowaniem dydanozyny lub zalcytabiny, jest ograniczone.

W dwóch kontrolowanych badaniach klinicznych (006 i ACTG364), trwających około roku, stosowano efawirenz w skojarzeniu z lekami z klasy NNRTIs i (lub) z PIs. Wykazano zmniejszenie liczby wirusów we krwi (viral load) poniżej granicy oceny ilościowej oraz zwiększenie liczby limfocytów CD4 u pacjentów zakażonych HIV, którzy dotychczas nie otrzymywali leków przeciwretrowirusowych oraz u tych pacjentów, którzy przyjmowali poprzednio nukleozydowe

inhibitory odwrotnej transkryptazy. Badanie 020 wykazało podobną aktywność u pacjentów leczonych uprzednio nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy przez ponad 24 tygodnie. W badaniach tych podawano efawirenz w dawce 600 mg raz na dobę; jeśli indynawir stosowano w skojarzeniu z efawirenzem, jego dawka wynosiła 1 000 mg co 8 godzin, jeśli był stosowany bez efawirenzu, podawano go w dawce 800 mg co 8 godzin. Dawka nelfinawiru wynosiła 750 mg trzy razy na dobę. W każdym z tych badań stosowano standardowe dawki nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy co 12 godzin.

Badanie kliniczne 006, z randomizacją, na zasadzie próby otwartej, porównywało leczenie skojarzone efawirenz + zydowudyna + lamiwudyna u 1226 pacjentów, którzy wymagali leczenia kombinacją efawirenz-, lamiwudyna- lub inhibitorami proteazy oraz pacjentów, którzy podczas wejścia do badania nie byli leczeni kombinacją efawirenz-, lamiwudyna-, NNRTI- lub inhibitorami proteazy. Średnia początkowa liczba komórek CD4 wynosiła 341 komórek/mm^3, a średni poziom początkowej wartości HIV-RNA wynosił 60250 kopii/ml. Dane dotyczące skuteczności w badaniu 006 u wybranej grupy 614 pacjentów, którzy zostali włączeni do badania przynajmniej na okres 48 tygodni, zawarte zostały w Tabeli 3. W analizie częstości odpowiedzi na terapię (według schematu „pacjenci, którzy nie ukończyli badania = niepowodzenie" [NC = F]) założono, że u pacjentów, którzy - niezależnie od powodu - zakończyli badanie wcześniej lub u których pominięto oznaczenie HIV RNA, a poprzednie bądź następne oznaczenie było powyżej limitu detekcji, stężenie HIV RNA wynosiło w pominiętym oznaczeniu ponad 50 lub ponad 400 kopii HIV RNA/ml.

Tabela 3: Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu 006

		Odsetek pacjentów,którzy odpowiedzieli na leczenie (NC = F[a]) Poziom HIV-RNA w osoczu		Średnia zmiana liczby komórek CD4
		<400 kopii/ml (95% I.C.[b])	<50 kopii/ml (95% I.C.[b])	komórki/mm^3 (S.E.M.[c])
Schemat leczenia[d]	n	48 tygodni	48 tygodni	48 tygodni
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12,3)

[a] NC = F, nieukończone = niepowodzenie
[b] C.I., przedział ufności.
[c] S.E.M., błąd standardowy średniej
[d] EFV, efawirenz; ZDV, zydowudyna; 3TC, lamiwudyna; IDV, indynawir

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

Wyniki dotyczace skuteczności terapii pochodzące z badania ACTG 364 oraz badania 020 zawarte są w Tabeli 4. Do badania ACTG 364 włączono 196 pacjentów, którzy leczeni byli nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI) i nie otrzymywali ani inhibitorów proteazy (PIs), ani nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI). Do badania 020 włączono 327 pacjentów, którzy byli leczeni NRTI i nie otrzymywali ani PIs, ani NNRTI. Odpowiedź na leczenie była najwyższa u pacjentów, u których zmieniono leki nukleozydowe.

Tabela 4: Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniach 006, ACTG 364 oraz 020

		Odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (NC = F[a]) poziom HIV-RNA w osoczu				Średnia zmiana liczby komórek CD4 w stosunku do wartości początkowej	
Numer badania/ zastosowany schemat leczenia[b]	n	%	(95% C.I.[c])	%	(95% C.I.)	komórek/mm^3	(S.E.M.[d])
badanie ACTG364 48 tygodni		<500 kopii/ml		<50 kopii/ml			
EFV + NFV + NRTI	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NF + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
badanie 020 24 tygodnie		<400 kopii/ml		<40 kopii/ml			
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

[a] NC = F, nieukończone = niepowodzenie.
[b] EFV, efawirenz; ZDV, zydowudyna; 3TC, lamiwudyna; IDV, indynawir; NRTI, nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy; NFV, nelfinawir.
[c] C.I., przedział ufności odsetka odpowiedzi pacjentów.
[d] S.E.M., błąd standardowy średniej
--- nie wykonano.

Dzieci i młodzież

Badanie AI266922 było badaniem prowadzonym metodą otwartej próby, oceniającym farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję oraz działanie przeciwwirusowe produktu leczniczego SUSTIVA w skojarzeniu z dydanozyną i emtrycytabiną u dzieci i młodzieży, którzy nie otrzymywali wcześniej leków przeciwretrowirusowych oraz tych, którzy otrzymywali wcześniej takie leki. Trzydziestu siedmiu pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 6 lat (mediana 0,7 roku) było leczonych produktem leczniczym SUSTIVA. W punkcie początkowym badania mediana poziomu HIV-1 RNA w osoczu wynosiła 5,88 $\log_{10}$ kopii/ml, mediana liczby komórek CD4+ wynosiła 1144 komórek/mm^3, a mediana odsetka CD4+ wynosiła 25%. Mediana czasu przyjmowania badanego leku wynosiła 132 tygodnie; 27% pacjentów przerwało leczenie przed tygodniem 48. Po zastosowaniu analizy wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*intetion-to-treat*, ITT), całkowity odsetek pacjentów z HIV RNA <400 kopii/ml oraz <50 kopii/ml w tygodniu 48. wyniósł odpowiednio 57% (21/37) i 46% (17/37). Mediana wzrostu liczby CD4+ od wartości początkowej do stwierdzonej po 48 tygodniach wyniosła 215 komórek/mm^3, a mediana wzrostu odsetka CD4+ wyniosła 6%.

Badanie PACTG 1021 było badaniem prowadzonym metodą otwartej próby, oceniającym farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję oraz działanie przeciwwirusowe produktu leczniczego SUSTIVA w skojarzeniu z dydanozyną i emtrycytabiną u dzieci i młodzieży, którzy nie otrzymywali wcześniej leków przeciwretrowirusowych. Czterdziestu trzech pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 21 lat (mediana 9,6 roku) otrzymywało produkt leczniczy SUSTIVA. W punkcie początkowym badania mediana poziomu HIV-1 RNA w osoczu wynosiła 4,8 $\log_{10}$ kopii/ml, mediana liczby komórek CD4+ wynosiła 367 komórek/mm^3, a mediana odsetka CD4+ wynosiła 18%. Mediana czasu przyjmowania badanego leku wynosiła 181 tygodni; 16% pacjentów przerwało leczenie przed tygodniem 48. Po zastosowaniu analizy ITT, całkowity odsetek pacjentów z HIV RNA <400 kopii/ml oraz <50 kopii/ml w tygodniu 48. wyniósł odpowiednio 77% (33/43) i 70% (30/43). Mediana wzrostu liczby CD4+od wartości początkowej do uzyskanej po 48 tygodniach leczenia wyniosła 238 komórek/mm^3, a mediana wzrostu odsetka CD4+ wyniosła 13%.

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

SUSTIVA w skojarzeniu z nelfinawirem i nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NRTI) u dzieci i młodzieży, którzy nie otrzymywali wcześniej leków przeciwretrowirusowych oraz którzy otrzymywali wcześniej NRTI. Stu dwóch pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 16 lat (mediana 5,7 roku) było leczonych produktem leczniczym SUSTIVA. Osiemdziesiąt siedem procent pacjentów otrzymywało wcześniej lek przeciwretrowirusowy. W punkcie początkowym badania mediana poziomu HIV-1 RNA w osoczu wynosiła 4,57 $\log_{10}$ kopii/ml, mediana liczby komórek CD4+ wynosiła 755 komórek/mm^3, a mediana odsetka CD4+ wynosiła 30%. Mediana czasu przyjmowania badanego leku wynosiła 118 tygodni; 25% pacjentów przerwało leczenie przed tygodniem 48. Po zastosowaniu analizy ITT, całkowity odsetek pacjentów z HIV RNA <400 kopii/ml oraz <50 kopii/ml w tygodniu 48. wyniósł odpowiednio 57% (58/102) i 43% (44/102). Mediana wzrostu liczby CD4+ od wartości początkowej do stwierdzonej po 48 tygodniach leczenia wyniosła 128 komórek/mm^3, a mediana wzrostu odsetka CD4+ wyniosła 5%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

Wpływ pokarmu

Biodostępność pojedynczej dawki 600 mg efawirenzu w kapsułkach twardych u niezakażonych ochotników, jeśli dawka podana była z posiłkiem bogatotłuszczowym lub normalnym, była zwiększona odpowiednio o 22% lub 17% w porównaniu z biodostępnością pojedynczej dawki 600 mg efawirenzu podanej na czczo (patrz punkt 4.4).

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

Dostępność biologiczna zawartości twardej kapsułki zmieszanej z pokarmem

U zdrowych dorosłych, AUC efawirenzu podczas podawania zawartości 3 kapsułek po 200 mg zmieszanych z 2 łyżeczkami określonych pokarmów (sos jabłkowy, galaretka winogronowa, jogurt lub odżywka dla niemowląt) spełnia kryteria równoważności biologicznej dla AUC postaci nienaruszonej kapsułki na czczo.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

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

Wykazano, że efawirenz pobudza enzymy CYP3A4 oraz CYP2B6, co powoduje indukcję jego własnego metabolizmu, który może być istotny klinicznie u niektórych pacjentów. U niezakażonych ochotników po wielokrotnym podaniu dawek 200-400 mg na dobę przez 10 dni stwierdzono mniejszy niż się spodziewano stopień kumulacji leku (mniejszy o 22-42%) oraz krótszy końcowy okres półtrwania, w porównaniu do uzyskanego po podaniu pojedynczej dawki (patrz poniżej). Wykazano, że efawirenz pobudza również enzym UGT1A1. Narażenie na raltegrawir (substrat UGT1A1) jest zmniejszone w obecności efawirenzu (patrz punkt 4.5, Tabela 2).
Chociaż dane z badań *in vitro* sugerują, że efawirenz hamuje CYP2C9 oraz CYP2C19, uzyskano sprzeczne doniesienia zarówno o zwiększeniu jak i zmniejszeniu ekspozycji na substraty tych enzymów, gdy stosowano je *in vivo* jednocześnie z efawirenzem. Nie wiadomo, jaki jest wypadkowy efekt jednoczesnego stosowania z efawirenzem związków będących substratami tych enzymów.

Eliminacja

Efawirenz wykazuje stosunkowo długi końcowy okres półtrwania, wynoszący co najmniej 52 godziny po podaniu dawki pojedynczej oraz 40 - 55 godzin po podaniu wielu dawek. Około 14 - 34% dawki efawirenzu znakowanego izotopem promieniotwórczym było wykrywane w moczu, a poniżej 1% dawki było wydalane w moczu w postaci niezmienionej.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Wpływ płci, rasy, wieku

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

Dzieci i młodzież

Parametry farmakokinetyczne efawirenzu w stanie stacjonarnym u dzieci i młodzieży zostały przewidziane na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej i zestawione w Tabeli 5 według przedziałów masy ciała odpowiadającym zalecanym dawkom.

Tabela 5: Przewidywana farmakokinetyka efawirenzu w stanie stacjonarnym (kapsułki/wysypywana zawartość kapsułek) u dzieci i młodzieży zakażonych wirusem HIV

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

SUSTIVA, 50 mg, kapsułki, twarde
Rdzeń kapsułki: Sodu laurylosiarczan, Laktoza jednowodna, Magnezu stearynian, Sól sodowa glikolanu skrobi

Kapsułka: Żelatyna, Sodu laurylosiarczan, Żelaza tlenek żółty (E172), Tytanu dwutlenek (E171), Krzemu dwutlenek (E551)

Atrament: Czerwień koszenilowa (E120), Indygokarmin (E132), Tytanu dwutlenek (E171)

SUSTIVA, 100 mg, kapsułki, twarde
Rdzeń kapsułki: Sodu laurylosiarczan, Laktoza jednowodna, Magnezu stearynian, Sól sodowa glikolanu skrobi

Kapsułka: Żelatyna, Sodu laurylosiarczan, Tytanu dwutlenek (E171), Krzemu dwutlenek (E551)

Atrament: Czerwień koszenilowa (E120), Indygokarmin (E132), Tytanu dwutlenek (E171)

SUSTIVA, 200 mg, kapsułki, twarde
Rdzeń kapsułki: Sodu laurylosiarczan, Laktoza jednowodna, Magnezu stearynian, Sól sodowa glikolanu skrobi

Kapsułka: Żelatyna, Sodu laurylosiarczan, Żelaza tlenek żółty (E172), Krzemu dwutlenek (E551)

Atrament: Czerwień koszenilowa (E120), Indygokarmin (E132), Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

SUSTIVA, 50 mg, kapsułki, twarde
SUSTIVA, 100 mg, kapsułki, twarde
3 lata.

SUSTIVA, 200 mg, kapsułki, twarde
Butelki: 3 lata.
Blistry: 2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

SUSTIVA, 50 mg, kapsułki, twarde
Butelka HDPE z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci. Każde pudełko zawiera 1 butelkę z 30 kapsułkami twardymi.

SUSTIVA, 100 mg, kapsułki, twarde
Butelka HDPE z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci. Każde pudełko zawiera 1 butelkę z 30 kapsułkami twardymi.

SUSTIVA, 200 mg, kapsułki, twarde
Butelka HDPE z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci. Każde pudełko zawiera 1 butelkę z 30 kapsułkami twardymi.
Opakowanie zawiera 42 x 1 kapsułek twardych, w blistrach (aluminium/PCW) perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

W przypadku pacjentów w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała co najmniej 3,5 kg, u których mogą wystąpić trudności z połykaniem kapsułek, zawartość kapsułki można podać z niewielką ilością (1-2 łyżeczki do herbaty) pokarmu, z zastosowaniem sposobu podania poprzez wysypanie zawartości kapsułki. Należy poinstruować pacjentów i opiekunów, aby zachowali ostrożność podczas otwierania kapsułki tak, by nie rozsypać ani nie rozproszyć jej zawartości w powietrzu. Zaleca się trzymać kapsułkę wieczkiem skierowanym do góry, a następnie zdjąć wieczko z korpusu kapsułki i w niewielkim pojemniku zmieszać jej zawartość z pokarmem. Mieszaninę należy podać jak najszybciej, lecz nie później niż 30 minut po zmieszaniu. Po podaniu mieszaniny leku efawirenz z pokarmem, do opróżnionego pojemnika użytego do mieszania włożyć należy dodatkową, niewielką (około 2 łyżeczki do herbaty) ilość pokarmu, wymieszać w celu rozprowadzenia wszelkich pozostałości produktu leczniczego i podać mieszaninę pacjentowi. Nie należy nic jeść przez 2 godziny po przyjęciu leku efawirenz.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/110/001-004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 maja 1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SUSTIVA, 600 mg, tabletki, powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg efawirenzu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana zawiera 249,6 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Ciemnożółta, w kształcie kapsułki, po obu stronach nadrukowana jest liczba „SUSTIVA”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy SUSTIVA jest wskazany w leczeniu skojarzonym dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 3 miesięcy i o masie ciała co najmniej 3,5 kg, zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności-1 (HIV-1).

Produkt leczniczy SUSTIVA nie został dostatecznie zbadany u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV, tj. u pacjentów z liczbą komórek CD4 <50/mm^3 lub po niepowodzeniu schematów leczenia zawierających inhibitor proteazy (PI – protease inhibitor). Chociaż występowanie oporności krzyżowej pomiędzy efawirenzem a inhibitorami proteazy nie zostało udowodnione, nie istnieją obecnie wystarczające dane dotyczące skuteczności terapii skojarzonej z zastosowaniem PI, gdy schematy leczenia zawierające produkt leczniczy SUSTIVA okażą się nieskuteczne.

Informacje kliniczne i farmakodynamiczne patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz mający doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV.

Dawkowanie

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

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

Dorośli

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

Dostosowywanie dawki

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

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

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności efawirenzu u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy lub o masie ciała mniejszej niż 3,5 kg. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

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

Jednoczesne stosowanie z produktami roślinnymi zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum),* gdyż istnieje ryzyko zmniejszenia stężenia efawirenzu w osoczu i osłabienia jego działania leczniczego (patrz punkt 4.5).

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

Pacjenci, którzy przyjmują produkty lecznicze wydłużające odstęp QTc (leki o działaniu proarytmicznym).
Do takich leków należą:
- leki przeciwarytmiczne klasy IA i III,
- leki neuroleptyczne, przeciwdepresyjne,
- niektóre antybiotyki, w tym należące do następujących klas: antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imidazolowe i triazolowe leki przeciwgrzybicze,
- niektóre leki przeciwhistaminowe niewywierające działania uspokajającego (terfenadyna, astemizol),
- cysapryd,
- flekainid,
- niektóre leki przeciwmalaryczne,
- metadon.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

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

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

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

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

Wysypka

W badaniach klinicznych nad efawirenzem opisywano występowanie łagodnej lub średnio nasilonej wysypki, która zwykle ustępowała podczas kontynuowanej terapii. Zastosowanie odpowiednich leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów może poprawić tolerancję produktu leczniczego i przyspieszyć ustępowanie wysypki. U mniej niż 1 % pacjentów leczonych efawirenzem opisano ciężką wysypkę połączoną z tworzeniem się pęcherzyków, wilgotnym złuszczaniem naskórka lub powstawaniem owrzodzeń. Częstość rumienia wielopostaciowego lub zespołu Stevensa–Johnsona wynosiła około 0,1 %. Efawirenz trzeba odstawić, jeśli u pacjenta wystąpi ciężka wysypka połączona z tworzeniem się pęcherzyków, złuszczaniem naskórka, zajęciem błon śluzowych lub gorączką. Jeśli przerywa się stosowanie efawirenzu, należy zwrócić uwagę na odstawienie innych leków przeciwretrowirusowych, aby zapobiec rozwojowi wirusów opornych na leki (patrz punkt 4.8).

Doświadczenie dotyczące stosowania efawirenzu u pacjentów, którzy przerwali stosowanie innych leków przeciwretrowirusowych z klasy NNRTI, jest ograniczone (patrz punkt 4.8). Nie zaleca się stosowania efawirenzu u pacjentów, u których podczas przyjmowania innych leków z klasy NNRTI stwierdzono groźne dla życia reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona).

Objawy psychiczne

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

Objawy ze strony układu nerwowego

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

Napady drgawkowe

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

Zdarzenia ze strony wątroby

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

enzymów wątrobowych u pacjentów, u których nie stwierdzono wcześniej zaburzeń czynności wątroby, ani innych czynników ryzyka.

Wydłużenie skorygowanego odstępu QT (QTc)

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

Należy rozważyć zastosowanie alternatywnego do efawirenzu produktu leczniczego w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego o potwierdzonym potencjale wywoływania częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* lub stosowania u pacjentów o podwyższonym ryzyku występowania częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*.

Wpływ pokarmu

Podawanie efawirenz z pokarmem może zwiększać stężenie efawirenzu w osoczu (patrz punkt 5.2) i prowadzić do zwiększenia częstości działań niepożądanych (patrz punkt 4.8). Zaleca się przyjmowanie efawirenzu na pusty żołądek, przed snem.

Zespół reaktywacji immunologicznej

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

Masa ciała i parametry metaboliczne

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

Martwica kości

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

Szczególne populacje pacjentów

Choroba wątroby

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

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

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

Niewydolność nerek

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

Pacjenci w wieku podeszłym

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

Dzieci i młodzież

Nie określono działania efawirenzu u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy lub o masie ciała poniżej 3,5 kg. Z tego względu, nie należy stosować efawirenzu u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy. Efawirenz w postaci tabletek powlekanych nie jest odpowiedni dla dzieci o masie ciała poniżej 40 kg.

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

Laktoza

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Leki wydłużające odstęp QT

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

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Przeciwwskazania do jednoczesnego stosowania

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

Elbaswir/grazoprewir

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

Ziele dziurawca (Hypericum perforatum)

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

Inne interakcje

W tabeli 2 poniżej wymieniono interakcje zachodzące między efawirenzem a inhibitorami proteazy, lekami przeciwretrowirusowymi innymi niż inhibitory proteazy oraz innymi, nie przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia jako „↔”, raz co 8 lub 12 godzin jako „co 8 h” lub „co 12 h”). Jeśli było to możliwe, w nawiasach podano 90% lub 95% przedziały ufności. Badania przeprowadzono z udziałem zdrowych osób, chyba że wskazano inaczej.

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

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	**Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem**
LEKI PRZECIWZAKAŹNE		
Leki przeciwwirusowe stosowane w zakażeniu HIV		
Inhibitory proteazy (PI)		
Atazanawir/rytonawir/Efawirenz (400 mg raz na dobę/100 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę, wszystkie podawane z pokarmem)	Atazanawir (po południu): AUC: ↔* (↓ 9 do ↑ 10) C_{max}: ↑ 17%* (↑ 8 do ↑ 27) C_{min}: ↓ 42%* (↓ 31 do ↓ 51)	Nie jest zalecane jednoczesne podawanie efawirenzu z atazanawirem/rytonawirem. Jeżeli wymagane jest jednoczesne podawanie atazanawiru z NNRTI, można rozważyć zwiększenie dawki zarówno atazanawiru, jak i rytonawiru do odpowiednio 400 mg i 200 mg, w skojarzeniu z efawirenzem z zachowaniem ścisłej obserwacji klinicznej.
Atazanawir/rytonawir/Efawirenz (400 mg raz na dobę/200 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę, wszystkie podawane z pokarmem)	Atazanawir (po południu): AUC: ↔*/** (↓ 10 do ↑ 26) C_{max}: ↔*/** (↓ 5 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 12%*/** (↓ 16 do ↑ 49) (indukcja CYP3A4). * Kiedy porównujemy z atazanawirem 300 mg /rytonawirem 100 mg podawanym raz na dobę wieczorem bez efawirenzu. Obniżenie C_{min} dla atazanawiru może negatywnie wpływać na skuteczność atazanawiru. ** oparte na wcześniejszym porównaniu	

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	**Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem**
Darunawir/rytonawir/Efawirenz (300 mg dwa razy na dobę*/100 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę) *mniej niż dawki zalecane; podobne wyniki są oczekiwane dla dawek zalecanych.	Darunawir: AUC : ↓ 13% C_{min} : ↓ 31% C_{max}: ↓ 15% (indukcja CYP3A4) Efawirenz: AUC : ↑ 21% C_{min}: ↑ 17% C_{max}: ↑ 15% (inhibicja CYP3A4)	Efawirenz w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem w dawkach 800/100 mg raz na dobę może powodować zmniejszenie C_{min} darunawiru do wartości suboptymalnych. Jeśli efawirenz ma być stosowany w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem, należy stosować schemat dawkowania: darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę. Połączenie to należy stosować ostrożnie. Patrz także poniżej punkt dotyczący rytonawiru.
Fozamprenawir/rytonawir/Efawirenz (700 mg dwa razy na dobę/100 mg dwa razy na dobę/ 600 mg raz na dobę)	Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych produktów leczniczych. Patrz też poniżej punkt dotyczący rytonawiru.
Fozamprenawir/Nelfinawir/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych produktów leczniczych.
Fozamprenawir/Sakwinawir/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Niezalecane, ze względu na spodziewane znaczne zmniejszenie stężenia obydwu inhibitorów proteazy (PIs).

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	**Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem**
Indynawir/Efawirenz (800 mg co 8 h/200 mg raz na dobę)	Indynawir: AUC : ↓ 31% (↓ 8 do ↓ 47) C_{min} : ↓ 40% Podobne zmniejszenie stężenia indynawiru obserwowano, gdy stosowano indynawir 1000 mg co 8 h z efawirenzem 600 mg raz na dobę. (indukcja CYP3A4) Efawirenz: Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	Chociaż nie ustalono dotychczas znaczenia klinicznego zmniejszenia stężenia indynawiru, to obserwowaną interakcję farmakokinetyczną należy brać pod uwagę przy wyborze schematu leczenia z zastosowaniem efawirenzu w skojarzeniu z indynawirem.
Indynawir/rytonawir/Efawirenz (800 mg dwa razy na dobę/100 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę)	Indynawir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 do ↓ 32)[b] C_{max}: ↓ 17% (↓ 6 do ↓ 26)[b] C_{min}: ↓ 50% (↓ 40 do ↓ 59)[b] Efawirenz: Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych. Średnia geometryczna C_{min} indynawiru (0,33 mg/l) podawanego z rytonawirem i efawirenzem była wyższa, niż średnia wcześniejsza C_{min} (0,15 mg/l) indynawiru podawanego w monoterapii, w dawce 800 mg co 8 godzin. Farmakokinetyka indynawiru i efawirenzu u pacjentów zakażonych wirusem HIV- 1 (n=6), była porównywalna do farmakokinetyki niezakażonych ochotników.	Podczas stosowania z indynawirem lub indynawirem/rytonawirem nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenzu. Patrz też poniżej punkt dotyczący rytonawiru.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	**Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem**
Lopinawir/rytonawir kapsułki miękkie lub roztwór doustny/Efawirenz Lopinawir/rytonawir tabletki/Efawirenz (400/100 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę) (500/125 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę)	Znaczące zmniejszenie stężenia lopinawiru. Stężenie lopinawiru: ↓ 30-40% Stężenie lopinawiru: podobne do lopinawiru/rytonawiru 400/100 mg stosowanego dwa razy na dobę bez efawirenzu	W przypadku stosowania z efawirenzem należy rozważyć zwiększenie dawek lopinawiru i rytonawiru w postaci kapsułek miękkich lub roztworu doustnego o 33% (4 kapsułki/około 6,5 ml dwa razy na dobę zamiast 3 kapsułek/5 ml dwa razy na dobę). Należy zachować ostrożność, ponieważ taka zmiana dawki może być niewystarczająca u niektórych pacjentów. Dawka tabletek lopinawiru/rytonawiru powinna być zwiększona do 500/125 mg dwa razy na dobę, kiedy podawane są jednocześnie z efawirenzem 600 mg raz na dobę. Patrz też poniżej punkt dotyczący rytonawiru.
Nelfinawir/Efawirenz (750 mg co 8 h/600 mg raz na dobę)	Nelfinawir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 do ↑ 34) C_{max}: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 33) Takie skojarzenie jest na ogół dobrze tolerowane.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	**Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem**
Rytonawir/Efawirenz (500 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę)	Rytonawir: Rano AUC: ↑ 18% (↑ 6 do ↑ 33) Wieczorem AUC: ↔ Rano C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 do ↑ 38) Wieczorem C_{max}: ↔ Rano C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 do ↑ 86) [b] Wieczorem C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 do ↑ 50) [b] Efawirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 do ↑ 46) [b] (hamowanie oksydacyjnych szlaków metabolicznych, w których pośredniczy CYP) Podczas podawania efawirenzu z rytonawirem w dawce 500 mg lub 600 mg dwa razy na dobę stwierdzono złą tolerancję tego skojarzenia leków (występowały na przykład zawroty głowy, nudności, parestezje oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych). Brak wystarczających danych dotyczących tolerancji efawirenzu podawanego z małą dawką rytonawiru (100 mg raz lub dwa razy na dobę).	Podczas podawania efewirenzu z małą dawką rytonawiru należy rozważyć możliwość zwiększenia częstości zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem efawirenzu z powodu możliwej interakcji farmakodynamicznej.
Sakwinawir/rytonawir/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Brak dostępnych danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawki. Patrz też powyżej punkt dotyczący rytonawiru. Nie zaleca się stosowania efawirenzu razem z sakwinawirem jako jedynym inhibitorem proteazy.
Antagoniści CCR5		
Marawirok/Efawirenz (100 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę)	Marawirok: AUC_{12}: ↓ 45% (↓ 38 do ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 do ↓ 62) Nie mierzono stężeń efawirenzu, wpływ nie jest spodziewany.	Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktu leczniczego zawierającego marawirok.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	**Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem**
Inhibitor transferu łańcucha integrazy		
Raltegrawir/Efawirenz (400 mg pojedyncza dawka/ -)	Raltegrawir: AUC: ↓ 36% C_{12}: ↓ 21% C_{max}: ↓ 36% (indukcja UGT1A1)	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki raltegrawiru.
Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)		
NRTIs/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących swoistych interakcji między efawirenzem a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy innymi niż lamiwudyna, zydowudyna oraz dizoproksyl tenofowiru. Nie należy spodziewać się istotnych klinicznie interakcji, ponieważ metabolizm nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy przebiega innym szlakiem niż efawirenzu i nie jest prawdopodobne, aby występowało konkurowanie o te same enzymy metabolizujące leki lub o szlaki eliminacji.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.
NNRTIs/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Ponieważ nie wykazano korzyści pod względem skuteczności i bezpieczeństwa ze stosowania dwóch leków z grupy NNRTIs, jednoczesne stosowanie efawirenzu i innego leku z grupy NNRTI nie jest zalecane.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	**Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem**
Leki przeciwwirusowe stosowane w wirusowym zapaleniu wątroby typu C		
Boceprewir/Efawirenz (800 mg 3 razy na dobę/ 600 mg raz na dobę	Boceprewir: AUC: ↔ 19%* C_{max}: ↔ 8% C_{min}: ↓ 44% Efawirenz: AUC: ↔ 20% C_{max}: ↔ 11% (indukcja CYP3A – wpływ na boceprewir) *0-8 godzin Brak wpływu (↔) oznacza średni procentowy spadek o <20% lub średni procentowy wzrost o <25%)	Minimalne stężenia boceprewiru w osoczu zmniejszyły się, kiedy podawano go z efawirenzem. Skutek kliniczny tej obserwowanej redukcji minimalnych stężeń boceprewiru nie został jeszcze bezpośrednio oceniony.
Telaprewir/Efawirenz (1125 mg co 8 godzin/ 600 mg raz na dobę)	Telaprewir (w odniesieniu do dawki 750 mg co 8 godzin): AUC: ↓ 18% (↓ 8 do ↓ 27) C_{max}: ↓ 14% (↓ 3 do ↓ 24) C_{min}: ↓ 25% (↓ 14 do ↓ 34) Efawirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 do ↓ 26) C_{max}: ↓ 24% (↓ 15 do ↓ 32) C_{min}: ↓ 10% (↑ 1 do ↓ 19) (indukcja CYP3A przez efawirenz)	W razie jednoczesnego podawania efawirenzu z telaprewirem, telaprewir należy stosować w dawce 1125 mg co 8 godzin.
Symeprewir/Efawirenz (150 mg raz na dobę /600 mg raz na dobę)	Symeprewir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 do ↓ 74) C_{max}: ↓ 51% (↓ 46 do ↓ 56) C_{min}: ↓ 91% (↓ 88 do ↓ 92) Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Brak działania (↔) jest równoznaczny ze spadkiem średniego szacunkowego wskaźnika o ≤20% lub wzrostem średniego szacunkowego wskaźnika o ≤25% (Indukcja enzymu CYP3A4)	Jednoczesne podawanie symeprewiru z efawirenzem spowodowało znaczące obniżenie stężenia symeprewiru w osoczu wywołane indukcją CYP3A przez efawirenz. Może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego symeprewiru. Jednoczesne podawanie symeprewiru z efawirenzem nie jest zalecane.

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

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	**Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem**
Glekaprewir/pibrentaswir	↓glekaprewir ↓pibrentaswir	Podawanie glekaprewiru/pibrentaswiru w skojarzeniu z efawirenzem może powodować znaczne zmniejszenie stężenia glekaprewiru i pibrentaswiru w osoczu, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego. Nie zaleca się jednoczesnego podawania glekaprewiru/pibrentaswiru z efawirenzem. Więcej informacji na temat glekaprewiru/pibrentaswiru podano w informacjach dotyczących przepisywania leków.
Antybiotyki		
Azytromycyna/Efawirenz (600 mg dawka pojedyncza/400 mg raz na dobę)	Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.
Klarytromycyna/Efawirenz (500 mg co 12 h/400 mg raz na dobę)	Klarytromycyna: AUC: ↓ 39% (↓ 30 do ↓ 46) $C_{max:}$ ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 35) 14-hydroksymetabolit klarytromycyny: AUC: ↑ 34% (↑ 18 do ↑ 53) C_{max}: ↑ 49% (↑ 32 do ↑ 69) Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 3 do ↑ 19) (indukcja CYP3A4) U 46% niezakażonych ochotników przyjmujących efawirenz i klarytromycynę wystąpiła wysypka.	Kliniczne znaczenie tych zmian stężeń klarytromycyny w osoczu nie jest znane. Można rozważyć zastosowanie innego antybiotyku niż klarytromycyna (np. azytromycyny). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenzu.
Inne antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna)/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Brak dostępnych danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawki.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem
Leki przeciwprątkowe		
Ryfabutyna/Efawirenz (300 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Ryfabutyna: AUC: ↓ 38% (↓ 28 do ↓ 47) C_{max}: ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) C_{min}: ↓ 45% (↓ 31 do ↓ 56) Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12% (↓ 24 do ↑ 1) (indukcja CYP3A4)	Dawkę dobową ryfabutyny należy zwiększyć o 50% w przypadku jednoczesnego stosowania efawirenzu. Jeżeli ryfabutyna podawana jest 2 lub 3 razy w tygodniu, należy rozważyć podwojenie jej dawki w skojarzeniu z efawirenzem. Efekt kliniczny takiego dostosowania dawki nie został dostatecznie oceniony. Dostosowując dawkę, należy uwzględnić indywidualną tolerancję oraz odpowiedź wirusologiczną (patrz punkt 5.2).
Ryfampicyna/Efawirenz (600 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Efawirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 36) C_{max}: ↓ 20% (↓ 11 do ↓ 28) C_{min}: ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) (indukcja CYP3A4 i CYP2B6)	W przypadku przyjmowania z ryfampicyną przez pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej, zwiększenie dawki dobowej efawirenzu do 800 mg może okazać się równoważne zastosowaniu dawki dobowej 600 mg przyjmowanej bez ryfampicyny. Działanie kliniczne tego dostosowania dawki nie zostało odpowiednio ocenione. Dostosowując dawkę należy uwzględnić indywidualną tolerancję oraz odpowiedź wirusologiczną (patrz punkt 5.2). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki ryfampicyny, w tym dawki 600 mg.
Leki przeciwgrzybicze		
Itrakonazol/Efawirenz (200 mg co 12 h/600 mg raz na dobę)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 do ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 do ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 do ↓ 58) (zmniejszenie stężenia itrakonazolu: indukcja CYP3A4) Hydroksyitrakonazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 do ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 do ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 do ↓ 60) Efawirenz: Brak istotnych klinicznie zmian farmakokinetycznych.	Ponieważ nie mogą być ustalone zalecenia dotyczące dawki itrakonazolu, należy rozważyć alternatywne leczenie przeciwgrzybicze.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	**Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem**
Pozakonazol/Efawirenz - /400 mg raz na dobę	Pozakonazol: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 45% (indukcja UDP-G)	Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i efawirenzu, chyba, że korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko.
Worykonazol/Efawirenz (200 mg dwa razy na dobę/400 mg raz na dobę) Worykonazol/Efawirenz (400 mg dwa razy na dobę/300 mg raz na dobę)	Worykonazol: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61% Efawirenz: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38% Worykonazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 do ↑ 13) * C_{max}: ↑ 23% (↓ 1 do ↑ 53) * Efawirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 do ↑ 29) ** C_{max}: ↔** * w porównaniu do samego 200 mg dwa razy na dobę. ** w porównaniu do samego 600 mg raz na dobę. (kompetycyjne hamowanie oksydacyjnych szlaków metabolicznych)	Podczas jednoczesnego stosowania efawirenzu z worykonazolem, dawka podtrzymująca worykonazolu musi być zwiększona do 400 mg dwa razy na dobę, a dawka efawirenzu musi być zmniejszona o 50%, tj. do 300 mg raz na dobę. Po zaprzestaniu leczenia worykonazolem, należy powrócić do początkowej dawki efawirenzu.
Flukonazol/Efawirenz (200 mg raz na dobę/400 mg raz na dobę)	Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.
Ketokonazol i inne imidazolowe leki przeciwgrzybicze	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Brak dostępnych danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawki.
LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter/lumefantryna/efawirenz (20/120 mg, 6 dawek po 4 tabletki każda, przez 3 dni/600 mg raz na dobę)	Artemeter: AUC: ↓ 51% C_{max}: ↓ 21% Dihydroartemisynina: AUC: ↓ 46% C_{max}: ↓ 38% Lumefantryna: AUC: ↓ 21% C_{max}: ↔ Efawirenz: AUC: ↓ 17% C_{max}: ↔ (indukcja CYP3A4)	Podczas jednoczesnego stosowania efawirenzu z tabletkami zawierającymi artemeter/lumefantrynę zaleca się ostrożność, ponieważ zmniejszenie stężenia artemeteru, dihydroartemisyniny lub lumefantryny może spowodować osłabienie skuteczności działania przeciwmalarycznego.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	**Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem**
Atowakwon i chlorowodorek proguanilu/Efawirenz (250/100 mg dawka pojedyncza/600 mg raz na dobę)	Atowakwon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 do ↓ 84) C_{max}: ↓ 44% (↓ 20 do ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 do ↓ 65) C_{max}: ↔	Należy unikać jednoczesnego stosowania atowakwonu/proguanilu z efawirenzem.
Leki przeciwrobacze		
Prazykwantel/Efawirenz lub rytonawir (dawka pojedyncza)	Prazykwantel: AUC: ↓ 77%	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania prazykwantelu z efawirenzem ze względu na istotne zmniejszenie stężenia prazykwantelu w osoczu z ryzykiem niepowodzenia leczenia z powodu zwiększonego przez efawirenz metabolizmu wątrobowego. Jeśli stosowanie skojarzenia jest konieczne, należy rozważyć zwiększenie dawki prazykwantelu.
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE		
Glinu wodorotlenek-magnezu wodorotlenek-symetikon zobojętniający kwas/Efawirenz (30 ml dawka pojedyncza/400 mg dawka pojedyncza) Famotydyna/Efawirenz (40 mg dawka pojedyncza/400 mg dawka pojedyncza)	Ani leki zobojętniające zawierające glinu lub magnezu wodorotlenek, ani famotydyna nie wpływały na wchłanianie efawirenzu.	Jednoczesne podawanie efawirenzu z lekami zmieniającymi pH w żołądku prawdopodobnie nie wpływa na wchłanianie efawirenzu.
LEKI PRZECIWLĘKOWE		
Lorazepam/Efawirenz (2 mg dawka pojedyncza/600 mg raz na dobę)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 do ↑ 14) C_{max}: ↑ 16% (↑ 2 do ↑ 32) Te zmiany nie są uważane za istotne klinicznie.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna/Efawirenz Acenokumarol/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Efawirenz może zwiększać lub zmiejszać stężenia w osoczu i działanie warfaryny i acenokumarolu.	Może być konieczne dostosowanie dawki warfaryny i acenokumarolu.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	**Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem**
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina/Efawirenz (400 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Karbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20 do ↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (↓ 15 do ↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (↓ 24 do ↓ 44) Efawirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 do ↓ 40) C_{max}: ↓ 21% (↓ 15 do ↓ 26) C_{min}: ↓ 47% (↓ 41 do ↓ 53) (zmniejszenie stężeń karbamazepiny: indukcja CYP3A4; obniżenie stężeń efawirenzu: indukcja CYP3A4 i CYP2B6) Wartości AUC, C_{max} i C_{min} epoksydu, aktywnego metabolitu karbamazepiny, pozostawały niezmienione. Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania większych dawek efawirenzu lub karbamazepiny.	Nie ma zaleceń dotyczących dawki. Należy rozważyć alternatywną metodę leczenia przeciwdrgawkowego. Należy okresowo kontrolować stężenia karbamazepiny w osoczu.
Fenytoina, fenobarbital i inne leki przeciwdrgawkowe, będące substratami izoenzymów CYP450	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Możliwe jest zmniejszenie lub zwiększenie w osoczu stężeń fenytoiny, fenobarbitalu i innych leków przeciwdrgawkowych, będących substratami izoenzymów CYP450 podczas jednoczesnego podania z efawirenzem.	W przypadku jednoczesnego stosowania efawirenzu z lekami przeciwdrgawkowymi będącymi substratami izoenzymów CYP450, należy przeprowadzać okresową kontrolę stężeń leków przeciwdrgawkowych.
Kwas walproinowy/Efawirenz (250 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę)	Brak istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę efawirenzu. Ograniczone dane wskazują, że brak jest istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę kwasu walproinowego.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenzu. Pacjentów należy monitorować pod kątem kontroli napadów drgawkowych.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem
Wigabatryna/Efawirenz Gabapentyna/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie należy oczekiwać istotnych klinicznie interakcji, gdyż wigabatryna i gabapentyna są eliminowane z moczem wyłącznie w postaci niezmienionej. Jest mało prawdopodobne, aby konkurowały o te same enzymy metaboliczne i szlaki eliminacji, co efawirenz.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)		
Sertralina/Efawirenz (50 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Sertralina: AUC: ↓ 39% (↓ 27 do ↓ 50) C_{max}: ↓ 29% (↓ 15 do ↓ 40) C_{min}: ↓ 46% (↓ 31 do ↓ 58) Efawirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 6 do ↑ 16) C_{min}: ↔ (indukcja CYP3A4)	Zwiększenie dawki sertraliny powinno być ustalane w oparciu o efekty kliniczne. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenzu.
Paroksetyna/Efawirenz (20 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.
Fluoksetyna/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Fluoksetyna ma podobny szlak metaboliczny jak paroksetyna, tzn. wykazuje silny efekt hamujący CYP2D6, można więc oczekiwać, że interakcje z fluoksetyną nie wystąpią.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.
Inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy		
Bupropion/Efawirenz [150 mg dawka pojedyncza (o przedłużonym uwalnianiu)/600 mg raz na dobę]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 do ↓ 62) C_{max}: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 47) Hydroksybupropion: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 50% (↑ 20 do ↑ 80) (indukcja CYP2B6)	Zwiększenie dawki bupropionu należy ustalać w zależności od odpowiedzi klinicznej, lecz nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenzu.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem
LEKI PRZECIWHISTAMINOWE		
Cetyryzyna/Efawirenz (10 mg pojedyncza dawka/600 mg raz na dobę)	Cetyryzyna: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 18 do ↓ 30) Te zmiany nie są uważane za istotne klinicznie. Efawirenz: Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.
LEKI SERCOWO-NACZYNIOWE		
Antagoniści kanału wapniowego		
Diltiazem/Efawirenz (240 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 do ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 do ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 do ↓ 75) Dezacetylodiltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 do ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 do ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 do ↓ 75) N-monodemetylodiltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 do ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) Efawirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 do ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 26) (CYP3A4 indukcja) Podwyższenie parametrów farmakokinetycznych efawirenzu nie zostało uznane za istotne klinicznie.	Należy dostosować dawkę diltiazemu w zależności od odpowiedzi klinicznej (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla diltiazemu). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenzu.
Werapamil, felodypina, nifedypina i nikardypina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W przypadku jednoczesnego stosowania efawirenzu z antagonistą kanału wapniowego, będącego substratem enzymu CYP3A4, możliwe jest zmniejszenie stężenia antagonisty kanału wapniowego w osoczu.	Należy dostosować dawkę w zależności od odpowiedzi klinicznej (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla blokera kanału wapniowego).

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem
LEKI OBNIŻAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW		
Inhibitory reduktazy HMG-CoA		
Atorwastatyna/Efawirenz (10 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Atorwastatyna: AUC: ↓ 43% (↓ 34 do ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 do ↓ 26) 2-hydroksy atorwastatyna: AUC: ↓ 35% (↓ 13 do ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 do ↓ 23) 4-hydroksy atorwastatyna: AUC: ↓ 4% (↓ 0 do ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 do ↓ 51) Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA: AUC: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 do ↓ 26)	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być wymagana zmiana dawki atorwastatyny (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla atorwastatyny). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenzu.
Prawastatyna/Efawirenz (40 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Prawastatyna: AUC: ↓ 40% (↓ 26 do ↓ 57) C_{max}: ↓ 18% (↓ 59 do ↑ 12)	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być wymagana zmiana dawki prawastatyny (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla prawastatyny). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenzu.
Symwastatyna/Efawirenz (40 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Symwastatyna: AUC: ↓ 69% (↓ 62 do ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 do ↓ 79) Symwastatyna w postaci kwasu: AUC: ↓ 58% (↓ 39 do ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 do ↓ 58) Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA: AUC: ↓ 60% (↓ 52 do ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 do ↓ 78) (CYP3A4 indukcja) Jednoczesne stosowanie efawirenzu z atorwastatyną, prawastatyną lub symwastatyną nie wpływało na wartości AUC lub C_{max} efawirenzu.	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być wymagana zmiana dawki symwastatyny (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla symwastatyny). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenzu.
Rozuwastatyna/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Rozuwastatyna jest w dużej mierze wydalana w postaci niezmienionej z kałem, dlatego nie są spodziewane interakcje z efawirenzem.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych produktów leczniczych.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	**Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem**
HORMONALNE PRODUKTY ANTYKONCEPCYJNE		
Doustne: Etynyloestradiol+Norgestymat/ Efawirenz 0,035 mg+0,25 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę	Etynyloestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8 % (↑ 14 do ↓ 25) Norelgestromin (czynny metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 do ↓ 67) C_{max}: ↓ 46 % (↓ 39 do ↓ 52) C_{min}: ↓ 82 % (↓ 79 do ↓ 85) Lewonorgestrel (czynny metabolit); AUC: ↓ 83 % (↓ 79 do ↓ 87) C_{max}: ↓ 80 % (↓ 77 do ↓ 83) C_{min}: ↓ 86 % (↓ 80 do ↓ 90) (indukcja metabolizmu) Efawirenz: brak istotnych klinicznie interakcji. Znaczenie kliniczne tych działań nie jest znane.	Oprócz hormonalnych produktów antykoncepcyjnych należy stosować inne skuteczne mechaniczne metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6)
Wstrzyknięcie: Depo-medroksyprogesteronu octan (ang. DMPA)/Efawirenz (150 mg i.m. dawka pojedyncza DMPA)	W 3-miesięcznym badaniu interakcji leku nie stwierdzono istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych MPA między pacjentami otrzymującymi zawierającą efawirenz terapię przeciwretrowirusową i pacjentami nieotrzymującymi terapii przeciwretrowirusowej. Podobne wyniki uzyskali inni badacze, chociaż w drugim badaniu stężenie MPA w osoczu było bardziej zmienne. W obydwu badaniach stężenie progesteronu w osoczu u osób otrzymujących efawirenz i DMPA pozostawało niskie, co odpowiadało zahamowaniu owulacji.	Z powodu ograniczonej ilości dostępnych informacji, oprócz hormonalnych produktów antykoncepcyjnych muszą być zastosowane dodatkowo skuteczne metody antykoncepcji mechanicznej (patrz punkt 4.6).

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	**Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem**
Implant: Etonogestrel/Efawirenz	Można spodziewać się zmniejszonego stężenia etonogestrelu (indukcja CYP3A4). Po wprowadzeniu do obrotu sporadycznie zgłaszano przypadki braku działania antykoncepcyjnego etonogestrelu u pacjentek przyjmujących efawirenz.	Oprócz hormonalnych produktów antykoncepcyjnych muszą być zastosowane dodatkowo skuteczne metody antykoncepcji mechanicznej (patrz punkt 4.6).
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Leki immunosupresyjne metabolizowane przez CYP3A4 (np. cyklosporyna, takrolimus, syrolimus)/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Można spodziewać się zmniejszonego stężenia leków immunosupresyjnych (indukcja CYP3A4). Nie oczekuje się wpływu tych leków immunosupresyjnych na stężenie efawirenzu.	Może być wymagane dostosowanie dawki leku immunosupresyjnego. Przy rozpoczynaniu lub kończeniu leczenia efawirenzem zalecane jest ścisłe monitorowanie stężeń leku immunosupresyjnego przez co najmniej 2 tygodnie (do uzyskania stabilnych stężeń).
NIEOPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE		
Metamizol/Efawirenz	Jednoczesne podawanie efawirenzu z metamizolem, który jest induktorem enzymów metabolizujących, w tym CYP2B6 i CYP3A4, może powodować zmniejszenie stężenia efawirenzu w osoczu z potencjalnym zmniejszeniem skuteczności klinicznej.	Dlatego zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania metamizolu i efawirenzu; należy odpowiednio monitorować odpowiedź kliniczną i (lub) stężenie leku.

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C_{max}, C_{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny[a] (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem
OPIOIDY		
Metadon/Efawirenz (na stałym poziomie, 35-100 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 do ↓ 66) C_{max}: ↓ 45% (↓ 25 do ↓ 59) (indukcja CYP3A4) W badaniu obejmującym pacjentów przyjmujących dożylnie narkotyki, zakażonych wirusem HIV, jednoczesne podawanie efawirenzu z metadonem powodowało zmniejszenie stężenia metadonu w osoczu oraz objawy odstawienia opioidów. W celu złagodzenia objawów odstawiennych zwiększono dawkę metadonu średnio o 22%.	Należy unikać jednoczesnego stosowania z efawirenzem ze względu na ryzyko wydłużenia skorygowanego odstępu QT (QTc) (patrz punkt 4.3).
Buprenorfina/nalokson/Efawirenz	Buprenorfina: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfina: AUC: ↓ 71% Efawirenz: Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	Pomimo zmniejszenia stężenia buprenorfiny, pacjenci nie wykazywali objawów odstawienia. Przy jednoczesnym podawaniu dostosowanie dawki buprenorfiny lub efawirenzu może nie być konieczne.

[a] 90% przedziały ufności, chyba że wskazano inaczej.
[b] 95% przedziały ufności.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Metody zapobiegania ciąży stosowane przez mężczyzn i kobiety

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

Ciąża

Efawirenz nie powinien być stosowany w czasie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki wymaga takiego leczenia. Przed rozpoczęciem stosowania efawirenzu u kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy (patrz punkt 5.3).

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

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

Wady rozwojowe stwierdzono u płodów samic małp, którym podawano efawirenz (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Efawirenz badano u ponad 9 000 pacjentów. W kontrolowanych badaniach klinicznych w podgrupie 1 008 dorosłych pacjentów, którzy otrzymywali efawirenz w dawce 600 mg na dobę w skojarzeniu z PIs i (lub) NRTIs, najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi, związanymi z przyjmowaniem leku, o co najmniej średnim nasileniu, występującymi, u co najmniej 5 % pacjentów, były: wysypka (11,6 %), zawroty głowy (8,5 %), nudności (8,0 %), ból głowy (5,7 %) i zmęczenie (5,5 %). Działaniami niepożądanymi o największym znaczeniu, związanymi ze

stosowaniem efawirenzu są wysypka oraz objawy ze strony układu nerwowego. Objawy ze strony układu nerwowego zwykle występują wkrótce po rozpoczęciu leczenia i ustępują na ogół po pierwszych 2 - 4 tygodniach. U pacjentów leczonych efawirenzem zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy; działań niepożądanych w postaci zaburzeń psychicznych, w tym ciężkiej depresji, zgonu samobójczego oraz zachowań podobnych do psychozy; a także napadów drgawkowych. Podawanie efawirenzu z pokarmem może zwiększać stężenie efawirenzu i może prowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

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

Wykaz działań niepożądanych w formie tabeli

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

Zaburzenia układu immunologicznego	
niezbyt często	nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
często	hipertriglicerydemia*
niezbyt często	hipercholesterolemia*
Zaburzenia psychiczne	
często	niezwykłe sny, lęk, depresja, bezsenność*
niezbyt często	chwiejność emocjonalna, agresja, splątanie, euforia, omamy, mania, paranoja, *psychoza*‡, próba samobójcza, myśli samobójcze, katatonia*
rzadko	*urojenia*‡‡, *nerwica*‡‡, *dokonane samobójstwo*‡‡*
Zaburzenia układu nerwowego	
często	*móżdżkowe zaburzenia koordynacji i równowagi*‡, zaburzenia uwagi (3,6%), zawroty głowy (8,5%), ból głowy (5,7%), senność (2,0%)*
niezbyt często	pobudzenie, niepamięć, ataksja, zaburzenia koordynacji ruchów, drgawki, zaburzenia myślenia, *drżenie*‡
Zaburzenia oka	
niezbyt często	niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
niezbyt często	*szum w uszach*‡, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia naczyniowe	
niezbyt często	*uderzenia gorąca z zaczerwienieniem*‡
Zaburzenia żołądka i jelit	
często	ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty
niezbyt często	zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
często	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)*,zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)*,zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP)*
niezbyt często	ostre zapalenie wątroby
rzadko	*niewydolność wątroby*[‡‡]*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
bardzo często	wysypka (11,6%)*
często	świąd
niezbyt często	rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona*
rzadko	*fotoalergiczne zapalenie skóry*[‡]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
niezbyt często	ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
często	zmęczenie

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Informacje pochodzące z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu

[‡]Te działania niepożądane stwierdzono podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu; jednak częstości występowania ustalono na podstawie danych z 16 badań klinicznych (n=3969).

[‡‡] Te działania niepożądane stwierdzono podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu, ale nie zostały zgłoszone jako zdarzenia związane z przyjmowaniem leku występujące u pacjentów leczonych efawirenzem w 16 badaniach klinicznych. Kategorię częstości „rzadko” zdefiniowano według wytycznych (wyd. 2, z września 2009 r.) dla Charakterystyki Produktu Leczniczego w oparciu o szacunkową górną granicę 95% przedziału ufności dla liczby zdarzeń wynoszącej 0, biorąc pod uwagę liczbę leczonych efawirenzem uczestników tych badań klinicznych (n=3969).

Wysypka

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

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

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

Objawy zaburzeń psychicznych

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

	Grupa z efawirenzem (n=1 008)	Grupa kontrolna (n=635)
- ciężka depresja	1,6%	0,6%
- myśli samobójcze	0,6%	0,3%
- nieskuteczne próby samobójcze	0,4%	0%
- agresywne zachowanie	0,4%	0,3%
- reakcje paranoidalne	0,4%	0,3%
- reakcje maniakalne	0,1%	0%

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

Objawy ze strony układu nerwowego

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

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

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

Niewydolność wątroby

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

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART) może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące dotąd objawów lub utajone patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie

wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości

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

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

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

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

Parametry metaboliczne

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

Dzieci i młodzież

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

Inne szczególne populacje pacjentów

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. Kod ATC: J05A G03

Mechanizm działania

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

Elektrofizjologia serca

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

Działanie przeciwwirusowe

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

Oporność na lek

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

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

Oporność krzyżowa

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

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

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

Skuteczność kliniczna

Efawirenz nie był badany w badaniach kontrolowanych u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV, tj. z liczbą CD4 <50 komórek/mm^3,ani u pacjentów leczonych wcześniej lekami z grupy PI lub NNRTI. Doświadczenie kliniczne w badaniach kontrolowanych, dotyczących leczenia złożonego z zastosowaniem dydanozyny lub zalcytabiny, jest ograniczone.

W dwóch kontrolowanych badaniach klinicznych (006 i ACTG364), trwających około roku, stosowano efawirenz w skojarzeniu z lekami z klasy NRTIs i (lub) z PIs. Wykazano zmniejszenie liczby wirusów we krwi (viral load) poniżej granicy oceny ilościowej oraz zwiększenie liczby limfocytów CD4 u pacjentów zakażonych HIV, którzy dotychczas nie otrzymywali leków przeciwretrowirusowych oraz u tych pacjentów, którzy przyjmowali poprzednio nukleozydowe

inhibitory odwrotnej transkryptazy. Badanie 020 wykazało podobną aktywność u pacjentów leczonych uprzednio nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy przez ponad 24 tygodnie. W badaniach tych podawano efawirenz w dawce 600 mg raz na dobę; jeśli indynawir stosowano w skojarzeniu z efawirenzem, jego dawka wynosiła 1 000 mg co 8 godzin, jeśli był stosowany bez efawirenzu, podawano go w dawce 800 mg co 8 godzin. Dawka nelfinawiru wynosiła 750 mg trzy razy na dobę. W każdym z tych badań stosowano standardowe dawki nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy co 12 godzin.

Badanie kliniczne 006, z randomizacją, na zasadzie próby otwartej, porównywało leczenie skojarzone efawirenz + zydowudyna + lamiwudyna u 1226 pacjentów, którzy wymagali leczenia kombinacją efawirenz-, lamiwudyna- lub inhibitorami proteazy oraz pacjentów, którzy podczas wejścia do badania nie byli leczeni kombinacją efawirenz-, lamiwudyna-, NNRTI- lub inhibitorami proteazy. Średnia początkowa liczba komórek CD4 wynosiła 341 komórek/mm^3, a średni poziom początkowej wartości HIV-RNA wynosił 60250 kopii/ml. Dane dotyczące skuteczności w badaniu 006 u wybranej grupy 614 pacjentów, którzy zostali włączeni do badania przynajmniej na okres 48 tygodni, zawarte zostały w Tabeli 3. W analizie częstości odpowiedzi na terapię (według schematu „pacjenci, którzy nie ukończyli badania = niepowodzenie" [NC = F]) założono, że u pacjentów, którzy - niezależnie od powodu - zakończyli badanie wcześniej lub u których, pominięto oznaczenie HIV RNA, a poprzednie bądź następne oznaczenie było powyżej limitu detekcji, stężenie HIV RNA wynosiło w pominiętym oznaczeniu ponad 50 lub ponad 400 kopii HIV RNA/ml.

Tabela 2 Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu 006

		Odsetek pacjentów,którzy odpowiedzieli na leczenie (NC = F[a]) poziom HIV-RNA w osoczu		Średnia zmiana liczby komórek CD4
		<400 kopii/ml (95% I.C.[b])	<50 kopii/ml (95% I.C.[b])	komórki/mm^3 (S.E.M.[c])
Schemat leczenia[d]	n	48 tygodni	48 tygodni	48 tygodni
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12,3)

[a] NC = F, nieukończone = niepowodzenie
[b] C.I., przedział ufności.
[c] S.E.M., błąd standardowy średniej
[d] EFV, efawirenz; ZDV, zydowudyna; 3TC, lamiwudyna; IDV, indynawir

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

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

Tabela 3: Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniach 006, ACTG 364 oraz 020

		Odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (NC = F[a]) poziom HIV-RNA w osoczu				Średnia zmiana liczby komórek CD4 w stosunku do wartości początkowej	
Numer badania/ zastosowany schemat leczenia[b]	n	%	(95% C.I.[c])	%	(95% C.I.)	komórek/mm^3	(S.E.M.[d])
badanie ACTG364 48 tygodni		<500 kopii/ml		<50 kopii/ml			
EFV + NFV + NRTI	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NF + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
badanie 020 24 tygodnie		<400 kopii/ml		<40 kopii/ml			
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

[a] NC = F, nieukończone = niepowodzenie.
[b] EFV, efawirenz; ZDV, zydowudyna; 3TC, lamiwudyna; IDV, indynawir; NRTI, nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy; NFV, nelfinawir.
[c] C.I., przedział ufności odsetka odpowiedzi pacjentów.
[d] S.E.M., błąd standardowy średniej
---, nie wykonano.

Dzieci i młodzież

Badanie AI266922 było badaniem prowadzonym metodą otwartej próby, oceniającym farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję oraz działanie przeciwwirusowe produktu leczniczego SUSTIVA w skojarzeniu z dydanozyną i emtrycytabiną u dzieci i młodzieży, którzy nie otrzymywali wcześniej leków przeciwretrowirusowych oraz tych, którzy otrzymywali wcześniej takie leki. Trzydziestu siedmiu pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 6 lat (mediana 0,7 roku) było leczonych produktem leczniczym SUSTIVA. W punkcie początkowym badania mediana poziomu HIV-1 RNA w osoczu wynosiła 5,88 $\log_{10}$ kopii/ml, mediana liczby komórek CD4+ wynosiła 1144 komórek/mm^3, a mediana odsetka CD4+ wynosiła 25%. Mediana czasu przyjmowania badanego leku wynosiła 132 tygodnie; 27% pacjentów przerwało leczenie przed tygodniem 48. Po zastosowaniu analizy wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*intetion-to-treat*, ITT), całkowity odsetek pacjentów z HIV RNA <400 kopii/ml oraz <50 kopii/ml w tygodniu 48. wyniósł odpowiednio 57% (21/37) i 46% (17/37). Mediana wzrostu liczby CD4+ od wartości początkowej do stwierdzonej po 48 tygodniach wyniosła 215 komórek/mm^3, a mediana wzrostu odsetka CD4+ wyniosła 6%.

Badanie PACTG 1021 było badaniem prowadzonym metodą otwartej próby, oceniającym farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję oraz działanie przeciwwirusowe produktu leczniczego SUSTIVA w skojarzeniu z dydanozyną i emtrycytabiną u dzieci i młodzieży, którzy nie otrzymywali wcześniej leków przeciwretrowirusowych. Czterdziestu trzech pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 21 lat (mediana 9,6 roku) otrzymywało produkt leczniczy SUSTIVA. W punkcie początkowym badania mediana poziomu HIV-1 RNA w osoczu wynosiła 4,8 $\log_{10}$ kopii/ml, mediana liczby komórek CD4+ wynosiła 367 komórek/mm^3, a mediana odsetka CD4+ wynosiła 18%. Mediana czasu przyjmowania badanego leku wynosiła 181 tygodni; 16% pacjentów przerwało leczenie przed tygodniem 48. Po zastosowaniu analizy ITT, całkowity odsetek pacjentów z HIV RNA <400 kopii/ml oraz <50 kopii/ml w tygodniu 48. wyniósł odpowiednio 77% (33/43) i 70% (30/43). Mediana wzrostu liczby CD4+od wartości początkowej do uzyskanej po 48 tygodniach leczenia wyniosła 238 komórek/mm^3, a mediana wzrostu odsetka CD4+ wyniosła 13%.

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

SUSTIVA w skojarzeniu z nelfinawirem i nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NRTI) u dzieci i młodzieży, którzy nie otrzymywali wcześniej leków przeciwretrowirusowych oraz którzy otrzymywali wcześniej NRTI. Stu dwóch pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 16 lat (mediana 5,7 roku) było leczonych produktem leczniczym SUSTIVA. Osiemdziesiąt siedem procent pacjentów otrzymywało wcześniej lek przeciwretrowirusowy. W punkcie początkowym badania mediana poziomu HIV-1 RNA w osoczu wynosiła 4,57 $\log_{10}$ kopii/ml, mediana liczby komórek CD4+ wynosiła 755 komórek/mm^3, a mediana odsetka CD4+ wynosiła 30%. Mediana czasu przyjmowania badanego leku wynosiła 118 tygodni; 25% pacjentów przerwało leczenie przed tygodniem 48. Po zastosowaniu analizy ITT, całkowity odsetek pacjentów z HIV RNA <400 kopii/ml oraz <50 kopii/ml w tygodniu 48. wyniósł odpowiednio 57% (58/102) i 43% (44/102). Mediana wzrostu liczby CD4+ od wartości początkowej do stwierdzonej po 48 tygodniach leczenia wyniosła 128 komórek/mm^3, a mediana wzrostu odsetka CD4+ wyniosła 5%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

Wpływ pokarmu

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

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

Wykazano, że efawirenz pobudza enzymy CYP3A4 oraz CYP2B6, co powoduje indukcję jego własnego metabolizmu, który może być istotny klinicznie u niektórych pacjentów. U niezakażonych ochotników po wielokrotnym podaniu dawek 200-400 mg na dobę przez 10 dni stwierdzono mniejszy niż się spodziewano stopień kumulacji leku (mniejszy o 22-42 %) oraz krótszy końcowy okres półtrwania, w porównaniu do uzyskanego po podaniu pojedynczej dawki (patrz poniżej). Wykazano, że efawirenz pobudza również enzym UGT1A1. Narażenie na raltegrawir (substrat UGT1A1) jest zmniejszone w obecności efawirenzu (patrz punkt 4.5, Tabela 2).
Chociaż dane z badań *in vitro* sugerują, że efawirenz hamuje CYP2C9 oraz CYP2C19, uzyskano sprzeczne doniesienia zarówno o zwiększeniu jak i zmniejszeniu ekspozycji na substraty tych enzymów, gdy stosowano je *in vivo* jednocześnie z efawirenzem. Nie wiadomo, jaki jest wypadkowy efekt jednoczesnego stosowania z efawirenzem związków będących substratami tych enzymów.

Eliminacja

Efawirenz wykazuje stosunkowo długi końcowy okres półtrwania, wynoszący co najmniej 52 godziny po podaniu dawki pojedynczej oraz 40-55 godzin po podaniu wielu dawek. Około 14-34% dawki efawirenzu znakowanego izotopem promieniotwórczym było wykrywane w moczu, a poniżej 1% dawki było wydalane w moczu w postaci niezmienionej.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Wpływ płci, rasy, wieku

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

Dzieci i młodzież

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

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

Masa ciała	Dawka	Średnia wartość $AUC_{(0-24)}$ µM·h	Średnia wartość C_{max} µg/ml	Średnia wartość C_{min} µg/ml
3,5-5 kg	100 mg	220,52	5,81	2,43
5-7,5 kg	150 mg	262,62	7,07	2,71
7,5-10 kg	200 mg	284,28	7,75	2,87
10-15 kg	200 mg	238,14	6,54	2,32

Masa ciała	Dawka	Średnia wartość $AUC_{(0-24)}$ µM·h	Średnia wartość C_{max} µg/ml	Średnia wartość C_{min} µg/ml
15-20 kg	250 mg	233,98	6,47	2,3
20-25 kg	300 mg	257,56	7,04	2,55
25-32,5 kg	350 mg	262,37	7,12	2,68
32,5-40 kg	400 mg	259,79	6,96	2,69
>40 kg	600 mg	254,78	6,57	2,82

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Sól sodowa kroskarmelozy
Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu laurylosiarczan
Hydroksypropyloceluloza
Laktoza jednowodna
Magnezu siarczan

Otoczka
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171),
Makrogol 400
Żelaza tlenek żółty(E172)
Wosk Carnauba

Atrament
Hypromeloza (E464)
Glikol propylenowy
Czerwień koszenilowa (E120)
Indygokarmin (E132)
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka HDPE z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci.
Każde pudełko zawiera 1 butelkę z 30 tabletkami powlekanymi.
Opakowania po 30 x 1 lub opakowania złożone po 90 (3 opakowania po 30 x 1) tabletek powlekanych w perforowanych blistrach jednostkowych z aluminium/PVC.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/110/008 - butelka
EU/1/99/110/009 – blister
EU/1/99/110/010 - blister

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 maja 1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Wielka Brytania

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

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

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

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

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedkładać co 3 lata do momentu odnowienia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO TEKTUROWE I ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SUSTIVA 50 mg kapsułki, twarde
efawirenz

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera: 50 mg efawirenzu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera: laktozę jednowodną.
Dalsze informacje, w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

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

EU/1/99/110/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

SUSTIVA 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Pudełko tekturowe: Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Pudełko tekturowe
PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO TEKTUROWE I ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SUSTIVA 100 mg kapsułki, twarde
efawirenz

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka zawiera: 100 mg efawirenzu.
Dalsze informacje, w ulotce dołączonej do opakowania.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera: laktozę jednowodną.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

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

EU/1/99/110/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

SUSTIVA 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Pudełko tekturowe: Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Pudełko tekturowe
PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO TEKTUROWE I ETYKIETA NA BUTELKĘ
PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA BLISTROWEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SUSTIVA 200 mg kapsułki, twarde
efawirenz

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera: 200 mg efawirenzu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Każda kapsułka twarda zawiera: laktozę jednowodną.
Dalsze informacje, w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

90 kapsułek twardych: butelka
42 x 1 kapsułek twardych: blister

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

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

EU/1/99/110/003 - butelka
EU/1/99/110/004 - blister

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

SUSTIVA 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Pudełko tekturowe: Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Pudełko tekturowe
PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA

SUSTIVA 200 mg kapsułki, twarde
efawirenz

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO TEKTUROWE I ETYKIETA NA BUTELKĘ
PUDEŁKO TEKTUROWE NA BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SUSTIVA 600 mg tabletki powlekane
efawirenz

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera: 600 mg efawirenzu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera: laktozę jednowodną.
Dalsze informacje, w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Butelka:
30 tabletek powlekanych

Blister:
30 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

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

Buletka:
EU/1/99/110/008

Blister:
EU/1/99/110/009

13. NUMER SERII

Numer serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

SUSTIVA 600 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Pudełko tekturowe: Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Pudełko tekturowe
PC:
SN:

NN:INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO NA OPAKOWANIE ZŁOŻONE BLISTRÓW (W TYM NIEBIESKIE PUDEŁKO)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SUSTIVA 600 mg tabletki powlekane
efawirenz

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera: 600 mg efawirenzu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera: laktozę jednowodną. Dalsze informacje w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/110/010

13. NUMER SERII

Numer serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

SUSTIVA 600 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Pudełko tekturowe: Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Pudełko tekturowe
PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKST NA PUDEŁKU TEKTUROWYM NA POŚREDNIE OPAKOWANIE BLISTRÓW, CZĘŚĆ OPAKOWANIA ZŁOŻONEGO (NIE DOTYCZY NIEBIESKIEGO PUDEŁKA)
30 X 1 TABLETEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SUSTIVA 600 mg tabletki powlekane
efawirenz

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera: 600 mg efawirenzu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera: laktozę jednowodną.
Dalsze informacje, w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 x 1 tabletek powlekanych
Wchodzi w skład multi-opakowania zawierającego 3 kartoniki, każdy z nich zawiera 30 x 1 tabletek powlekanych. Tylko do sprzedaży łącznej.

5. SPOSÓB I DRAOG(I) PODAWANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

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

EU/1/99/110/010

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

SUSTIVA 600 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Pudełko tekturowe: Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Pudełko tekturowe
PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SUSTIVA 600 mg tabletki powlekane
efawirenz

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

SUSTIVA 50 mg kapsułki, twarde
efawirenz

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

SUSTIVA, zawierający substancję czynną efawirenz, należy do klasy leków przeciwretrowirusowych zwanych nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTIs). Jest **lekiem przeciwretrowirusowym, zwalczającym zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV-1)** poprzez zmniejszanie liczby wirusów we krwi. Lek stosowany jest u osób dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 3 miesiąca życia i o masie ciała co najmniej 3,5 kg.
SUSTIVA stosowany jest u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Przyjmowanie leku SUSTIVA w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi powoduje zmniejszenie liczby wirusów we krwi. Dzięki temu dojdzie do wzmocnienia układu odpornościowego i zmniejszy się ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku SUSTIVA

Kiedy nie stosować leku SUSTIVA
- **jeśli pacjent ma uczulenie** na efawirenz lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6). Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty po poradę.

- **jeśli pacjent ma ciężką chorobe wątroby**

- **jeśli u pacjenta występuje choroba serca, taka jak zaburzenia rytmu serca lub częstości akcji serca, wolne tętno lub ciężka choroba serca**

- jeśli ktoś z rodziny pacjenta (rodzice, dziadkowie, rodzeństwo) zmarł nagle w wyniku choroby serca lub urodził się z chorobą serca

- jeśli lekarz stwierdził u pacjenta wysokie lub niskie stężenie elektrolitów we krwi, takich jak potas lub magnez

- **jeśli pacjent stosuje obecnie którykolwiek z** następujących leków (patrz także Lek Sustiva a inne leki):
  - **astemizol lub terfenadynę** (stosowane w leczeniu objawów alergii)
  - **beprydyl** (stosowany w leczeniu choroby serca)
  - **cyzapryd** (stosowany w leczeniu zgagi)
  - **alkaloidy sporyszu** (na przykład ergotaminę, dihydroergotaminę, ergonowinę i metyloergonowinę) (stosowane w leczeniu migreny i klasterowych bólów głowy)
  - **midazolam lub triazolam** (stosowane w celu ułatwienia zasypiania)
  - **pimozyd, imipraminę, amitryptylinę lub klomipraminę** (stosowane w leczeniu pewnych stanów psychicznych)
  - **elbaswir lub grazoprewir** (stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C)
  - **ziele dziurawca** (*Hypericum perforatum*) (lek roślinny stosowany w przypadkach depresji i lęku)
  - **flekainid, metoprolol** (stosowane w leczeniu nieregularnego bicia serca)
  - **niektóre antybiotyki** (antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imizadol)
  - **triazolowe leki przeciwgrzybicze**
  - niektóre **leki przeciwmalaryczne**
  - **metadon** (stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów)

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku SUSTIVA należy zwrócić się do lekarza.

- **SUSTIVA musi być przyjmowany z innymi lekami działającymi przeciw wirusowi HIV.** Jeżeli rozpoczyna się leczenie lekiem SUSTIVA dlatego, że dotychczasowe leczenie nie powstrzymało namnażania się wirusa, należy w tym samym czasie rozpocząć leczenie dodatkowym lekiem, nieprzyjmowanym do tej pory.

- Lek ten nie leczy zakażenia wirusem HIV i u pacjenta mogą nadal występować zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.

- Podczas terapii lekiem SUSTIVA należy pozostawać pod stałą opieką lekarską.

- **Należy poinformować lekarza:**

  - **jeśli u pacjenta występowały choroby psychiczne**, w tym depresja, albo pacjent nadużywał leków lub alkoholu. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjent odczuwa objawy depresji, ma myśli samobójcze lub dziwne myśli (patrz punkt 4. *Możliwe działania niepożądane*);

  - **jeśli u pacjenta występowały drgawki (napady padaczkowe lub napady drgawkowe)** lub jeśli pacjent leczony jest lekami przeciwdrgawkowymi, takimi jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina. Jeśli pacjent stosuje którykolwiek z tych leków, lekarz może zlecić badanie stężenia leku przeciwdrgawkowego we krwi, aby upewnić się, że nie zmieniło się ono podczas stosowania leku SUSTIVA. Lekarz może przepisać inny lek przeciwdrgawkowy;

  - **jeśli u pacjenta występowały choroby wątroby, w tym czynne przewlekłe zapalenie wątroby.** Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C oraz leczeni skojarzonymi lekami przeciwretrowirusowymi mają zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu problemów ze strony wątroby. Lekarz może przeprowadzić badania krwi w celu kontroli czynności wątroby lub może zmienić lek.

W przypadku ciężkiej choroby wątroby nie należy stosować leku SUSTIVA (patrz punkt 2. *Kiedy nie stosować leku SUSTIVA*).

- **jeśli u pacjenta występowały zaburzenia pracy serca, takie jak nieprawidłowe przekazywanie sygnałów elektrycznych, nazywane wydłużeniem skorygowanego odstępu QT.**

- **Po rozpoczęciu stosowania leku SUSTIVA należy zwracać uwagę na:**

  - **objawy zawrotów głowy, trudności w zasypianiu, senność, trudności w koncentracji lub nietypowe sny.** Te działania niepożądane mogą pojawić się w pierwszych dwóch dniach leczenia i zwykle przemijają po pierwszych 2 do 4 tygodniach;

  - **jakiekolwiek objawy wysypki skórnej.** Jeśli zaobserwowane zostaną jakiekolwiek objawy ciężkiej wysypki z tworzeniem się pęcherzyków lub gorączką, należy przerwać stosowanie leku SUSTIVA i niezwłocznie powiadomić lekarza. Jeśli u pacjenta podczas stosowania innego leku z klasy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy wystąpiła wysypka, stosowanie leku SUSTIVA może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem jej wystąpienia;

  - **jakiekolwiek objawy zapalenia lub zakażenia.** U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą wystąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować bez wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem; Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

  - **problemy ze strony kości.** U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Dzieci i młodzież
Nie zaleca się stosowania leku SUSTIVA u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy lub o masie ciała mniejszej niż 3,5 kg, ponieważ nie został on dokładnie przebadany w tej grupie pacjentów.

Lek SUSTIVA a inne leki
Nie wolno stosować leku SUSTIVA z niektórymi lekami. Wyszczególniono je w akapicie „Kiedy nie stosować leku SUSTIVA” na początku punktu 2. Należy do nich kilka popularnych leków oraz lek roślinny (ziele dziurawca) i mogą powodować ciężkie interakcje.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent zamierza stosować.

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

- **Inne leki stosowane w zakażeniu HIV:**
  - inhibitory proteazy: darunawir, indynawir, lopinawir/rytonawir, rytonawir, atazanawir wzmocniony rytonawirem, sakwinawir lub fozamprenawir/sakwinawir. Lekarz może rozważyć podanie alternatywnego leku lub zmianę dawki inhibitorów proteazy;
  - marawirok;
  - tabletki złożone, zawierające efawirenz, emtrycytabinę oraz tenofowir. Dopóki lekarz tego nie zaleci, leku SUSTIVA nie należy stosować z tymi tabletkami, gdyż zawierają one efawirenz, substancję czynną leku SUSTIVA.

- **Leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C:** boceprewir, telaprewir, elbaswir/grazoprewir, symeprewir, sofosbuwir/welpataswir, sofosbuwir/welpataswir/woksilaprewir, glekaprewir/pibrentaswir.

- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, w tym gruźlicy i związanego z AIDS** zakażenia Mycobacterium avium complex: klarytromycyna, ryfabutyna, ryfampicyna. Lekarz może rozważyć zmianę dawki lub podanie innego antybiotyku. Dodatkowo lekarz może przepisać większą dawkę leku SUSTIVA.

- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (leki przeciwgrzybicze):**
  - worykonazol. SUSTIVA może zmniejszać stężenie worykonazolu we krwi, a worykonazol może zwiększać stężenie leku SUSTIVA we krwi. Jeśli pacjent stosuje te dwa leki razem, dawka worykonazolu musi być zwiększona, a dawka efawirenzu zmniejszona. Wcześniej pacjent musi skonsultować się z lekarzem;
  - itrakonazol. SUSTIVA może zmniejszać stężenie itrakonazolu we krwi;
  - pozakonazol. SUSTIVA może zmniejszać stężenie pozakonazolu we krwi.

- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń pasożytniczych:**
  - prazykwantel: lek SUSTIVA może zmniejszać stężenie prazykwantelu we krwi. Jeśli pacjent stosuje te dwa leki razem, lekarz w razie konieczności może zalecić zwiększenie dawki prazykwantelu.

- **Leki stosowane w leczeniu malarii:**
  - artemeter/lumefantryna: SUSTIVA może zmniejszać stężenie artemeteru/lumefantryny we krwi;
  - atowakwon/proguanil: SUSTIVA może zmniejszać stężenie atowakwonu/proguanilu we krwi.

- **Leki stosowane w leczeniu drgawek (leki przeciwdrgawkowe):** karbamazepina, fenytoina, fenobarbital. SUSTIVA może zmniejszać lub zwiększać stężenie leku przeciwdrgawkowego we krwi. Karbamazepina może osłabić działanie leku SUSTIVA. Lekarz może rozważyć podanie innego leku przeciwdrgawkowego.

- **Leki stosowane w celu zmniejszenia stężenia tłuszczów we krwi (nazywane też statynami):** atorwastatyna, prawastatyna, symwastatyna. SUSTIVA może zmniejszać stężenie statyn we krwi. Lekarz będzie kontrolował stężenie cholesterolu i rozważy zmianę dawki statyny, jeśli będzie taka potrzeba.

- **Metadon** (lek stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów): lekarz może zalecić

alternatywne leczenie.

- **Metamizol,** lek stosowany w leczeniu bólu i gorączki.
- **Sertralina** (lek stosowany w leczeniu depresji): może być konieczne dostosowanie dawki sertraliny przez lekarza.

- **Bupropion** (lek stosowany w depresji lub wspomagająco przy rzuceniu palenia wyrobów tytoniowych): może być konieczne dostosowanie dawki bupropionu przez lekarza.

- **Diltiazem lub podobne leki (nazywane antagonistami kanału wapniowego, które są lekami zazwyczaj stosowanymi w nadciśnieniu lub w chorobach serca):** podczas rozpoczynania stosowania leku SUSTIVA, lekarz może dostosować dawkę antagonisty kanału wapniowego.

- **Leki immunosupresyjne takie jak cyklosporyna, syrolimus lub takrolimus** (leki stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu narządów po transplantacji): podczas rozpoczynania lub zaprzestawania stosowania leku SUSTIVA lekarz będzie dokładnie kontrolował stężenie leku immunosupresyjnego w osoczu oraz może dostosować jego dawkę.

- **Hormonalne produkty antykoncepcyjne, takie jak tabletki antykoncepcyjne, produkty antykoncepcyjne do wstrzykiwania (na przykład Depo-Provera) lub implanty antykoncepcyjne (na przykład Implanon):** należy równolegle stosować skuteczne mechaniczne metody zapobiegania ciąży (patrz Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność). Lek SUSTIVA może zmniejszać skuteczność hormonalnych produktów antykoncepcyjnych. U kobiet przyjmujących lek SUSTIVA podczas stosowania implantów antykoncepcyjnych występowały przypadki zajścia w ciążę; nie ustalono jednak, czy antykoncepcja zawiodła na skutek leczenia lekiem SUSTIVA.

- **Warfaryna lub acenokumarol** (leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi): może być konieczne dostosowanie dawki warfaryny lub acenokumarolu przez lekarza.

- **Wyciągi z miłorzębu dwuklapowego *(Ginkgo biloba)* (produkty ziołowy)**

- **Leki, które mają wpływ na rytm serca:**
  - **Leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca,** takie jak flekainid lub metoprolol.
  - **Leki stosowane w leczeniu depresji,** takie jak imipramina, amitryptylina lub klomipramina.
  - **Antybiotyki**, w tym następujące rodzaje antybiotyków: antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imizadol.

Stosowanie leku SUSTIVA z jedzeniem i piciem
Stosowanie leku SUSTIVA na pusty żołądek może zmniejszyć występowanie działań niepożądanych. Należy unikać picia soku grejpfrutowego w trakcie przyjmowania leku SUSTIVA.

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

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

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

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

Kobieta stosująca SUSTIVA **nie powinna karmić piersią.**

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

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

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

Lek SUSTIVA zawiera laktozę w każdej dobowej dawce 600 mg.

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

3. Jak stosować lek SUSTIVA

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

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

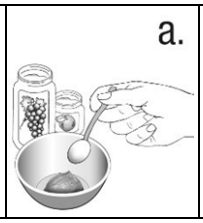
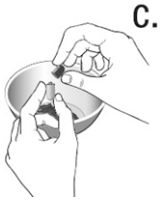
Stosowanie u dzieci i młodzieży
- Sustiva 50 mg w postaci kapsułek twardych można podawać młodzieży i dzieciom, które ukończyły 3 miesiące lub starszym, o masie ciała co najmniej 3,5 kg, które potrafią połykać kapsułki. W przypadku dzieci, które nie są w stanie połknąć twardej kapsułki można rozważyć otwarcie kapsułki i połknięcie jej zawartości z niewielką ilością jedzenia.
- Dawka dla dzieci i młodzieży jest obliczana na podstawie masy ciała i podawana raz na dobę, zgodnie z poniższą tabelą:

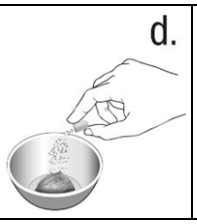
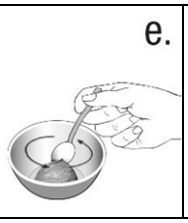
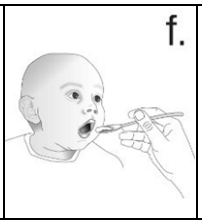
Masa ciała kg	**SUSTIVA Dawka (mg)**	**Liczba kapsułek lub tabletek oraz podawana dawka**
3,5 do <5	100	jedna kapsułka 100 mg

Masa ciała kg	SUSTIVA Dawka (mg)	Liczba kapsułek lub tabletek oraz podawana dawka
5 do <7,5	150	jedna kapsułka 100 mg + jedna kapsułka 50 mg
7,5 do <15	200	jedna kapsułka 200 mg
15 do <20	250	jedna kapsułka 200 mg + jedna kapsułka 50 mg
20 do <25	300	trzy kapsułki 100 mg
25 do <32,5	350	trzy kapsułki 100 mg + jedna kapsułka 50 mg
32,5 do <40	400	dwie kapsułki 200 mg
≥40	600	jedna tabletka 600 mg LUB trzy kapsułki 200 mg

Dla dzieci, które nie są w stanie połknąć twardych kapsułek, lekarz może zalecić otwarcie kapsułki i zmieszanie jej zawartości z małą ilością (np. 1-2 łyżeczki) pokarmu (np.jogurtu). Należy delikatnie otwierać kapsułki, aby uniknąć rozsypania lub rozpylenia zawartości kapsułki. Należy chwycić kapsułkę wieczkiem do góry, a następnie ściągnąć je z korpusu kapsułki. Zawartość kapsułki należy zmieszać z pokarmem w małym pojemniku. Podać dziecku mieszaninę tak szybko, jak to możliwe, nie później niż 30 minut po zmieszaniu. Należy upewnić się, że dziecko zjadło całą mieszaninę pokarmu i zawartości kapsułki. Do pustego pojemnika dodać małą ilość (około 2 łyżeczki) pokarmu, wymieszać, aby wchłonął wszelkie resztki leku z pojemnika i podać ponownie całą ilość dziecku. Przez 2 godziny po podaniu leku nie należy podawać dziecku żadnego dodatkowego jedzenia. Lekarz może zalecić także tę metodę przyjmowania leku SUSTIVA pacjentom dorosłym, którzy nie mogą połknąć kapsułki.

Instrukcje podania poprzez wysypanie zawartości kapsułki:

1	Należy unikać podawania dobowej dawki leku SUSTIVA w ciągu 1 godziny po karmieniu lub posiłku.	
2	Przed i po przygotowaniu kapsułki należy umyć i osuszyć ręce.	
3	Należy wybrać miękki pokarm, który dziecko lubi. Przykładem pokarmu miękkiego jest przecier jabłkowy, galaretka winogronowa, jogurt lub odżywka dla niemowląt. W badaniach preferencji smaku u dorosłych, najwyższą ocenę otrzymał lek SUSTIVA zmieszany z galaretką winogronową.	
4	1-2 łyżeczki pokarmu umieścić w małym pojemniku (ilustracja a).	
5	**Kapsułki leku SUSTIVA otwierać ostrożnie nad pojemnikiem z pokarmem**, zgodnie z opisem czynności w punktach 6-7, **aby nie rozsypać zawartości kapsułki.**	
6	Z rękoma nad pojemnikiem trzymać kapsułkę wieczkiem do góry (patrz ilustracja b).	
7	Ostrożnie ściągnąć wieczko z korpusu kapsułki (ilustracja c).	

8	Wysypać zawartość kapsułki do pokarmu (ilustracja d).		
9	Jeżeli dobowa dawka składa się z więcej niż jednej kapsułki, powtórzyć czynności 5-8 dla każdej kapsułki. **Nie** dodawać więcej pokarmu.		
10	Wymieszać zawartość kapsułki z pokarmem (ilustracja e).		
Czynności 11-14 wykonać w ciągu 30 minut od wymieszania:			
11	Mieszaninę pokarmu i zawartości kapsułki podać dziecku, upewniając się, że dziecko zjadło całą mieszaninę (ilustracja f).		
12	Dodać kolejną niewielką porcję (około 2 łyżeczek) pokarmu do pustego pojemnika, w którym mieszany był pokarm z lekiem (ilustracja a).		
13	Wymieszać, aby zebrać resztki leku pozostałe w pojemniku (ilustracja e).		
14	Ponownie podać dziecku całą zawartość pojemnika (ilustracja f).		
15	**Przez kolejne 2 godziny nie podawać dziecku dodatkowego jedzenia.**		

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku SUSTIVA
W razie przyjęcia zbyt dużej dawki leku SUSTIVA pacjent powinien skontaktować się z lekarzem lub najbliższym oddziałem pogotowia w celu uzyskania porady. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku, aby łatwo było stwierdzić, jaki lek przyjęto.

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

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia,

a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

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

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

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

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

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

Często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100)
- nietypowe sny, trudności w koncentracji, zawroty głowy, ból głowy, trudności w zasypianiu, senność, zaburzenia koordynacji lub równowagi
- ból brzucha, biegunka, uczucie mdłości (nudności), wymioty
- świąd
- zmęczenie
- uczucie lęku, przygnębienia

Badania laboratoryjne mogą wykazać:
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi
- zwiększenie stężenia triglicerydów (kwasów tłuszczowych) we krwi

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 1000)
- nerwowość, niepamięć, stan dezorientacji, drgawki (napady drgawkowe), zaburzenia myślenia;
- niewyraźne widzenie
- uczucie wirowania lub przechylania się (zawroty głowy)
- ból brzucha spowodowany zapaleniem trzustki
- reakcja alergiczna (nadwrażliwość), która może wywołać ciężkie reakcje skórne (rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona)
- zażółcenie skóry lub oczu, świąd lub ból brzucha spowodowany zapaleniem wątroby
- powiększenie piersi u mężczyzn
- agresywne zachowanie, zmiany nastroju, widzenie lub słyszenie nieistniejących zjawisk (omamy), mania (stan psychiczny charakteryzujący się epizodami nadmiernej ruchliwości, podniecenia lub drażliwości), obłęd, myśli samobójcze, katatonia (stan, w którym pacjent pozostaje nieruchomy i oniemiały przez pewien czas)
- świst, dzwonienie lub inne uporczywe szumy uszne
- drżenie
- uderzenia gorąca z zaczerwienieniem

Badania laboratoryjne mogą wykazać:
- zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi

Rzadko (występujące u 1 do 10 pacjentów na 10 000)
- swędząca wysypka wywołana reakcją na światło słoneczne;
- niewydolność wątroby, w niektórych przypadkach prowadząca do zgonu lub konieczności przeszczepienia wątroby, stwierdzona u osób leczonych efawirenzem. Większość przypadków stwierdzono u pacjentów, u których wcześniej rozpoznano chorobę wątroby, ale kilka doniesień dotyczy osób bez stwierdzonych wcześniej chorób wątroby
- nieuzasadnione uczucie niepokoju niezwiązane z halucynacjami, mogące utrudniać jasne i rozsądne myślenie
- samobójstwo.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek SUSTIVA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i na pudełku po: Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek SUSTIVA

- Każda kapsułka twarda leku SUSTIVA zawiera 50 mg efawirenzu jako substancję czynną.
- Ponadto proszek zawarty w kapsułce twardej zawiera sodu laurylosiarczan, laktozę jednowodną, magnezu stearynian i sól sodową glikolanu skrobi.
- Kapsułka zawiera: żelatynę, sodu laurylosiarczan, żelaza żółty tlenek (E172), tytanu dwutlenek (E171) i krzemu dwutlenek (E551).
- Kapsułki oznakowane są atramentem zawierającym czerwień koszenilową (E120), indygokarmin (E132) i tytanu dwutlenek (E171).

Jak wygląda lek SUSTIVA i co zawiera opakowanie
SUSTIVA 50 mg kapsułki twarde pakowany jest w butelki po 30 kapsułek.

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

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Wielka Brytania

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

SUSTIVA 100 mg kapsułki, twarde
efawirenz

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

SUSTIVA, zawierający substancję czynną efawirenz, należy do klasy leków przeciwretrowirusowych zwanych nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTIs). Jest **lekiem przeciwretrowirusowym, zwalczającym zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV-1)** poprzez zmniejszanie liczby wirusów we krwi. Lek stosowany jest u osób dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 3 miesiąca życia i o masie ciała co najmniej 3,5 kg.
SUSTIVA stosowany jest u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Przyjmowanie leku SUSTIVA w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi powoduje zmniejszenie liczby wirusów we krwi. Dzięki temu dojdzie do wzmocnienia układu odpornościowego i zmniejszy się ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku SUSTIVA

Kiedy nie stosować leku SUSTIVA
- **jeśli pacjent ma uczulenie** na efawirenz lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6). Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty po poradę.

- **jeśli pacjent ma ciężką chorobę wątroby**

- **jeśli u pacjenta występuje choroba serca, taka jak zaburzenia rytmu serca lub częstości akcji serca, wolne tętno lub ciężka choroba serca**

- jeśli ktoś z rodziny pacjenta (rodzice, dziadkowie, rodzeństwo) zmarł nagle w wyniku choroby serca lub urodził się z chorobą serca

- jeśli lekarz stwierdził u pacjenta wysokie lub niskie stężenie elektrolitów we krwi, takich jak potas lub magnez

- **jeśli pacjent stosuje obecnie którykolwiek z** następujących leków (patrz także Lek Sustiva a inne leki):
  - **astemizol lub terfenadynę** (stosowane w leczeniu objawów alergii)
  - **beprydyl** (stosowany w leczeniu choroby serca)
  - **cyzapryd** (stosowany w leczeniu zgagi)
  - **alkaloidy sporyszu** (na przykład ergotaminę, dihydroergotaminę, ergonowinę i metyloergonowinę) (stosowane w leczeniu migreny i klasterowych bólów głowy)
  - **midazolam lub triazolam** (stosowane w celu ułatwienia zasypiania)
  - **pimozyd, imipraminę, amitryptylinę lub klomipraminę** (stosowany w leczeniu pewnych stanów psychicznych)
  - **elbaswir lub grazoprewir** (stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C)
  - **ziele dziurawca** (*Hypericum perforatum*) (lek roślinny stosowany w przypadkach depresji i lęku)
  - **flekainid, metoprolol** (stosowane w leczeniu nieregularnego bicia serca)
  - **niektóre antybiotyki** (antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imizadol)
  - **triazolowe leki przeciwgrzybicze**
  - niektóre **leki przeciwmalaryczne**
  - **metadon** (stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów)

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku SUSTIVA należy zwrócić się do lekarza.

- **SUSTIVA musi być przyjmowany z innymi lekami działającymi przeciw wirusowi HIV.** Jeżeli rozpoczyna się leczenie lekiem SUSTIVA dlatego, że dotychczasowe leczenie nie powstrzymało namnażania się wirusa, należy w tym samym czasie rozpocząć leczenie dodatkowym lekiem, nieprzyjmowanym do tej pory.

- Lek ten nie leczy zakażenia wirusem HIV i u pacjenta mogą nadal występować zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.

- Podczas terapii lekiem SUSTIVA należy pozostawać pod stałą opieką lekarską.

- **Należy poinformować lekarza:**

  - **jeśli u pacjenta występowały choroby psychiczne**, w tym depresja, albo pacjent nadużywał leków lub alkoholu. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjent odczuwa objawy depresji, ma myśli samobójcze lub dziwne myśli (patrz punkt 4. *Możliwe działania niepożądane*);

  - **jeśli u pacjenta występowały drgawki (napady padaczkowe lub napady drgawkowe)** lub jeśli pacjent leczony jest lekami przeciwdrgawkowymi, takimi jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina. Jeśli pacjent stosuje którykolwiek z tych leków, lekarz może zlecić badanie stężenia leku przeciwdrgawkowego we krwi, aby upewnić się, że nie zmieniło się ono podczas stosowania leku SUSTIVA. Lekarz może przepisać inny lek przeciwdrgawkowy;

  - **jeśli u pacjenta występowały choroby wątroby, w tym czynne przewlekłe zapalenie wątroby.** Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C oraz leczeni skojarzonymi lekami przeciwretrowirusowymi mają zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu problemów ze strony wątroby. Lekarz może przeprowadzić badania krwi w celu kontroli czynności wątroby lub może zmienić lek.

W przypadku ciężkiej choroby wątroby nie należy stosować leku SUSTIVA (patrz punkt 2. *Kiedy nie stosować leku SUSTIVA*).

- **jeśli u pacjenta występowały zaburzenia pracy serca, takie jak nieprawidłowe przekazywanie sygnałów elektrycznych, nazywane wydłużeniem skorygowanego odstępu QT.**

- **Po rozpoczęciu stosowania leku SUSTIVA należy zwracać uwagę na:**

  - **objawy zawrotów głowy, trudności w zasypianiu, senność, trudności w koncentracji lub nietypowe sny.** Te działania niepożądane mogą pojawić się w pierwszych dwóch dniach leczenia i zwykle przemijają po pierwszych 2 do 4 tygodniach;

  - **jakiekolwiek objawy wysypki skórnej.** Jeśli zaobserwowane zostaną jakiekolwiek objawy ciężkiej wysypki z tworzeniem się pęcherzyków lub gorączką, należy przerwać stosowanie leku SUSTIVA i niezwłocznie powiadomić lekarza. Jeśli u pacjenta podczas stosowania innego leku z klasy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy wystąpiła wysypka, stosowanie leku SUSTIVA może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem jej wystąpienia;

  - **jakiekolwiek objawy zapalenia lub zakażenia.** U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą wystąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować bez wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem; Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

  - **problemy ze strony kości.** U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Dzieci i młodzież
Nie zaleca się stosowania leku SUSTIVA u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy lub o masie ciała mniejszej niż 3,5 kg, ponieważ nie został on dokładnie przebadany w tej grupie pacjentów.

Lek SUSTIVA a inne leki
Nie wolno stosować leku SUSTIVA z niektórymi lekami. Wyszczególniono je w akapicie „Kiedy nie stosować leku SUSTIVA” na początku punktu 2. Należy do nich kilka popularnych leków oraz lek roślinny (ziele dziurawca) i mogą powodować ciężkie interakcje.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent zamierza stosować.

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

- **Inne leki stosowane w zakażeniu HIV:**
  - inhibitory proteazy: darunawir, indynawir, lopinawir/rytonawir, rytonawir, atazanawir wzmocniony rytonawirem, sakwinawir lub fozamprenawir/sakwinawir. Lekarz może rozważyć podanie alternatywnego leku lub zmianę dawki inhibitorów proteazy;
  - marawirok;
  - tabletki złożone, zawierające efawirenz, emtrycytabinę oraz tenofowir. Dopóki lekarz tego nie zaleci, leku SUSTIVA nie należy stosować z tymi tabletkami, gdyż zawierają one efawirenz, substancję czynną leku
  - SUSTIVA

- **Leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C:** boceprewir, telaprewir, elbaswir/grazoprewir, symeprewir, sofosbuwir/welpataswir, sofosbuwir/welpataswir/woksilaprewir, glekaprewir/pibrentaswir.

- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, w tym gruźlicy i związanego z AIDS** zakażenia Mycobacterium avium complex: klarytromycyna, ryfabutyna, ryfampicyna. Lekarz może rozważyć zmianę dawki lub podanie innego antybiotyku. Dodatkowo lekarz może przepisać większą dawkę leku SUSTIVA.

- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (leki przeciwgrzybicze):**
  - worykonazol. SUSTIVA może zmniejszać stężenie worykonazolu we krwi, a worykonazol może zwiększać stężenie leku SUSTIVA we krwi. Jeśli pacjent stosuje te dwa leki razem, dawka worykonazolu musi być zwiększona, a dawka efawirenzu zmniejszona. Wcześniej pacjent musi skonsultować się z lekarzem;
  - itrakonazol. SUSTIVA może zmniejszać stężenie itrakonazolu we krwi;
  - pozakonazol. SUSTIVA może zmniejszać stężenie pozakonazolu we krwi.

- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń pasożytniczych:**
  - prazykwantel: lek SUSTIVA może zmniejszać stężenie prazykwantelu we krwi. Jeśli pacjent stosuje te dwa leki razem, lekarz w razie konieczności może zalecić zwiększenie dawki prazykwantelu.

- **Leki stosowane w leczeniu malarii:**
  - artemeter/lumefantryna: SUSTIVA może zmniejszać stężenie artemeteru/lumefantryny we krwi;
  - atowakwon/proguanil: SUSTIVA może zmniejszać stężenie atowakwonu/proguanilu we krwi.

- **Leki stosowane w leczeniu drgawek (leki przeciwdrgawkowe):** karbamazepina, fenytoina, fenobarbital. SUSTIVA może zmniejszać lub zwiększać stężenie leku przeciwdrgawkowego we krwi. Karbamazepina może osłabić działanie leku SUSTIVA. Lekarz może rozważyć podanie innego leku przeciwdrgawkowego.

- **Leki stosowane w celu zmniejszenia stężenia tłuszczów we krwi (nazywane też statynami):** atorwastatyna, prawastatyna, symwastatyna. SUSTIVA może zmniejszać stężenie statyn we krwi. Lekarz będzie kontrolował stężenie cholesterolu i rozważy zmianę dawki statyny, jeśli będzie taka potrzeba.

- **Metadon** (lek stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów): lekarz może zalecić alternatywne leczenie.

- **Metamizol**, lek stosowany w leczeniu bólu i gorączki.

- **Sertralina** (lek stosowany w leczeniu depresji): może być konieczne dostosowanie dawki sertraliny przez lekarza.

- **Bupropion** (lek stosowany w depresji lub wspomagająco przy rzuceniu palenia wyrobów tytoniowych): może być konieczne dostosowanie dawki bupropionu przez lekarza.

- **Diltiazem lub podobne leki (nazywane antagonistami kanału wapniowego, które są lekami zazwyczaj stosowanymi w nadciśnieniu lub w chorobach serca):** podczas rozpoczynania stosowania leku SUSTIVA, lekarz może dostosować dawkę antagonisty kanału wapniowego.

- **Leki immunosupresyjne takie jak cyklosporyna, syrolimus lub takrolimus** (leki stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu narządów po transplantacji): podczas rozpoczynania lub zaprzestawania stosowania leku SUSTIVA lekarz będzie dokładnie kontrolował stężenie leku immunosupresyjnego w osoczu oraz może dostosować jego dawkę.

- **Hormonalne produkty antykoncepcyjne, takie jak tabletki antykoncepcyjne, produkty antykoncepcyjne do wstrzykiwania (na przykład Depo-Provera) lub implanty antykoncepcyjne (na przykład Implanon):** należy równolegle stosować skuteczne mechaniczne metody zapobiegania ciąży (patrz Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność). Lek SUSTIVA może zmniejszać skuteczność hormonalnych produktów antykoncepcyjnych. U kobiet przyjmujących lek SUSTIVA podczas stosowania implantów antykoncepcyjnych występowały przypadki zajścia w ciążę; nie ustalono jednak, czy antykoncepcja zawiodła na skutek leczenia lekiem SUSTIVA.

- **Warfaryna lub acenokumarol** (leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi): może być konieczne dostosowanie dawki warfaryny lub acenokumarolu przez lekarza.

- **Wyciągi z miłorzębu dwuklapowego *(Ginkgo biloba)*** (produkt ziołowy)

- **Leki, które mają wpływ na rytm serca:**
  - **Leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca,** takie jak flekainid lub metoprolol.
  - **Leki stosowane w leczeniu depresji,** takie jak imipramina, amitryptylina lub klomipramina.
  - **Antybiotyki**, w tym następujące rodzaje antybiotyków: antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imizadol.

Stosowanie leku SUSTIVA z jedzeniem i piciem
Stosowanie leku SUSTIVA na pusty żołądek może zmniejszyć występowanie działań niepożądanych. Należy unikać picia soku grejpfrutowego w trakcie przyjmowania leku SUSTIVA.

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

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

Należy natychmiast powiadomić lekarza o ciąży lub planowanej ciąży. Kobieta będąca w

ciąży może stosować lek SUSTIVA tylko wtedy, kiedy lekarz uzna, że jest to konieczne. Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

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

Kobieta stosująca SUSTIVA **nie powinna karmić piersią.**

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

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

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

Lek SUSTIVA zawiera laktozę w każdej dobowej dawce 600 mg.

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

3. Jak stosować lek SUSTIVA

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

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

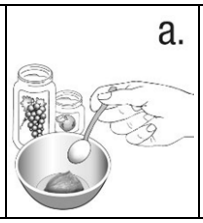
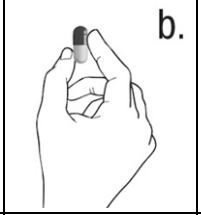
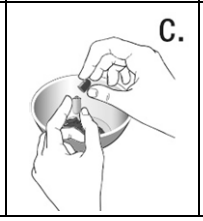
Stosowanie u dzieci i młodzieży
- Sustiva 100 mg w postaci kapsułek twardych można podawać młodzieży i dzieciom, które ukończyły 3 miesiące lub starszym, o masie ciała co najmniej 3,5 kg, które potrafią połykać kapsułki. W przypadku dzieci, które nie są w stanie połknąć twardej kapsułki można rozważyć otwarcie kapsułki i połknięcie jej zawartości z niewielką ilością jedzenia.
- Dawka dla dzieci i młodzieży jest obliczana na podstawie masy ciała i podawana raz na dobę, zgodnie z poniższą tabelą:

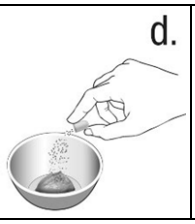
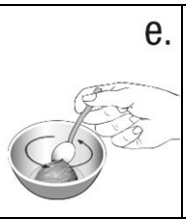
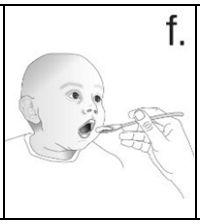
Masa ciała kg	SUSTIVA Dawka (mg)	Liczba kapsułek lub tabletek oraz podawana dawka
3,5 do <5	100	jedna kapsułka 100 mg

Masa ciała kg	SUSTIVA Dawka (mg)	Liczba kapsułek lub tabletek oraz podawana dawka
5 do <7,5	150	jedna kapsułka 100 mg + jedna kapsułka 50 mg
7,5 do <15	200	jedna kapsułka 200 mg
15 do <20	250	jedna kapsułka 200 mg + jedna kapsułka 50 mg
20 do <25	300	trzy kapsułki 100 mg
25 do <32,5	350	trzy kapsułki 100 mg + jedna kapsułka 50 mg
32,5 do <40	400	dwie kapsułki 200 mg
≥40	600	jedna tabletka 600 mg LUB trzy kapsułki 200 mg

Dla dzieci, które nie są w stanie połknąć twardych kapsułek, lekarz może zalecić otwarcie kapsułki i zmieszanie jej zawartości z małą ilością (np. 1-2 łyżeczki) pokarmu (np. jogurtu). Należy delikatnie otwierać kapsułki, aby uniknąć rozsypania lub rozpylenia zawartości kapsułki. Należy chwycić kapsułkę wieczkiem do góry, a następnie ściągnąć je z korpusu kapsułki. Zawartość kapsułki należy zmieszać z pokarmem w małym pojemniku. Podać dziecku mieszaninę tak szybko, jak to możliwe, nie później niż 30 minut po zmieszaniu. Należy upewnić się, że dziecko zjadło całą mieszaninę pokarmu i zawartości kapsułki. Do pustego pojemnika dodać małą ilość (około 2 łyżeczki) pokarmu, wymieszać, aby wchłonął wszelkie resztki leku z pojemnika i podać ponownie całą ilość dziecku.
Przez 2 godziny po podaniu leku nie należy podawać dziecku żadnego dodatkowego jedzenia. Lekarz może zalecić także tę metodę przyjmowania leku SUSTIVA pacjentom dorosłym, którzy nie mogą połknąć kapsułki.

Instrukcje podania poprzez wysypanie zawartości kapsułki:

1	Należy unikać podawania dobowej dawki leku SUSTIVA w ciągu 1 godziny po karmieniu lub posiłku.	
2	Przed i po przygotowaniu kapsułki należy umyć i osuszyć ręce.	
3	Należy wybrać miękki pokarm, który dziecko lubi. Przykładem pokarmu miękkiego jest przecier jabłkowy, galaretka winogronowa, jogurt lub odżywka dla niemowląt. W badaniach preferencji smaku u dorosłych, najwyższą ocenę otrzymał lek SUSTIVA zmieszany z galaretką winogronową.	
4	1-2 łyżeczki pokarmu umieścić w małym pojemniku (ilustracja a).	
5	**Kapsułki leku SUSTIVA otwierać ostrożnie nad pojemnikiem z pokarmem**, zgodnie z opisem czynności w punktach 6-7, **aby nie rozsypać zawartości kapsułki.**	
6	Z rękoma nad pojemnikiem trzymać kapsułkę wieczkiem do góry (patrz ilustracja b).	
7	Ostrożnie ściągnąć wieczko z korpusu kapsułki (ilustracja c).	

8	Wysypać zawartość kapsułki do pokarmu (ilustracja d).		
9	Jeżeli dobowa dawka składa się z więcej niż jednej kapsułki, powtórzyć czynności 5-8 dla każdej kapsułki. **Nie** dodawać więcej pokarmu.		
10	Wymieszać zawartość kapsułki z pokarmem (ilustracja e).		
Czynności 11-14 wykonać w ciągu 30 minut od wymieszania:			
11	Mieszaninę pokarmu i zawartości kapsułki podać dziecku, upewniając się, że dziecko zjadło całą mieszaninę (ilustracja f).		
12	Dodać kolejną niewielką porcję (około 2 łyżeczek) pokarmu do pustego pojemnika, w którym mieszany był pokarm z lekiem (ilustracja a).		
13	Wymieszać, aby zebrać resztki leku pozostałe w pojemniku (ilustracja e).		
14	Ponownie podać dziecku całą zawartość pojemnika (ilustracja f).		
15	**Przez kolejne 2 godziny nie podawać dziecku dodatkowego jedzenia.**		

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku SUSTIVA
W razie przyjęcia zbyt dużej dawki leku SUSTIVA pacjent powinien skontaktować się z lekarzem lub najbliższym oddziałem pogotowia w celu uzyskania porady. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku, aby łatwo było stwierdzić, jaki lek przyjęto.

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

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia,

a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

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

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

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

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

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

Często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100)
- nietypowe sny, trudności w koncentracji, zawroty głowy, ból głowy, trudności w zasypianiu, senność, zaburzenia koordynacji lub równowagi
- ból brzucha, biegunka, uczucie mdłości (nudności), wymioty
- świąd
- zmęczenie
- uczucie lęku, przygnębienia

Badania laboratoryjne mogą wykazać:
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi
- zwiększenie stężenia triglicerydów (kwasów tłuszczowych) we krwi

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 1000)
- nerwowość, niepamięć, stan dezorientacji, drgawki (napady drgawkowe), zaburzenia myślenia;
- niewyraźne widzenie
- uczucie wirowania lub przechylania się (zawroty głowy)
- ból brzucha spowodowany zapaleniem trzustki
- reakcja alergiczna (nadwrażliwość), która może wywołać ciężkie reakcje skórne (rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona)
- zażółcenie skóry lub oczu, świąd lub ból brzucha spowodowany zapaleniem wątroby
- powiększenie piersi u mężczyzn
- agresywne zachowanie, zmiany nastroju, widzenie lub słyszenie nieistniejących zjawisk (omamy), mania (stan psychiczny charakteryzujący się epizodami nadmiernej ruchliwości, podniecenia lub drażliwości), obłęd, myśli samobójcze, katatonia (stan, w którym pacjent pozostaje nieruchomy i oniemiały przez pewien czas)
- świst, dzwonienie lub inne uporczywe szumy uszne
- drżenie
- uderzenia gorąca z zaczerwienieniem

Badania laboratoryjne mogą wykazać:
- zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi

Rzadko (występujące u 1 do 10 pacjentów na 10 000)
- swędząca wysypka wywołana reakcją na światło słoneczne;
- niewydolność wątroby, w niektórych przypadkach prowadząca do zgonu lub konieczności przeszczepienia wątroby, stwierdzona u osób leczonych efawirenzem. Większość przypadków stwierdzono u pacjentów, u których wcześniej rozpoznano chorobę wątroby, ale kilka doniesień dotyczy osób bez stwierdzonych wcześniej chorób wątroby
- nieuzasadnione uczucie niepokoju niezwiązane z halucynacjami, mogące utrudniać jasne i rozsądne myślenie
- samobójstwo.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek SUSTIVA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i na pudełku po: Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek SUSTIVA

- Każda kapsułka twarda leku SUSTIVA zawiera 100 mg efawirenzu jako substancję czynną.
- Ponadto proszek zawarty w kapsułce twardej zawiera laurylosiarczan sodu, laktozę jednowodną, magnezu stearynian i sól sodową glikolanu skrobi.
- Kapsułka zawiera: żelatynę, laurylosiarczan sodu, tytanu dwutlenek (E171) i krzemu dwutlenek (E551).
- Kapsułki oznakowane są atramentem zawierającym czerwień koszenilową (E120), indygokarmin (E132) i tytanu dwutlenek (E171).

Jak wygląda lek SUSTIVA i co zawiera opakowanie
SUSTIVA 100 mg kapsułki twarde pakowany jest w butelki po 30 kapsułek.

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

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Wielka Brytania

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

SUSTIVA 200 mg kapsułki, twarde
efawirenz

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

SUSTIVA, zawierający substancję czynną efawirenz, należy do klasy leków przeciwretrowirusowych zwanych nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTIs). Jest **lekiem przeciwretrowirusowym, zwalczającym zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV-1)** poprzez zmniejszanie liczby wirusów we krwi. Lek stosowany jest u osób dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 3 miesiąca życia i o masie ciała co najmniej 3,5 kg.
SUSTIVA stosowany jest u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Przyjmowanie leku SUSTIVA w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi powoduje zmniejszenie liczby wirusów we krwi. Dzięki temu dojdzie do wzmocnienia układu odpornościowego i zmniejszy się ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku SUSTIVA

Kiedy nie stosować leku SUSTIVA:
- **jeśli pacjent ma uczulenie** na efawirenz lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6). Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty po poradę.

- **jeśli pacjent ma ciężką chorobę wątroby**

- **jeśli u pacjenta występuje choroba serca, taka jak zaburzenia rytmu serca lub częstości akcji serca, wolne tętno lub ciężka choroba serca**

- jeśli ktoś z rodziny pacjenta (rodzice, dziadkowie, rodzeństwo) zmarł nagle w wyniku choroby serca lub urodził się z chorobą serca

- jeśli lekarz stwierdził u pacjenta wysokie lub niskie stężenie elektrolitów we krwi, takich jak potas lub magnez

- **jeśli pacjent stosuje obecnie którykolwiek z** następujących leków (patrz także Lek Sustiva inne leki):
  - **astemizol lub terfenadynę** (stosowane w leczeniu objawów alergii)
  - **beprydyl** (stosowany w leczeniu choroby serca)
  - **cyzapryd** (stosowany w leczeniu zgagi)
  - **alkaloidy sporyszu** (na przykład ergotaminę, dihydroergotaminę, ergonowinę i metyloergonowinę) (stosowane w leczeniu migreny i klasterowych bólów głowy)
  - **midazolam lub triazolam** (stosowane w celu ułatwienia zasypiania)
  - **pimozyd, imipramina, amitryptylina lub klomipramina** (stosowane w leczeniu pewnych stanów psychicznych)
  - **elbaswir lub grazoprewir** (stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C)
  - **ziele dziurawca** (*Hypericum perforatum*) (lek roślinny stosowany w przypadkach depresji i lęku)
  - **flekainid, metoprolol** (stosowane w leczeniu nieregularnego bicia serca)
  - **niektóre antybiotyki** (antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imizadol)
  - **triazolowe leki przeciwgrzybicze**
  - niektóre **leki przeciwmalaryczne**
  - **metadon** (stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów)

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku SUSTIVA należy zwrócić się do lekarza.

- **SUSTIVA musi być przyjmowany z innymi lekami działającymi przeciw wirusowi HIV.** Jeżeli rozpoczyna się leczenie lekiem SUSTIVA dlatego, że dotychczasowe leczenie nie powstrzymało namnażania się wirusa, należy w tym samym czasie rozpocząć leczenie dodatkowym lekiem, nieprzyjmowanym do tej pory.

- Lek ten nie leczy zakażenia wirusem HIV i u pacjenta mogą nadal występować zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.

- Podczas terapii lekiem SUSTIVA należy pozostawać pod stałą opieką lekarską.

- **Należy poinformować lekarza:**

  - **jeśli u pacjenta występowały choroby psychiczne**, w tym depresja, albo pacjent nadużywał leków lub alkoholu. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjent odczuwa objawy depresji, ma myśli samobójcze lub dziwne myśli (patrz punkt 4. *Możliwe działania niepożądane*);

  - **jeśli u pacjenta występowały drgawki (napady padaczkowe lub napady drgawkowe)** lub jeśli pacjent leczony jest lekami przeciwdrgawkowymi, takimi jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina. Jeśli pacjent stosuje którykolwiek z tych leków, lekarz może zlecić badanie stężenia leku przeciwdrgawkowego we krwi, aby upewnić się, że nie zmieniło się ono podczas stosowania leku SUSTIVA. Lekarz może przepisać inny lek przeciwdrgawkowy;

  - **jeśli u pacjenta występowały choroby wątroby, w tym czynne przewlekłe zapalenie wątroby.** Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C oraz leczeni skojarzonymi lekami przeciwretrowirusowymi mają zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu problemów ze strony wątroby. Lekarz może przeprowadzić badania krwi w celu kontroli czynności wątroby lub może zmienić lek.

W przypadku ciężkiej choroby wątroby nie należy stosować leku SUSTIVA (patrz punkt 2. *Kiedy nie stosować leku SUSTIVA*).

- **jeśli u pacjenta występowały zaburzenia pracy serca, takie jak nieprawidłowe przekazywanie sygnałów elektrycznych, nazywane wydłużeniem skorygowanego odstępu QT.**

- **Po rozpoczęciu stosowania leku SUSTIVA należy zwracać uwagę na:**

  - **objawy zawrotów głowy, trudności w zasypianiu, senność, trudności w koncentracji lub nietypowe sny.** Te działania niepożądane mogą pojawić się w pierwszych dwóch dniach leczenia i zwykle przemijają po pierwszych 2 do 4 tygodniach;

  - **jakiekolwiek objawy wysypki skórnej.** Jeśli zaobserwowane zostaną jakiekolwiek objawy ciężkiej wysypki z tworzeniem się pęcherzyków lub gorączką, należy przerwać stosowanie leku SUSTIVA i niezwłocznie powiadomić lekarza. Jeśli u pacjenta podczas stosowania innego leku z klasy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy wystąpiła wysypka, stosowanie leku SUSTIVA może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem jej wystąpienia;

  - **jakiekolwiek objawy zapalenia lub zakażenia.** U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą wystąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować bez wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem; Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

  - **problemy ze strony kości.** U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Dzieci i młodzież
Nie zaleca się stosowania leku SUSTIVA u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy lub o masie ciała mniejszej niż 3,5 kg, ponieważ nie został on dokładnie przebadany w tej grupie pacjentów.

Lek SUSTIVA a inne leki
Nie wolno stosować leku SUSTIVA z niektórymi lekami. Wyszczególniono je w akapicie „Kiedy nie stosować leku SUSTIVA” na początku punktu 2. Należy do nich kilka popularnych leków oraz lek roślinny (ziele dziurawca) i mogą powodować ciężkie interakcje.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent zamierza stosować.

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

- **Inne leki stosowane w zakażeniu HIV:**
  - inhibitory proteazy: darunawir, indynawir, lopinawir/rytonawir, rytonawir, atazanawir wzmocniony rytonawirem, sakwinawir lub fozamprenawir/sakwinawir. Lekarz może rozważyć podanie alternatywnego leku lub zmianę dawki inhibitorów proteazy;
  - marawirok;
  - tabletki złożone, zawierające efawirenz, emtrycytabinę oraz tenofowir. Dopóki lekarz tego nie zaleci, leku SUSTIVA nie należy stosować z tymi tabletkami, gdyż zawierają one efawirenz, substancję czynną leku SUSTIVA.

- **Leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C:** boceprewir, telaprewir, elbaswir/grazoprewir, symeprewir, sofosbuwir/welpataswir, sofosbuwir/welpataswir/woksilaprewir, glekaprewir/pibrentaswir.

- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, w tym gruźlicy i związanego z AIDS** zakażenia Mycobacterium avium complex: klarytromycyna, ryfabutyna, ryfampicyna. Lekarz może rozważyć zmianę dawki lub podanie innego antybiotyku. Dodatkowo lekarz może przepisać większą dawkę leku SUSTIVA.

- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (leki przeciwgrzybicze):**
  - worykonazol. SUSTIVA może zmniejszać stężenie worykonazolu we krwi, a worykonazol może zwiększać stężenie leku SUSTIVA we krwi. Jeśli pacjent stosuje te dwa leki razem, dawka worykonazolu musi być zwiększona, a dawka efawirenzu zmniejszona. Wcześniej pacjent musi skonsultować się z lekarzem;
  - itrakonazol. SUSTIVA może zmniejszać stężenie itrakonazolu we krwi;
  - pozakonazol. SUSTIVA może zmniejszać stężenie pozakonazolu we krwi.

- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń pasożytniczych:**
  - prazykwantel: lek SUSTIVA może zmniejszać stężenie prazykwantelu we krwi. Jeśli pacjent stosuje te dwa leki razem, lekarz w razie konieczności może zalecić zwiększenie dawki prazykwantelu.

- **Leki stosowane w leczeniu malarii:**
  - artemeter/lumefantryna: SUSTIVA może zmniejszać stężenie artemeteru/lumefantryny we krwi;
  - atowakwon/proguanil: SUSTIVA może zmniejszać stężenie atowakwonu/proguanilu we krwi.

- **Leki stosowane w leczeniu drgawek (leki przeciwdrgawkowe):** karbamazepina, fenytoina, fenobarbital. SUSTIVA może zmniejszać lub zwiększać stężenie leku przeciwdrgawkowego we krwi. Karbamazepina może osłabić działanie leku SUSTIVA. Lekarz może rozważyć podanie innego leku przeciwdrgawkowego.

- **Leki stosowane w celu zmniejszenia stężenia tłuszczów we krwi (nazywane też statynami):** atorwastatyna, prawastatyna, symwastatyna. SUSTIVA może zmniejszać stężenie statyn we krwi. Lekarz będzie kontrolował stężenie cholesterolu i rozważy zmianę dawki statyny, jeśli będzie taka potrzeba.

- **Metadon** (lek stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów): lekarz może zalecić

alternatywne leczenie.

Metamizol, lek stosowany w leczeniu bólu i gorączki.

- **Sertralina** (lek stosowany w leczeniu depresji): może być konieczne dostosowanie dawki sertraliny przez lekarza.

- **Bupropion** (lek stosowany w depresji lub wspomagająco przy rzuceniu palenia wyrobów tytoniowych): może być konieczne dostosowanie dawki bupropionu przez lekarza.

- **Diltiazem lub podobne leki (nazywane antagonistami kanału wapniowego, które są lekami zazwyczaj stosowanymi w nadciśnieniu lub w chorobach serca):** podczas rozpoczynania stosowania leku SUSTIVA, lekarz może dostosować dawkę antagonisty kanału wapniowego.

- **Leki immunosupresyjne takie jak cyklosporyna, syrolimus lub takrolimus** (leki stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu narządów po transplantacji): podczas rozpoczynania lub zaprzestawania stosowania leku SUSTIVA lekarz będzie dokładnie kontrolował stężenie leku immunosupresyjnego w osoczu oraz może dostosować jego dawkę.

- **Hormonalne produkty antykoncepcyjne, takie jak tabletki antykoncepcyjne, produkty antykoncepcyjne do wstrzykiwania (na przykład Depo-Provera) lub implanty antykoncepcyjne (na przykład Implanon):** należy równolegle stosować skuteczne mechaniczne metody zapobiegania ciąży (patrz Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność). Lek SUSTIVA może zmniejszać skuteczność hormonalnych produktów antykoncepcyjnych. U kobiet przyjmujących lek SUSTIVA podczas stosowania implantów antykoncepcyjnych występowały przypadki zajścia w ciążę; nie ustalono jednak, czy antykoncepcja zawiodła na skutek leczenia lekiem SUSTIVA.

- **Warfaryna lub acenokumarol** (leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi): może być konieczne dostosowanie dawki warfaryny lub acenokumarolu przez lekarza.

- **Wyciągi z miłorzębu dwuklapowego *(Ginkgo biloba)*** (produkt ziołowy)

- **Leki, które mają wpływ na rytm serca:**
  - **Leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca,** takie jak flekainid lub metoprolol.
  - **Leki stosowane w leczeniu depresji,** takie jak imipramina, amitryptylina lub klomipramina.
  - **Antybiotyki,** w tym następujące rodzaje antybiotyków: antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imizadol.

Stosowanie leku SUSTIVA z jedzeniem i piciem
Stosowanie leku SUSTIVA na pusty żołądek może zmniejszyć występowanie działań niepożądanych. Należy unikać picia soku grejpfrutowego w trakcie przyjmowania leku SUSTIVA.

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

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

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

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

Kobieta stosująca SUSTIVA **nie powinna karmić piersią.**

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

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

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

Lek SUSTIVA zawiera laktozę w każdej dobowej dawce 600 mg.

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

3. Jak stosować lek SUSTIVA

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

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

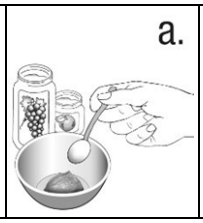
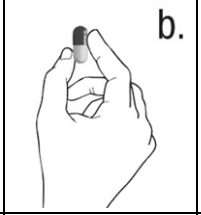
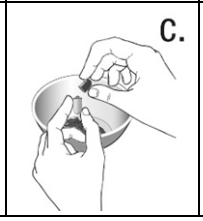
Stosowanie u dzieci i młodzieży
- SUSTIVA 200 mg w postaci kapsułek twardych można podawać młodzieży i dzieciom, które ukończyły 3 miesiące lub starszym, o masie ciała co najmniej 3,5 kg, które potrafią połykać kapsułki. W przypadku dzieci, które nie są w stanie połknąć twardej kapsułki można rozważyć otwarcie kapsułki i połknięcie jej zawartości z niewielką ilością jedzenia.
- Dawka dla dzieci i młodzieży jest obliczana na podstawie masy ciała i podawana raz na dobę, zgodnie z poniższą tabelą:

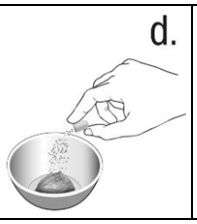
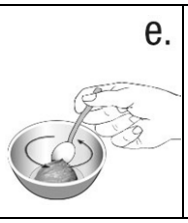
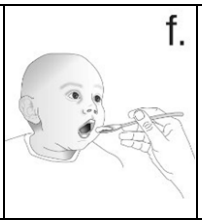
Masa ciała kg	**SUSTIVA Dawka (mg)**	**Liczba kapsułek lub tabletek oraz podawana dawka**
3,5 do <5	100	jedna kapsułka 100 mg

Masa ciała kg	SUSTIVA Dawka (mg)	Liczba kapsułek lub tabletek oraz podawana dawka
5 do <7,5	150	jedna kapsułka 100 mg + jedna kapsułka 50 mg
7,5 do <15	200	jedna kapsułka 200 mg
15 do <20	250	jedna kapsułka 200 mg + jedna kapsułka 50 mg
20 do <25	300	trzy kapsułki 100 mg
25 do <32,5	350	trzy kapsułki 100 mg + jedna kapsułka 50 mg
32,5 do <40	400	dwie kapsułki 200 mg
≥40	600	jedna tabletka 600 mg LUB trzy kapsułki 200 mg

Dla dzieci, które nie są w stanie połknąć twardych kapsułek, lekarz może zalecić otwarcie kapsułki i zmieszanie jej zawartości z małą ilością (np. 1-2 łyżeczki) pokarmu (np. jogurtu). Należy delikatnie otwierać kapsułki, aby uniknąć rozsypania lub rozpylenia zawartości kapsułki. Należy chwycić kapsułkę wieczkiem do góry, a następnie ściągnąć je z korpusu kapsułki. Zawartość kapsułki należy zmieszać z pokarmem w małym pojemniku. Podać dziecku mieszaninę tak szybko, jak to możliwe, nie później niż 30 minut po zmieszaniu. Należy upewnić się, że dziecko zjadło całą mieszaninę pokarmu i zawartości kapsułki. Do pustego pojemnika dodać małą ilość (około 2 łyżeczki) pokarmu, wymieszać, aby wchłonął wszelkie resztki leku z pojemnika i podać ponownie całą ilość dziecku.
Przez 2 godziny po podaniu leku nie należy podawać dziecku żadnego dodatkowego jedzenia. Lekarz może zalecić także tę metodę przyjmowania leku SUSTIVA pacjentom dorosłym, którzy nie mogą połknąć kapsułki.

Instrukcje podania poprzez wysypanie zawartości kapsułki:

1	Należy unikać podawania dobowej dawki leku SUSTIVA w ciągu 1 godziny po karmieniu lub posiłku.	
2	Przed i po przygotowaniu kapsułki należy umyć i osuszyć ręce.	
3	Należy wybrać miękki pokarm, który dziecko lubi. Przykładem pokarmu miękkiego jest przecier jabłkowy, galaretka winogronowa, jogurt lub odżywka dla niemowląt. W badaniach preferencji smaku u dorosłych, najwyższą ocenę otrzymał lek SUSTIVA zmieszany z galaretką winogronową.	
4	1-2 łyżeczki pokarmu umieścić w małym pojemniku (ilustracja a).	
5	**Kapsułki leku SUSTIVA otwierać ostrożnie nad pojemnikiem z pokarmem**, zgodnie z opisem czynności w punktach 6-7, **aby nie rozsypać zawartości kapsułki.**	
6	Z rękoma nad pojemnikiem trzymać kapsułkę wieczkiem do góry (patrz ilustracja b).	
7	Ostrożnie ściągnąć wieczko z korpusu kapsułki (ilustracja c).	

8	Wysypać zawartość kapsułki do pokarmu (ilustracja d).		
9	Jeżeli dobowa dawka składa się z więcej niż jednej kapsułki, powtórzyć czynności 5-8 dla każdej kapsułki. **Nie** dodawać więcej pokarmu.		
10	Wymieszać zawartość kapsułki z pokarmem (ilustracja e).		
Czynności 11-14 wykonać w ciągu 30 minut od wymieszania:			
11	Mieszaninę pokarmu i zawartości kapsułki podać dziecku, upewniając się, że dziecko zjadło całą mieszaninę (ilustracja f).		
12	Dodać kolejną niewielką porcję (około 2 łyżeczek) pokarmu do pustego pojemnika, w którym mieszany był pokarm z lekiem (ilustracja a).		
13	Wymieszać, aby zebrać resztki leku pozostałe w pojemniku (ilustracja e).		
14	Ponownie podać dziecku całą zawartość pojemnika (ilustracja f).		
15	**Przez kolejne 2 godziny nie podawać dziecku dodatkowego jedzenia.**		

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku SUSTIVA
W razie przyjęcia zbyt dużej dawki leku SUSTIVA pacjent powinien skontaktować się z lekarzem lub najbliższym oddziałem pogotowia w celu uzyskania porady. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku, aby łatwo było stwierdzić, jaki lek przyjęto.

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

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia,

a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

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

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

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

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

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

Często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100)
- nietypowe sny, trudności w koncentracji, zawroty głowy, ból głowy, trudności w zasypianiu, senność, zaburzenia koordynacji lub równowagi
- ból brzucha, biegunka, uczucie mdłości (nudności), wymioty
- świąd
- zmęczenie
- uczucie lęku, przygnębienia

Badania laboratoryjne mogą wykazać:
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi
- zwiększenie stężenia triglicerydów (kwasów tłuszczowych) we krwi

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 1000)
- nerwowość, niepamięć, stan dezorientacji, drgawki (napady drgawkowe), zaburzenia myślenia;
- niewyraźne widzenie
- uczucie wirowania lub przechylania się (zawroty głowy)
- ból brzucha spowodowany zapaleniem trzustki
- reakcja alergiczna (nadwrażliwość), która może wywołać ciężkie reakcje skórne (rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona)
- zażółcenie skóry lub oczu, świąd lub ból brzucha spowodowany zapaleniem wątroby
- powiększenie piersi u mężczyzn
- agresywne zachowanie, zmiany nastroju, widzenie lub słyszenie nieistniejących zjawisk (omamy), mania (stan psychiczny charakteryzujący się epizodami nadmiernej ruchliwości, podniecenia lub drażliwości), obłęd, myśli samobójcze, katatonia (stan, w którym pacjent pozostaje nieruchomy i oniemiały przez pewien czas)
- świst, dzwonienie lub inne uporczywe szumy uszne
- drżenie
- uderzenia gorąca z zaczerwienieniem

Badania laboratoryjne mogą wykazać:
- zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi

Rzadko (występujące u 1 do 10 pacjentów na 10 000)
- swędząca wysypka wywołana reakcją na światło słoneczne;
- niewydolność wątroby, w niektórych przypadkach prowadząca do zgonu lub konieczności przeszczepienia wątroby, stwierdzona u osób leczonych efawirenzem. Większość przypadków stwierdzono u pacjentów, u których wcześniej rozpoznano chorobę wątroby, ale kilka doniesień dotyczy osób bez stwierdzonych wcześniej chorób wątroby
- nieuzasadnione uczucie niepokoju niezwiązane z halucynacjami, mogące utrudniać jasne i rozsądne myślenie
- samobójstwo.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek SUSTIVA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce lub blistrze i na pudełku po: Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek SUSTIVA

- Każda kapsułka twarda leku SUSTIVA zawiera 200 mg efawirenzu jako substancję czynną.
- Ponadto proszek zawarty w kapsułce twardej zawiera sodu laurylosiarczan, laktozę jednowodną, magnezu stearynian i sól sodową glikolanu skrobi.
- Kapsułka zawiera: żelatynę, sodu laurylosiarczan, żelaza tlenek żółty (E172), i krzemu dwutlenek (E551).
- Kapsułki oznakowane są atramentem zawierającym czerwień koszenilową (E120), indygokarmin (E132) i tytanu dwutlenek (E171).

Jak wygląda lek SUSTIVA i co zawiera opakowanie
SUSTIVA 200 mg kapsułki twarde pakowany jest w butelki po 90 kapsułek i w opakowania zawierające 42 x 1 kapsułki w aluminiowych blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Wielka Brytania

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

SUSTIVA 600 mg tabletki powlekane
efawirenz

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

Spis treści ulotki

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

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

Lek SUSTIVA, zawierający substancję czynną efawirenz, należy do klasy leków przeciwretrowirusowych zwanych nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTIs). Jest **lekiem przeciwretrowirusowym, zwalczającym zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV-1)** poprzez zmniejszanie liczby wirusów we krwi. Lek stosowany jest u osób dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 3 miesiąca życia i o masie ciała co najmniej 3,5 kg. SUSTIVA stosowany jest u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Przyjmowanie leku SUSTIVA w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi powoduje zmniejszenie liczby wirusów we krwi. Dzięki temu dojdzie do wzmocnienia układu odpornościowego i zmniejszy się ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku SUSTIVA

Kiedy nie stosować leku SUSTIVA
- **jeśli pacjent ma uczulenie** na efawirenz lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty po poradę.**jeśli pacjent ma ciężką chorobę wątrobyjeśli u pacjenta występuje choroba serca, taka jak zaburzenia rytmu serca lub częstości akcji serca, wolne tętno lub ciężka choroba serca**

- jeśli ktoś z rodziny pacjenta (rodzice, dziadkowie, rodzeństwo) zmarł nagle w wyniku choroby serca lub urodził się z chorobą serca

- jeśli lekarz stwierdził u pacjenta wysokie lub niskie stężenie elektrolitów we krwi, takich jak potas lub magnez

- **jeśli pacjent stosuje obecnie którykolwiek z** następujących leków (patrz także Sustiva a inne leki):
  - **astemizol lub terfenadynę** (stosowane w leczeniu objawów alergii)
  - **beprydyl** (stosowany w leczeniu choroby serca)
  - **cyzapryd** (stosowany w leczeniu zgagi)

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

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku SUSTIVA należy omówić to z lekarzem.

- **SUSTIVA musi być przyjmowany z innymi lekami działającymi przeciw wirusowi HIV.** Jeżeli rozpoczyna się leczenie lekiem SUSTIVA dlatego, że dotychczasowe leczenie nie powstrzymało namnażania się wirusa, należy w tym samym czasie rozpocząć leczenie dodatkowym lekiem, nieprzyjmowanym do tej pory.

- Lek ten nie leczy zakażenia wirusem HIV i u pacjenta mogą nadal występować zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.

- Podczas terapii lekiem SUSTIVA należy pozostawać pod stałą opieką lekarską.

- **Należy poinformować lekarza:**

  - **jeśli u pacjenta występowały choroby psychiczne**, w tym depresja, albo pacjent nadużywał leków lub alkoholu. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjent odczuwa objawy depresji, ma myśli samobójcze lub dziwne myśli (patrz punkt 4. *Możliwe działania niepożądane*);

  - **jeśli u pacjenta występowały drgawki (napady padaczkowe lub napady drgawkowe)** lub jeśli pacjent leczony jest lekami przeciwdrgawkowymi, takimi jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina. Jeśli pacjent stosuje którykolwiek z tych leków, lekarz może zlecić badanie stężenia leku przeciwdrgawkowego we krwi, aby upewnić się, że nie zmieniło się ono podczas stosowania leku SUSTIVA. Lekarz może przepisać inny lek przeciwdrgawkowy;

  - **jeśli u pacjenta występowały choroby wątroby, w tym czynne przewlekłe zapalenie wątroby.** Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C oraz leczeni skojarzonymi lekami przeciwretrowirusowymi mają zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu problemów ze strony wątroby. Lekarz może przeprowadzić badania krwi w celu kontroli czynności wątroby lub może zmienić lek. **W przypadku ciężkiej choroby wątroby nie należy stosować leku SUSTIVA** (patrz punkt 2. *Kiedy nie stosować leku SUSTIVA*).

- **jeśli u pacjenta występowały zaburzenia pracy serca, takie jak nieprawidłowe przekazywanie sygnałów elektrycznych, nazywane wydłużeniem skorygowanego odstępu QT.**

- **Po rozpoczęciu stosowania leku SUSTIVA, należy zwracać uwagę na:**

  - **objawy zawrotów głowy, trudności w zasypianiu, senność, trudności w koncentracji lub nietypowe sny.** Te działania niepożądane mogą pojawić się w pierwszych dwóch dniach leczenia i zwykle przemijają po pierwszych 2 do 4 tygodniach;

  - **jakiekolwiek objawy wysypki skórnej.** Jeśli zaobserwowane zostaną jakiekolwiek objawy ciężkiej wysypki z tworzeniem się pęcherzyków lub gorączką, należy przerwać stosowanie leku SUSTIVA i niezwłocznie powiadomić lekarza. Jeśli u pacjenta podczas stosowania innego leku z klasy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy wystąpiła wysypka, stosowanie leku SUSTIVA może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem jej wystąpienia;

  - **jakiekolwiek objawy zapalenia lub zakażenia.** U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą wystąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować bez wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.
    Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia;

  - **problemy ze strony kości.** U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Dzieci i młodzież
Nie zaleca się stosowania leku SUSTIVA u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy lub o masie ciała mniejszej niż 3,5 kg, ponieważ nie został on dokładnie przebadany w tej grupie pacjentów.

Lek SUSTIVA a inne leki
Nie wolno stosować leku SUSTIVA z niektórymi lekami. Wyszczególniono je w akapicie „Kiedy nie stosować leku SUSTIVA”, na początku punktu 2. Należy do nich kilka popularnych leków oraz lek roślinny (ziele dziurawca) i mogą powodować ciężkie interakcje.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent zamierza stosować.

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

- **Inne leki stosowane w zakażeniu HIV:**
  - inhibitory proteazy: darunawir, indynawir, lopinawir/rytonawir, rytonawir, atazanawir wzmocniony rytonawirem, sakwinawir lub fozamprenawir/sakwinawir. Lekarz może rozważyć podanie alternatywnego leku lub zmianę dawki inhibitorów proteazy;
  - marawirok;
  - tabletki złożone, zawierające efawirenz, emtrycytabinę oraz tenofowir. Dopóki lekarz tego nie zaleci, leku SUSTIVA nie należy stosować z tymi tabletkami, gdyż zawierają one efawirenz, substancję czynną leku SUSTIVA.

- **Leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C:** boceprewir, telaprewir, elbaswir/grazoprewir, symeprewir, sofosbuwir/welpataswir, sofosbuwir/welpataswir/woksilaprewir, glekaprewir/pibrentaswir.

- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, w tym gruźlicy i związanego z AIDS** zakażenia *Mycobacterium avium complex*: klarytromycyna, ryfabutyna, ryfampicyna. Lekarz może rozważyć zmianę dawki lub podanie innego antybiotyku. Dodatkowo lekarz może przepisać większą dawkę leku SUSTIVA.

- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (leki przeciwgrzybicze):**
  - worykonazol. SUSTIVA może zmniejszać stężenie worykonazolu we krwi, a worykonazol może zwiększać stężenie leku SUSTIVA we krwi. Jeśli pacjent stosuje te dwa leki razem, dawka worykonazolu musi być zwiększona, a dawka efawirenzu zmniejszona. Wcześniej pacjent musi skonsultować się z lekarzem;
  - itrakonazol. SUSTIVA może zmniejszać stężenie itrakonazolu we krwi;
  - pozakonazol. SUSTIVA może zmniejszać stężenie pozakonazolu we krwi.

- **Leki stosowane w leczeniu zakażeń pasożytniczych:**
  - prazykwantel: lek SUSTIVA może zmniejszać stężenie prazykwantelu we krwi. Jeśli pacjent stosuje te dwa leki razem, lekarz w razie konieczności może zalecić zwiększenie dawki prazykwantelu.

- **Leki stosowane w leczeniu malarii:**
  - artemeter/lumefantryna: SUSTIVA może zmniejszać stężenie artemeteru/lumefantryny we krwi;
  - atowakwon/proguanil: SUSTIVA może zmniejszać stężenie atowakwonu/proguanilu we krwi.

- **Leki stosowane w leczeniu drgawek (leki przeciwdrgawkowe):** karbamazepina, fenytoina, fenobarbital. SUSTIVA może zmniejszać lub zwiększać stężenie leku przeciwdrgawkowego we krwi. Karbamazepina może osłabić działanie leku SUSTIVA. Lekarz może rozważyć podanie innego leku przeciwdrgawkowego.

- **Leki stosowane w celu zmniejszenia stężenia tłuszczów we krwi (nazywane też statynami):** atorwastatyna, prawastatyna, symwastatyna. SUSTIVA może zmniejszać stężenie statyn we krwi. Lekarz będzie kontrolował stężenie cholesterolu i rozważy zmianę dawki statyny, jeśli będzie taka potrzeba.

- **Metadon** (lek stosowany w leczeniu uzależnienia od opioidów): lekarz może zalecić alternatywne leczenie.

- **Metamizol,** lek stosowany w leczeniu bólu i gorączki.

- **Sertralina** (lek stosowany w leczeniu depresji): może być konieczne dostosowanie dawki sertraliny przez lekarza.

- **Bupropion** (lek stosowany w depresji lub wspomagająco przy rzuceniu palenia wyrobów tytoniowych): może być konieczne dostosowanie dawki bupropionu przez lekarza.

- **Diltiazem lub podobne leki (nazywane antagonistami kanału wapniowego, które są lekami zazwyczaj stosowanymi w nadciśnieniu lub w chorobach serca):** podczas rozpoczynania stosowania leku SUSTIVA, lekarz może dostosować dawkę antagonisty kanału wapniowego.

- **Leki immunosupresyjne takie jak cyklosporyna, syrolimus lub takrolimus** (leki stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu narządów po transplantacji): podczas rozpoczynania lub zaprzestawania stosowania leku SUSTIVA lekarz będzie dokładnie kontrolował stężenie leku immunosupresyjnego w osoczu oraz może dostosować jego dawkę.

- **Hormonalne produkty antykoncepcyjne, takie jak tabletki antykoncepcyjne, produkty antykoncepcyjne do wstrzykiwania (na przykład Depo-Provera) lub implanty antykoncepcyjne (na przykład Implanon):** należy równolegle stosować skuteczne mechaniczne metody zapobiegania ciąży (patrz: Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność). Lek SUSTIVA może zmniejszać skuteczność hormonalnych produktów antykoncepcyjnych. U kobiet przyjmujących lek SUSTIVA podczas stosowania implantów antykoncepcyjnych występowały przypadki zajścia w ciążę; nie ustalono jednak, czy antykoncepcja zawiodła na skutek leczenia lekiem SUSTIVA.

- **Warfaryna lub acenokumarol** (leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi): może być konieczne dostosowanie dawki warfaryny lub acenokumarolu przez lekarza.

- **Wyciągi z miłorzębu dwuklapowego (*Ginkgo biloba*)** (lek ziołowy)

- **Leki, które mają wpływ na rytm serca:**
  - **Leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca,** takie jak flekainid lub metoprolol.
  - **Leki stosowane w leczeniu depresji,** takie jak imipramina, amitryptylina lub klomipramina.
  - **Antybiotyki**, w tym następujące rodzaje antybiotyków: antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, imizadol.

Stosowanie leku SUSTIVA z jedzeniem i piciem
Stosowanie leku SUSTIVA na pusty żołądek może zmniejszyć występowanie działań niepożądanych. Należy unikać picia soku grejpfrutowego w trakcie przyjmowania leku SUSTIVA.

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

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

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

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

Kobieta stosująca SUSTIVA **nie powinna karmić piersią.**

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

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

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

Lek SUSTIVA zawiera laktozę w każdej dobowej dawce 600 mg.

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

3. Jak stosować lek SUSTIVA

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

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży
- Dzieci które ważą mniej niż 40 kg nie powinny zażywać tabletek powlekanych SUSTIVIA.
- Dawka dla dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg wynosi 600 mg raz na dobę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku SUSTIVA
W razie przyjęcia zbyt dużej dawki leku SUSTIVA pacjent powinien skontaktować się z lekarzem lub najbliższym oddziałem pogotowia w celu uzyskania porady. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku, aby łatwo było stwierdzić, jaki lek przyjęto.

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

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

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

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

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

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

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

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

Często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100)
- nietypowe sny, trudności w koncentracji, zawroty głowy, ból głowy, trudności w zasypianiu, senność, zaburzenia koordynacji lub równowagi
- ból brzucha, biegunka, uczucie mdłości (nudności), wymioty
- świąd
- zmęczenie
- uczucie lęku, przygnębienia

Badania laboratoryjne mogą wykazać:
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi
- zwiększenie stężenia triglicerydów (kwasów tłuszczowych) we krwi.

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 1000)
- nerwowość, niepamięć, stan dezorientacji, drgawki (napady drgawkowe), zaburzenia myślenia
- niewyraźne widzenie
- uczucie wirowania lub przechylania się (zawroty głowy)
- ból brzucha spowodowany zapaleniem trzustki
- reakcja alergiczna (nadwrażliwość), która może wywołać ciężkie reakcje skórne (rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona)
- zażółcenie skóry lub oczu, świąd lub ból brzucha spowodowany zapaleniem wątroby
- powiększenie piersi u mężczyzn
- agresywne zachowanie, zmiany nastroju, widzenie lub słyszenie nieistniejących zjawisk (omamy), mania (stan psychiczny charakteryzujący się epizodami nadmiernej ruchliwości, podniecenia lub drażliwości), obłęd, myśli samobójcze, katatonia (stan, w którym pacjent pozostaje nieruchomy i oniemiały przez pewien czas)
- świst, dzwonienie lub inne uporczywe szumy uszne
- drżenie
- uderzenia gorąca z zaczerwienieniem

Badania laboratoryjne mogą wykazać:
- zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi.

Rzadko (występujące u 1 do 10 pacjentów na 10 000)
- swędząca wysypka wywołana reakcją na światło słoneczne
- niewydolność wątroby, w niektórych przypadkach prowadząca do zgonu lub konieczności przeszczepienia wątroby, stwierdzona u osób leczonych efawirenzem. Większość przypadków stwierdzono u pacjentów, u których wcześniej rozpoznano chorobę wątroby, ale kilka doniesień dotyczy osób bez stwierdzonych wcześniej chorób wątroby
- nieuzasadnione uczucie niepokoju niezwiązane z halucynacjami, mogące utrudniać jasne i rozsądne myślenie
- samobójstwo.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek SUSTIVA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i na pudełku po: Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek SUSTIVA

- Każda tabletka powlekana leku SUSTIVA zawiera 600 mg efawirenzu (substancja czynna).
- Ponadto rdzeń tabletki zawiera sól sodową kroskarmelozy, celulozę mikrokrystaliczną, sodu laurylosiarczan, hydroksypropylocelulozę, laktozę jednowodną i magnezu stearynian.

- Otoczka zawiera: hypromelozę (E464), tytanu dwutlenek (E171), makrogol 400, żelaza tlenek żółty (E172) i wosk carnauba.

Jak wygląda lek SUSTIVA i co zawiera opakowanie
SUSTIVA 600 mg w postaci tabletek powlekanych jest dostępny w butelkach po 30 tabletek.

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

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Wielka Brytania

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

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