

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SUSTIVA 50 mg tvrdé tobolky
SUSTIVA 100 mg tvrdé tobolky
SUSTIVA 200 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

SUSTIVA 50 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje efavirenzum 50 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 28,5 mg monohydrátu laktózy.

SUSTIVA 100 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje efavirenzum 100 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 57,0 mg monohydrátu laktózy.

SUSTIVA 200 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje efavirenzum 200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 114 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

SUSTIVA 50 mg tvrdé tobolky

Tmavožluto-bílá, potíštěná "SUSTIVA" na tmavožlutém víčku a "50 mg" na bílém těle.

SUSTIVA 100 mg tvrdé tobolky

Bílá, potíštěná "efavirenz" na těle a "100 mg" na víčku.

SUSTIVA 200 mg tvrdé tobolky

Tmavě žlutá, potíštěná "SUSTIVA" na těle a "200 mg" na víčku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek SUSTIVA je indikován ke kombinované antivirové léčbě dospělých, dospívajících a dětí ve věku 3 měsíce a starších s tělesnou hmotností alespoň 3,5 kg, infikovaných virem lidské imunodeficiencie (HIV-1).

Přípravek SUSTIVA dosud nebyl dostatečně hodnocen u pacientů v pokročilém stádiu onemocnění HIV, tedy u pacientů s počtem buněk CD4 < 50 buněk/mm³ nebo po selhání léčebných režimů využívajících inhibitory proteáz (PI). I když nebyla pozorována zkřížená rezistence efavirenzu s PI, není v současnosti k dispozici dostatek údajů o účinnosti následného použití kombinované terapie založené na použití PI po selhání léčebných režimů, při nichž byl použit přípravek SUSTIVA.

Přehled klinických a farmakodynamických informací: viz bod 5.1.

Dávkování

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie musí být zahájena lékařem se zkušenostmi s léčbou infekce HIV.

Dávkování

Efavirenz je nutno podávat v kombinaci s jinými antiretrovirovými přípravky (viz bod 4.5).

Aby pacienti lépe snášeli neurologické nežádoucí účinky, doporučuje se užívat přípravek před spaním (viz bod 4.8).

Dospělí:

Doporučená dávka přípravku efavirenz v kombinaci s inhibitory reverzní transkriptázy na bázi nukleosidových analogů (nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor, NRTI) s nebo bez PI (viz bod 4.5) je 600 mg per os jednou denně.

Úprava dávky:

Pokud se přípravek efavirenz podává současně s vorikonazolem, musí se udržovací dávka vorikonazolu zvýšit na 400 mg každých 12 hodin a dávka přípravku efavirenz se musí snížit o 50%, t.j. na 300 mg jednou denně. Pokud je léčba vorikonazolem ukončena, musí se efavirenz začít podávat v původním dávkování (viz bod 4.5).

Pokud se přípravek efavirenz podává současně s rifampicinem pacientům vážícím 50 kg nebo více, je možno zvážit zvýšení dávky přípravku efavirenz na 800 mg/den (viz bod 4.5).

Pediatrická populace (3 měsíce až 17 let)

Doporučená dávka přípravku efavirenz v kombinaci s PI a/nebo NRTI u pacientů ve věku od 3 měsíců do 17 let je uvedena v tabulce 1. Neporušené tvrdé tobolky efavirenz lze podávat pouze dětem, které dokáží tvrdé tobolky spolehlivě spolknout.

Tabulka 1: Dětské dávky podávané jednou denně*

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka přípravku efavirenz (mg)	Počet tobolek nebo tablet a síla dávky k podání
3,5 až < 5	100	jedna 100 mg tobolka
5 až < 7,5	150	jedna 100 mg tobolka + jedna 50 mg tobolka
7,5 až < 15	200	jedna 200 mg tobolka
15 až < 20	250	jedna 200 mg tobolka + jedna 50 mg tobolka
20 až < 25	300	tři 100 mg tobolky
25 až < 32,5	350	tři 100 mg tobolky + jedna 50 mg tobolka
32,5 až < 40	400	dvě 200 mg tobolky
≥ 40	600	jedna 600 mg tobolka NEBO tři 200 mg tobolky

*Pro informace o biologické dostupnosti obsahu tobolky po smísení s jídlem viz bod 5.2.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika efavirenzu nebyla u pacientů s nedostatečností ledvin hodnocena; nicméně do moči se v nezměněné formě vylučuje méně než 1% dávky efavirenzu, takže vliv poruchy funkce ledvin na eliminaci efavirenzu by měl být minimální (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Pacienti s lehkou poruchou jater mohou být léčeni běžně doporučovanou dávkou efavirenzu. Pacienti musí být pečlivě sledováni, zda se u nich nevyskytnou nežádoucí účinky závislé na dávce, zvláště neurologické příznaky (viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost efavirenzu u dětí mladších 3 než měsíce nebo s tělesnou hmotností do 3,5 kg nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Doporučuje se, užívat efavirenz na lačný žaludek. Zvýšená koncentrace efavirenzu pozorovaná po podání efavirenzu s jídlem, může vést ke zvýšení četnosti nežádoucích účinků (viz bod 4.4 a 5.2).

Pacienti, kteří nemohou polykat

Vysypání tobolky: u pacientů ve věku minimálně 3 měsíce a s tělesnou hmotností minimálně 3,5 kg, kteří nemohou spolknout tobolky, může být obsah tobolky podán s malým množstvím jídla, a to metodou vysypání obsahu tobolky do jídla (návod viz bod 6.6). Po dobu 2 hodin po podání přípravku efavirenz nesmí být konzumováno žádné další jídlo.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (třída C Child-Pughovy klasifikace) (viz bod 5.2).

Současné podávání s terfenadinem, astemizolem, cisapridem, midazolamem, triazolamem, pimozidem, bepridilem nebo námelovými alkaloidy (např. ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin a methylergometrin), protože kompetice efavirenzu o CYP3A4 by mohla vést k inhibici metabolismu a případným závažným a/nebo život ohrožujícím nežádoucím účinkům (například poruchy srdečního rytmu, prodloužení sedace nebo deprese dechové funkce) (viz bod 4.5).

Současné podávání s lbasvirem a grazoprevirem kvůli potenciálnímu významnému snížení koncentrace elbasviru a grazopreviru v plazmě (viz bod 4.5).

Rostlinné přípravky obsahující třezalku (*Hypericum perforatum*) kvůli riziku snížených plazmatických koncentrací a snížených klinických účinků efavirenzu (viz bod 4.5).

Pacienti s:

- rodinnou anamnézou náhlého úmrtí nebo kongenitálním prodloužením QTc intervalu na elektrokardiogramu nebo s jinými klinickými stavy, u kterých je známo, že prodlužují QTc interval.
- anamnézou symptomatických srdečních arytmií nebo s klinicky relevantní bradykardií nebo s kongestivním srdečním selháním doprovázeným snížením ejekční frakce levé srdeční komory.
- závažnou poruchou rovnováhy elektrolytů, např. hypokalemie nebo hypomagnesemie.

Pacienti užívající léčivé přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QTc interval (proarytmika).

Mezi tyto léčivé přípravky patří:

- antiarytmika tříd IA a III,
- neuroleptika, antidepressiva,
- určitá antibiotika včetně některých látek z následujících tříd: makrolidy, fluorochinoliny, imidazolová a triazolová antimykotika,
- určitá nesedativní antihistaminika (terfenadin, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,
- určitá antimalarika,
- methadon.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při léčbě infekce HIV se efavirenz nesmí používat samostatně ani se nesmí přidávat jako jediný další přípravek k selhávajícímu léčebnému režimu. Dochází rychle ke vzniku rezistence viru, pokud se efavirenz podává jako monoterapie. Při volbě nového antiretrovirového přípravku (antiretrovirových přípravků), podávaného v kombinaci s efavirenzem, je nutno vzít v úvahu možnost zkřížené rezistence viru (viz bod 5.1).

Současné podávání efavirenzu s tabletovou fixní kombinací obsahující efavirenz, emtricitabin a tenofovir-disoproxil, se nedoporučuje, pokud není potřebné pro úpravu dávky (například s rifampicinem).

Současné podávání sofosbuviru/velpatasviru s efavirenzem se nedoporučuje (viz bod 4.5).
Současné podávání velpatasviru/sofosbuviru/voxilapreviru s efavirenzem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Současné podávání glekapreviru/pibrentasviru s efavirenzem může významně snižovat koncentraci glekapreviru a pibrentasviru v plazmě, čímž se snižuje terapeutický účinek. Současné podávání glekapreviru/pibrentasviru s efavirenzem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Současné užívání výtažků z *Ginkgo biloba* se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Při předepisování léčivých přípravků současně s přípravkem efavirenz se lékař musí seznámit s příslušným Souhrnem údajů o přípravku.

Jestliže se pro podezření na nesnášenlivost vysadí z kombinovaného léčebného režimu některý antiretrovirový léčivý přípravek, je třeba pečlivě zvážit současné vysazení všech antiretrovirových léčivých přípravků. Opětnou aplikaci antiretrovirových léčivých přípravků je nutno zahájit současně, po vymizení symptomů nesnášenlivosti. Přerušovaná monoterapie a následně opětné nasazování antiretrovirových přípravků není vhodné, protože se tak zvyšuje možnost selekce rezistentních virů.

Vyrážka:

V klinických studiích s efavirenzem byl hlášen rozvoj mírné až středně těžké vyrážky, která obvykle při pokračování terapie vymizela. Podávání vhodných antihistaminik a/nebo kortikosteroidů může zlepšit snášenlivost a urychlit vymizení vyrážky. Závažná vyrážka s tvorbou puchýřů, vlhkou deskvamací nebo s tvorbou vředů byla popsána u méně než 1% nemocných léčených efavirenzem. Incidence erythema multiforme nebo Stevensova-Johnsonova syndromu dosahovala přibližně 0,1%. U pacientů se závažnou vyrážkou provázenou tvorbou puchýřů, deskvamací, postižením sliznic nebo horečkou se musí podávání efavirenzu přerušit. Pokud se terapie efavirenzem přeruší, je třeba také zvážit přerušeni léčby dalšími antiretrovirovými přípravky, aby se zabránilo vývoji rezistentních virů (viz bod 4.8).

Zkušenosti s efavirenzem u pacientů, kteří vysadili jiná antiretrovirová léčiva ze třídy NNRTI, jsou omezené (viz bod 4.8). Efavirenz se u pacientů, kteří během užívání jiného léčiva ze skupiny NNRTI měli život ohrožující kožní reakce (např. Stevens-Johnsonův syndrom), nedoporučuje.

Psychiatrické symptomy:

U pacientů léčených efavirenzem byly popsány nežádoucí psychiatrické účinky. Zdá se, že riziko těchto závažných psychiatrických nežádoucích účinků je větší u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze. Hlavně těžká deprese se vyskytovala častěji u jedinců s depresí v anamnéze. Po uvedení přípravku na trh se objevila i hlášení o těžké depresi, dokonané sebevraždě, bludech, chování připomínajícím psychózu a katatonii. Pacienty je nutno poučit, aby v případě, že se u nich objeví symptomy jako těžká deprese, psychóza nebo sebevražedné sklony, okamžitě vyhledali svého lékaře, který zjistí, zda mohou uvedené symptomy souviset s užíváním efavirenu, a v kladném případě rozhodne, zda rizika pokračování léčby převažují nad přínosem (viz bod 4.8).

Neurologické symptomy:

Symptomy včetně - ne však pouze - závratí, nespavosti, ospalosti, poruchy soustředění a „divokých“ snů představují často uváděné nežádoucí účinky u pacientů, kteří v klinických studiích dostávali efavirenz v dávce 600 mg denně (viz bod 4.8). Neurologické symptomy se obvykle začínají objevovat během jednoho nebo dvou dnů terapie a obvykle ustupují po prvních 2-4 týdnech. Pacienty je nutno informovat o tom, že, pokud se tyto časté symptomy vyskytnou, nejspíše se v dalším průběhu terapie zmírní a neznamená to, že následně dojde k rozvoji některého z méně častých psychiatrických symptomů.

Záchvaty:

U dospělých a pediatrických pacientů užívajících přípravky efavirenu byly pozorovány konvulze, obvykle v případě známé anamnézy záchvatů. U pacientů kterým jsou současně podávány antikonvulzní léčivé přípravky primárně metabolizované játry, jako je fenytoin, karbamazepin a fenobarbital, může být nutné pravidelně monitorovat plazmatické koncentrace. Ve studii na lékové interakce došlo k poklesu plazmatické koncentrace karbamazepinu, když byl karbamazepin podán spolu s efavirenzem (viz bod 4.5). Opatrnosti je třeba u všech pacientů se záchvaty v anamnéze.

Jaterní příhody:

U pacientů bez stávající choroby jater nebo jiných identifikovatelných rizikových faktorů bylo po uvedení na trh hlášeno několik případů selhání jater (viz bod 4.8). U pacientů se stávající dysfunkcí jater nebo s jinými rizikovými faktory je nutno zvážit monitoring jaterních enzymů.

Prodloužení intervalu QTc

Při použití efavirenu bylo pozorováno prodloužení intervalu QTc (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud se efavirenz má podávat s léky se známým rizikem výskytu torsade de pointes nebo pacientům s vyšším rizikem výskytu torsade de pointes, zvažte k němu alternativní léčbu.

Vliv jídla:

Ppodávání přípravku efavirenu spolu s jídlem může zvyšovat expozici efavirenu (viz bod 5.2) a může vést ke zvýšení četnosti nežádoucích účinků (viz bod 4.8). Doporučuje se užívat přípravek efavirenz, nejlépe před spaním.

Syndrom imunitní reaktivace:

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy, CART*) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce

na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis jiroveci* (dříve známá jako *Pneumocystis carinii*). Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba. Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Osteonekróza:

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Zvláštní skupiny pacientů:

Jaterní onemocnění:

Efavirenz je u pacientů s těžkou poruchou funkce jater kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2) a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje, protože není k dispozici dostatek údajů, na základě kterých by bylo možno určit, zda není nutná úprava dávky. Vzhledem k extenzivnímu metabolismu efavirenzu zprostředkovanému cytochromem P450 a k omezeným klinickým zkušenostem u pacientů s chronickým onemocněním jater si podávání efavirenzu nemocným s mírnou poruchou funkce jater vyžaduje opatrnost. Pacienty je třeba pozorně sledovat zda u nich nedochází k rozvoji nežádoucích účinků závislých na dávce, zvláště neurologických symptomů. Za účelem hodnocení stavu onemocnění jater je nutno pravidelně provádět laboratorní testy (viz bod 4.2).

U pacientů s existujícími významnými poruchami funkce jater nebyla bezpečnost a účinnost efavirenzu stanovena. U pacientů s chronickou hepatitidou typu B nebo C léčených kombinovanou antiretrovirovou terapií existuje zvýšené riziko závažných a potenciálně fatálních hepatálních nežádoucích účinků. Pacienti s již přítomnou dysfunkcí jater včetně chronické aktivní hepatitidy mají během kombinované antiretrovirové terapie zvýšený výskyt poruch jaterní funkce, a měli by být sledováni způsobem odpovídajícím běžné praxi. Pokud se objeví důkazy o zhoršení jaterního onemocnění nebo o trvalém zvýšení sérových aminotransferáz na více než pětinašobek horní hranice normálního rozmezí, je nutno posoudit přínos pokračování léčby efavirenzem oproti potenciálním rizikům významné hepatální toxicity. U těchto nemocných je nutno zvážit přerušeni nebo ukončení léčby (viz bod 4.8).

Sledování jaterních enzymů se doporučuje i u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky spojené s jaterní toxicitou. V případě současné antivirové terapie hepatitidy typu B nebo C je třeba seznámit se s odpovídajícími informacemi o těchto přípravcích.

Renální insuficience:

Farmakokinetika efavirenzu nebyla zjišťována u pacientů s renální nedostatečností; v nezměněné podobě se však močí vylučuje méně než 1% dávky efavirenzu, takže by důsledky poruchy renální funkce na vylučování efavirenzu měly být minimální (viz bod 4.2). K dispozici nejsou žádné zkušenosti u pacientů se závažným renálním selháním, proto se doporučuje tuto populaci pozorně sledovat z hlediska bezpečnosti.

Starší pacienti:

V klinických studiích nebyl hodnocen dostatečný počet starších jedinců, aby bylo možné stanovit, zda starší nemocní reagují jinak, než mladší pacienti.

Pediatrická populace

Efavirenz nebyl zkoušen u dětí ve věku do 3 měsíců nebo s tělesnou hmotností pod 3,5 kg. Z tohoto důvodu se nemá efavirenz podávat dětem mladším než 3 měsíce.

Vyřážka byla hlášena u 59 ze 182 dětí (32 %) léčených efavirenzem, přičemž u šesti pacientů byla závažná. Před zahájením terapie efavirenzem u dětí lze zvážit možnost profylaxe vhodnými antihistaminiky.

Laktóza:

Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózo-galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Efavirenz je *in vivo* induktorem CYP3A4, CYP2B6 a UGT1A1. Sloučeniny, které jsou substráty těchto enzymů, mohou mít snížené plazmatické koncentrace, pokud se podávají spolu s efavirenzem. *In vitro* je efavirenz rovněž inhibítoem CYP3A4. Efavirenz proto teoreticky může zpočátku zvyšovat expozici substrátům CYP3A4, přičemž u substrátů CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem je nutná opatrnost (viz bod 4.3). Efavirenz může být induktorem CYP2C19 a CYP2C9; nicméně *in vitro* lze rovněž pozorovat inhibici, přičemž čistý výsledek současného podávání se substráty těchto enzymů není jasný (viz bod 5.2).

Expozice efavirenzu se může zvýšit, pokud se podává s léčivými přípravky (např. ritonavirem) nebo potravinami (např. s grapefruitovou šťávou), které inhibují aktivitu CYP3A4 nebo CYP2B6. Sloučeniny nebo rostlinné přípravky (například výtažky z *Ginkgo biloba* a třezalky tečkované), které indukují tyto enzymy, mohou vést ke snížení plazmatických koncentrací efavirenzu. Současné užívání třezalky tečkované je kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné užívání výtažků z *Ginkgo biloba* se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Léky prodlužující QTc interval

Efavirenz je kontraindikován při současném užívání léčivých přípravků (které mohou způsobit prodloužení QTc intervalu a torsade de pointes) jako jsou: antiarytmika tříd IA a III, neuroleptika a antidepressiva, určitá antibiotika včetně látek z následujících tříd: makrolidy, fluorochinolony, imidazolová a triazolová antimykotika, určitá nesesedativní antihistaminika (terfenadin, astemizol), cisaprid, flekainid, určitá antimalarika a methadon (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Kontraindikace současného podávání

Efavirenz se nesmí podávat současně s terfenadinem, astemizolem, cisapridem, midazolamem, triazolamem, pimozidem, bepridilem nebo námelovými alkaloidy (např. ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin a methylergometrin), protože inhibice jejich metabolismu může vést k závažným, život ohrožujícím příhodám (viz bod 4.3).

Elbasvir/grazoprevir

Současné podávání efavirenzu s elbasvirem/grazoprevirem je kontraindikováno, protože může vést ke ztrátě virologické odpovědi na elbasvir/grazoprevir. Tato ztráta je důsledkem významného snížení koncentrace elbasviru a grazopreviru v plazmě způsobovaného indukci CYP3A4 (viz bod 4.3).

Třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum):

Současné podávání efavirenzu a třezalky tečkované nebo bylinných přípravků s obsahem třezalky tečkované je kontraindikováno. Plazmatické hladiny efavirenzu mohou být současným podáváním třezalky tečkované sníženy v důsledku indukce enzymů metabolizujících léčivo a/nebo transportních proteinů třezalkou tečkovanou. Pokud pacient již třezalku tečkovanou užívá, vysadte ji, zkontrolujte virové hladiny, a pokud je to možné, hladiny efavirenzu. Hladiny efavirenzu se mohou při vysazení třezalky tečkované zvýšit a dávku efavirenzu může být nutné upravit. Indukční účinky třezalky tečkované mohou přetrvávat po dobu nejméně 2 týdnů po ukončení léčby (viz bod 4.3).

Další interakce

Interakce mezi efavirenzem a inhibitory proteázy, jinými antiretrovirovými látkami než jsou inhibitory proteázy a dalšími neantiretrovirovými léčivy jsou uvedeny v Tabulce 2 dále (zvýšení je označeno symbolem “↑”, pokles symbolem “↓”, beze změny symbolem “↔” a jednou za 8 nebo 12 hodin jako “à 8h” respektive “à 12h”). Pokud jsou k dispozici, jsou 90% nebo 95% intervaly spolehlivosti uvedeny v kulatých závorkách. Studie byly provedeny na zdravých dobrovolnících, pokud není uvedeno jinak.

Tabulka 2: Interakce mezi efavirenzem a dalšími léčivy u dospělých

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
ANTIINFECTIVA		
HIV antivirotika		
Inhibitory proteázy (PI)		
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg jednou denně/100 mg jednou denně/600 mg jednou denně, všechny podávané s jídlem)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 až ↑ 10) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8 až ↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31 až ↓ 51)	Současné podávání efavirenzu s atazanavirem/ritonavirem se nedoporučuje. Jestliže je současné podávání atazanaviru s NNRTI nutné, může být zváženo zvýšení dávky atazanaviru na 400 mg a ritonaviru na 200 mg v kombinaci s efavirenzem za důkladného klinického sledování.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
Atazanavir/ ritonavir/efavirenz (400 mg jednou denně/200 mg jednou denně/600 mg jednou denně, všechny podávané s jídlem)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 až ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 až ↑ 26) C _{min} : ↑ 12 %*/** (↓ 16 až ↑ 49) (indukce CYP3A4). * Pokud se srovnává s atazanavirem 300 mg/ritonavirem 100 mg jednou denně večer bez efavirenzu. Toto snížení C _{min} atazanaviru může mít negativní vliv na účinnost atazanaviru. ** na základě historického srovnání	
Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg dvakrát denně*/100 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně) *nižší než doporučená dávka, podobná zjištění se očekávají při doporučených dávkách	Darunavir: AUC : ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15 % (indukce CYP3A4) Efavirenz: AUC : ↑ 21 % C _{min} : ↑ 17 % C _{max} : ↑ 15 % (indukce CYP3A4)	Efavirenz v kombinaci s darunavirem/ritonavirem 800/100 mg jednou denně může vést k suboptimální C _{min} darunaviru. Pokud se efavirenz má použít v kombinaci s darunavirem/ritonavirem, musí se použít dávkovací režim darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denně. Tato kombinace by se měla podávat s opatrností. Viz také ritonavir níže.
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg dvakrát denně/100 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně)	Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.	U žádného z těchto léčivých přípravků není úprava dávky nezbytná. Viz také řádek pro ritonavir níže.
Fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz	Interakce nebyly studovány	U žádného z těchto léčivých přípravků není úprava dávky nezbytná.
Fosamprenavir/sacninarvir/efavirenz	Interakce nebyly studovány	Nedoporučuje se, protože se očekává, že expozice oběma inhibitorům proteázy bude významně snížena.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
Indinavir/efavirenz (800 mg à 8h/200 mg jednou denně)	<p>Indinavir: AUC : ↓ 31 % (↓ 8 až ↓ 47) C_{min} : ↓ 40 % Podobné snížení expozic indinaviru bylo pozorováno, pokud se podávalo 1 000 mg indinaviru à 8h s 600 mg efavirenzu denně. (CYP3A4 indukce)</p> <p>Efavirenz: Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.</p>	<p>Zatímco klinický význam snížených koncentrací indinaviru nebyl dosud stanoven, je nutno při volbě režimu zahrnujícího jak efavirenz, tak indinavir brát v potaz rozsah pozorovaných farmakokinetických interakcí.</p> <p>Při podávání s indinavirem nebo kombinací indinavir/ritonavir není žádná úprava dávky efavirenzu nezbytná.</p> <p>Viz také ritonavir o řádek níže.</p>
Indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg dvakrát denně/100 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně)	<p>Indinavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 až ↓ 32)^b C_{max}: ↓ 17 % (↓ 6 až ↓ 26)^b C_{min}: ↓ 50 % (↓ 40 až ↓ 59)^b</p> <p>Efavirenz: Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce. Střední geometrická hodnota C_{min} indinaviru (0,33 mg/l) při podávání s ritonavirem a efavirenzem byla vyšší než střední historická C_{min} (0,15 mg/l) při podávání indinaviru samotného v dávce 800 mg à 8h. U pacientů infikovaných HIV-1 (n = 6) byly farmakokinetiky indinaviru a efavirenzu obecně porovnatelné s farmakokinetikami zjištěnými u neinfikovaných dobrovolníků.</p>	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
<p>Lopinavir/ritonavir měkké tobolky nebo perorální roztok/efavirenz</p> <p>Lopinavir/ritonavir tablety/efavirenz</p> <p>(400/100 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně)</p> <p>(500/125 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně)</p>	<p>Podstatný pokles expozice lopinaviru.</p> <p>Koncentrace lopinaviru: ↓ 30-40 %</p> <p>Koncentrace lopinaviru: podobné jako u lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně bez efavirenzu.</p>	<p>V případě podávání spolu s efavirenzem je nutno zvážit zvýšení dávek kombinace lopinavir/ritonavir v měkkých tobolkách nebo v perorálním roztoku o 33 % (4 tobolky/~6,5 ml dvakrát denně místo 3 tobolek/5 ml dvakrát denně). Je třeba opatrnosti, protože tato úprava dávky nemusí být u některých pacientů dostačující. Dávka tablet lopinaviru/ritonaviru by měla být zvýšena na 500/125 mg dvakrát denně, pokud se podává s efavirenzem 600 mg jednou denně.</p> <p>Viz také řádek pro ritonavir uvedený dále.</p>
<p>Nelfinavir/efavirenz (750 mg à 8h/600 mg jednou denně)</p>	<p>Nelfinavir: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 až ↑ 34) C_{max}: ↑ 21 % (↑ 10 až ↑ 33) Tato kombinace byla obecně dobře snášena.</p>	<p>U žádného z léčivých přípravků není úprava dávky potřebná.</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
Ritonavir/efavirenz (500 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně)	<p>Ritonavir: Ranní AUC: ↑ 18 % (↑ 6 až ↑ 33) Večerní AUC: ↔ Ranní C_{max}: ↑ 24 % (↑ 12 až ↑ 38) Večerní C_{max}: ↔ Ranní C_{min}: ↑ 42 % (↑ 9 až ↑ 86)^b Večerní C_{min}: ↑ 24 % (↑ 3 až ↑ 50)^b</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 až ↑ 34) C_{max}: ↑ 14 % (↑ 4 až ↑ 26) C_{min}: ↑ 25 % (↑ 7 až ↑ 46)^b (inhibice oxidačního metabolismu zprostředkovaného CYP)</p> <p>Pokud byl efavirenz podáván s ritonavirem v dávce 500 nebo 600 mg dvakrát denně, nebyla tato kombinace dobře snášena (vyskytlo se například točení hlavy, nauzea, parestézie a zvýšení jaterních enzymů). O snášenlivosti efavirenzu v kombinaci s ritonavirem v nízkých dávkách (100 mg, jednou nebo dvakrát denně) není k dispozici dostatek údajů.</p>	Při používání efavirenzu s ritonavirem v nízkých dávkách je nutno zvážit možnost zvýšení incidence nežádoucích účinků souvisejících s efavirenzem, a to v důsledku možných farmakodynamických interakcí.
Sachinavir/ritonavir/efavirenz	Interakce nebyly studovány.	Údaje pro doporučení dávky nejsou k dispozici. Viz také řádek pro ritonavir výše. Podávání efavirenzu v kombinaci se sachinavirem jako jediným inhibitorem proteázy se nedoporučuje.
Antagonisté CCR5		
Maravirok/efavirenz (100 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně)	<p>Maravirok: AUC₁₂: ↓ 45 % (↓ 38 až ↓ 51) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 37 až ↓ 62) Koncentrace efavirenzu nebyly měřeny, není očekáván žádný vliv.</p>	Viz Souhrn údajů o přípravku pro léčivý přípravek obsahující maravirok.
Inhibitor přenosu řetězce integrázou		
Raltegravir/efavirenz (400 mg jednotlivá dávka/ -)	<p>Raltegravir: AUC: ↓ 36 % C₁₂: ↓ 21 % C_{max}: ↓ 36 % (indukce UGT1A1)</p>	U raltegraviru není úprava dávky potřebná.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
NRTI a NNRTI		
NRTI/efavirenz	Specifické interakční studie s efavirenzem a NRTI s výjimkou lamivudinu, zidovudinu a tenofovir-disoproxilů nebyly provedeny. Klinicky významné interakce se nepředpokládají, protože NRTI se metabolizují jinou cestou než efavirenz a není pravděpodobné, že by soutěžily o stejné metabolické enzymy a eliminační cesty.	U žádného z těchto léčivých přípravků není nutné dávku upravovat.
NNRTI/efavirenz	Interakce nebyly studovány.	Jelikož se použití dvou NNRTI z hlediska účinnosti a bezpečnosti neprokázalo jako přínosné, současné podávání efavirenzu a dalšího NNRTI se nedoporučuje.
Antivirotika proti hepatitidě C		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg 3krát denně/600 mg jednou denně)	Boceprevir: AUC: ↔ 19 %* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44 % Efavirenz: AUC: ↔ 20 % C _{max} : ↔ 11 % (indukce CYP3A – účinek na boceprevir) *0-8 hodin Žádný účinek (↔) se rovná poklesu střední hodnoty odhadu o ≤20 % nebo zvýšení střední hodnoty odhadu o ≤25 %	Minimální plazmatické koncentrace bocepreviru byly při současném podávání s efavirenzem sníženy. Klinické důsledky tohoto pozorovaného snížení minimálních koncentrací bocepreviru nebyly přímo hodnoceny.
Telaprevir/Efavirenz (1,125 mg každých 8 h/600 mg jednou denně)	Telaprevir (ve vztahu k 750 mg každých 8 h): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 až ↓ 27) C _{max} : ↓ 14 % (↓ 3 až ↓ 24) C _{min} : ↓ 25 % (↓ 14 až ↓ 34) % Efavirenz: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 až ↓ 26) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 15 až ↓ 32) C _{min} : ↓ 10 % (↑ 1 až ↓ 19) % (indukce CYP3A efavirenzem)	Pokud se efavirenz a telaprevir podávají současně, musí se telaprevir podávat v dávce 1,125 mg každých 8 hodin.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
Simeprevir/Efavirenz (150 mg jednou denně /600 mg jednou denně)	Simeprevir: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 až ↓ 74) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 46 až ↓ 56) C _{min} : ↓ 91 % (↓ 88 až ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Žádný účinek (↔) se rovná poklesu střední hodnoty odhadu o ≤ 20 % nebo zvýšení střední hodnoty odhadu o ≤ 25 % (indukce enzymu CYP3A4)	Současné podávání simepreviru s efavirenzem vedlo, vzhledem k indukci CYP3A4 efavirenzem, k významnému poklesu plazmatických koncentrací simepreviru, který může mít za následek ztrátu terapeutické účinnosti simepreviru. Současné podávání simepreviru s efavirenzem se nedoporučuje.
Sofosbuvir/velpatasvir	↔ sofosbuvir ↓ velpatasvir ↔ efavirenz	Současné podávání sofosbuviru/velpatasviru s efavirenzem vedlo ke snížení systémové expozice velpatasviru (přibližně o 50 %). Mechanismem účinku na velpatasvir je indukce CYP3A a CYP2B6 efavirenzem. Současné podávání sofosbuviru/velpatasviru s efavirenzem se nedoporučuje. Další informace naleznete v pokynech pro preskripci sofosbuviru/velpatasviru.
Velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir	↓ velpatasvir ↓ voxilaprevir	Současné podávání velpatasviru/sofosbuviru/voxilapreviru s efavirenzem se nedoporučuje, protože může snižovat koncentraci velpatasviru a voxilapreviru. Další informace naleznete v pokynech pro preskripci velpatasviru/sofosbuviru/voxilapreviru.
Inhibitor proteázy: elbasvir/grazoprevir	↓ elbasvir ↓ grazoprevir ↔ efavirenz	Současné podávání efavirenzu s elbasvirem/grazoprevirem je kontraindikováno, protože může vést ke ztrátě virologické odpovědi na elbasvir/grazoprevir. Tato ztráta je důsledkem významného snižování koncentrací elbasviru a grazopreviru v plazmě způsobovaného indukci CYP3A4. Další informace naleznete v pokynech pro preskripci elbasviru/grazopreviru.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
Glekaprevir/pibrentasvir	↓ glekaprevir ↓ pibrentasvir	Současné podávání glekapreviru/pibrentasviru s efavirenzem může významně snižovat koncentraci glekapreviru a pibrentasviru v plazmě, čímž se snižuje terapeutický účinek. Současné podávání glekapreviru/pibrentasviru s efavirenzem se nedoporučuje. Další informace naleznete v pokynech pro preskripci preskripci glekapreviru/pibrentasviru.
Antibiotika		
Azithromycin/efavirenz (600 mg jediná dávka /400 mg jednou denně)	Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.	U žádného z léčivých přípravků není úprava dávky potřebná.
Klarithromycin/efavirenz (500 mg à 12h/400 mg jednou denně)	Klarithromycin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 až ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 až ↓ 35) 14-hydroxymetabolit klarithromycinu: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 až ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 až ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 až ↑ 19) (Indukce CYP3A4) U 46 % neinfikovaných dobrovolníků, kterým byl podán efavirenz a klarithromycin vznikla vyrážka.	Klinický význam těchto změn plazmatických hladin klarithromycinu není znám. Je možno zvážit alternativy klarithromycinu (např. azithromycin). Pro efavirenz není žádná úprava dávky potřebná.
Další makrolidová antibiotika (např. erythromycin)/efavirenz	Interakce nebyly studovány.	Údaje pro doporučení dávky nejsou k dispozici.
Antimykobakteriální látky		
Rifabutin/efavirenz (300 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 až ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 až ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 až ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 až ↑ 1) (Indukce CYP3A4)	Denní dávku rifabutinu je nutno při podávání s efavirenzem zvýšit o 50 %. Zvažte zdvojnásobení dávky rifabutinu v režimech, kde je rifabutin podáván 2– nebo 3krát týdně v kombinaci s efavirenzem. Klinické účinky této úpravy dávky nebyly odpovídajícím způsobem hodnoceny. Při úpravě dávky je nutno zvážit individuální snášenlivost a virologickou odpověď (viz bod 5.2).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
Rifampicin/efavirenz (600 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 až ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 až ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 až ↓ 46) (indukce CYP3A4 a CYP2B6)	Pokud se užívá s rifampicinem u pacientů vážících 50 kg nebo více, může zvýšení denní dávky efavirenzu na 800 mg poskytnout expozici podobnou denní dávce 600 mg při použití bez rifampicinu. Klinický efekt této úpravy dávky nebyl odpovídajícím způsobem vyhodnocen. Při úpravě dávky je nutno zvážit individuální snášitelnost a virologickou odpověď (viz bod 5.2). U rifampicinu není žádná úprava dávky potřebná, (týká se i dávky 600 mg).
Antimykotika		
Itrakonazol/efavirenz (200 mg à 12h/600 mg jednou denně)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 až ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 až ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 až ↓ 58) (pokles koncentrací itraconazolu: indukce CYP3A4) Hydroxyitraconazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 až ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 až ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 až ↓ 60) Efavirenz: Žádná klinicky významná farmakokinetická změna.	Jelikož u itraconazolu nelze dát žádné doporučení ohledně dávky, je nutno zvážit alternativní antimykotickou léčbu.
Posakonazol/Efavirenz --/400 mg jednou denně	Posakonazol: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (indukce UDP-G)	Současného podávání posakonazolu a efavirenzu je třeba se vyvarovat, pokud prospěch pro pacienta nepřeváží riziko.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
<p>Vorikonazol/efavirenz (200 mg dvakrát denně/400 mg jednou denně)</p> <p>Vorikonazol/efavirenz (400 mg dvakrát denně/300 mg jednou denně)</p>	<p>Vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C_{max}: ↓ 61 % Efavirenz: AUC: ↑ 44 % C_{max}: ↑ 38 % Vorikonazol: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 až ↑ 13) * C_{max}: ↑ 23 % (↓ 1 až ↑ 53) *</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 až ↑ 29) ** C_{max}: ↔** *v porovnání s 200 mg dvakrát denně samotným ** v porovnání se 600 mg jednou denně samotným (kompetitivní inhibice oxidativního metabolismu)</p>	<p>Při současném podávání efavirenzu s vorikonazolem musí být udržovací dávka vorikonazolu zvýšena na 400 mg dvakrát denně a dávka efavirenzu musí být snížena o 50 %, tj. na 300 mg jednou denně. Při ukončení léčby vorikonazolem musí být obnovena původní dávka efavirenzu.</p>
<p>Flukonazol/efavirenz (200 mg jednou denně/400 mg jednou denně)</p>	<p>Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.</p>	<p>Úprava dávky není nezbytná pro žádný z těchto přípravků</p>
<p>Ketokonazol a další imidazolová antimykotika</p>	<p>Interakce nebyly studovány</p>	<p>Údaje pro doporučení dávky nejsou k dispozici.</p>
Antimalarika		
<p>Artemether/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tableta, 6 dávek po 4 tabletách více než 3 dny/600 mg jednou denně)</p>	<p>Artemether: AUC: ↓ 51 % C_{max}: ↓ 21 % Dihydroartemisinin: AUC: ↓ 46 % C_{max}: ↓ 38 % Lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C_{max}: ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17 % C_{max}: ↔ (indukce CYP3A4)</p>	<p>Jelikož snížené koncentrace artemetheru, dihydroartemisininu nebo lumefantrinu mohou vést ke snížení účinnosti antimalarik, je při současném podávání tablet efavirenzu a artemetheru/lumefantrinu doporučována opatrnost.</p>
<p>Atovachon a proguanil hydrochlorid/efavirenz (250/100 mg jednorázová dávka/600 mg jednou denně)</p>	<p>Atovachon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 až ↓ 84) C_{max}: ↓ 44 % (↓ 20 až ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 až ↓ 65) C_{max}: ↔</p>	<p>Současnému podávání kombinace atovachon/proguanil s efavirenzem je nutno se vyhnout.</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
Anthelmintika		
Prazikvantel/efavirenz (jednorázová dávka)	Prazikvantel: AUC: ↓ 77 %	Souběžné použití s efavirenzem se nedoporučuje vzhledem k významnému snížení plazmatické koncentrace prazikvantelu s rizikem selhání léčby v důsledku zvýšeného jaterního metabolismu. Je-li souběžné podávání nezbytné, je možné zvážit zvýšení dávky prazikvantelu.
ANTACIDA		
Antacidum hydroxid hlinitý-hydroxid hořečnatý – simetikon /efavirenz (30 ml jednotlivá dávka/400 mg jednotlivá dávka) Famotidin/efavirenz (40 mg jednotlivá dávka/400 mg jednotlivá dávka)	Ani antacida na bázi hydroxidu hlinitého/hořečnatého, ani famotidin absorpci efavirenzu nenarušovaly.	Nepředpokládá se, že by současné podávání efavirenzu s léčivými přípravky, které upravují žaludeční pH, ovlivňovalo absorpci efavirenzu.
ANXIOLYTIKA		
Lorazepam/efavirenz (2 mg jednotlivá dávka/600 mg jednou denně)	Lorazepam: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 až ↑ 14) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 2 až ↑ 32) Tyto změny se nepovažují za klinicky významné.	U žádného z léčiv není úprava dávky potřebná.
ANTIKOAGULANCIA		
Warfarin/efavirenz Acenokumarol/efavirenz	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace a účinky warfarinu nebo acenokumarolu mohou být efavirenzem zvýšeny nebo sníženy.	Může být nutné upravit dávku warfarinu nebo acenokumarolu.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
ANTIKONVULZIVA		
Karbamazepin/efavirenz (400 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 až ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 až ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 až ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 až ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 až ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 až ↓ 53) (pokles koncentrací karbamazepinu: indukce CYP3A4; pokles koncentrací efavirenu: indukce CYP3A4 a CYP2B6) AUC, C _{max} a C _{min} účinného epoxidového metabolitu karbamazepinu v rovnovážném stavu zůstaly nezměněny. Současné podávání vyšších dávek buď efavirenu nebo karbamazepinu nebylo studováno.	Nelze dát žádné doporučení ohledně dávek. Je nutno zvážit alternativní antikonvulzivum. Plazmatické hladiny karbamazepinu musí být pravidelně sledovány.
Fenytoin, fenobarbital a další antikonvulziva, která jsou substráty isoenzymů CYP450	Interakce nebyly studovány. Při současném podávání s efavirenzem je zde potenciál pro snížení nebo zvýšení plazmatických koncentrací fenytoinu, fenobarbitalu a dalších antikonvulziv, která jsou substráty isoenzymů CYP450.	Pokud se efavirenz podává současně s antikonvulzivem, které je substrátem isoenzymů CYP450, je nutno hladiny antikonvulziva pravidelně sledovat.
Kyselina valproová/efavirenz (250 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně)	Žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku efavirenu. Omezená data naznačují, že neexistuje žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku kyseliny valproové.	Úprava dávky efavirenu není nutná. Pacienti by měly být sledováni, zda se u nich neobjeví záchvaty.
Vigabatrin/efavirenz Gabapentin/efavirenz	Interakce nebyly studovány. Klinicky významné interakce se neočekávají, protože vigabatrin a gabapentin se eliminují výlučně nezměněny močí a není pravděpodobné, že by soutěžily o stejné metabolické enzymy a eliminační cesty s efavirenzem.	U žádného z těchto léčivých přípravků není úprava dávky nezbytná.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
ANTIDEPRESIVA		
Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)		
Sertralin/efavirenz (50 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 až ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 až ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 až ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 až ↑ 16) C _{min} : ↔ (Indukce CYP3A4)	Zvyšování dávky sertralinu se musí řídit klinickou odpovědí. U efavirenzu není žádná úprava dávky potřebná.
Paroxetin/efavirenz (20 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.	U žádného z léčiv není úprava dávky potřebná.
Fluoxetin/efavirenz	Interakce nebyly studovány. Jelikož fluoxetin sdílí s paroxetinem podobný metabolický profil, tj. silný inhibiční účinek na CYP2D6, předpokládá se u fluoxetinu podobná nepřítomnost interakcí.	U žádného z léčiv není úprava dávky potřebná.
Inhibitory zpětného příjmu noradrenalinu a dopaminu		
Bupropion/efavirenz [150 mg jednorázová dávka (prodloužené uvolňování)/600 mg jednou denně]	Bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 až ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 až ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 až ↑ 80) (Indukce CYP2B6)	Zvýšení dávky bupropionu se musí řídit klinickou odpovědí, nicméně maximální doporučená dávka bupropionu se nesmí překročit. U efavirenzu není úprava dávky nutná.
ANTIISTAMINIKA		
Cetirizin/efavirenz (10 mg jednotlivá dávka/600 mg jednou denně)	Cetirizin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24 % (↓ 18 až ↓ 30) Tyto změny se nepovažují za klinicky významné. Efavirenz: Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.	U žádného z léčiv není úprava dávky potřebná.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
KARDIOVASKULÁRNÍ PŘÍPRAVKY		
Blokátory vápníkového kanálu		
Diltiazem/efavirenz (240 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	<p>Diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 až ↓ 79) C_{max}: ↓ 60 % (↓ 50 až ↓ 68) C_{min}: ↓ 63 % (↓ 44 až ↓ 75)</p> <p>Desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 až ↓ 84) C_{max}: ↓ 64 % (↓ 57 až ↓ 69) C_{min}: ↓ 62 % (↓ 44 až ↓ 75)</p> <p>N-monodesmethyl diltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 až ↓ 52) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 7 až ↓ 44) C_{min}: ↓ 37 % (↓ 17 až ↓ 52)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 až ↑ 18) C_{max}: ↑ 16 % (↑ 6 až ↑ 26) C_{min}: ↑ 13 % (↑ 1 až ↑ 26) (Indukce CYP3A4) Zvýšení farmakokinetických parametrů efavirenzu se nepovažuje za klinicky významné.</p>	Úprava dávky diltiazemu se musí řídit klinickou odpovědí (viz souhrn údajů o přípravku pro diltiazem). U efavirenzu není žádná úprava dávky potřebná.
Verapamil, felodipin, nifedipin a nikardipin	Interakce nebyly studovány. Pokud se efavirenz podává současně s blokátorem vápníkového kanálu, který je substrátem enzymu CYP3A4, je zde potenciál pro snížení plazmatických koncentrací blokátoru vápníkového kanálu.	Úprava dávky blokátoru vápníkového kanálu se musí řídit klinickou odpovědí (viz souhrn údajů o přípravku pro blokátor vápníkového kanálu).
HYPOLIPIDEMIKA		
Inhibitory HMG Co-A reduktázy		
Atorvastatin/efavirenz (10 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	<p>Atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 až ↓ 50) C_{max}: ↓ 12 % (↓ 1 až ↓ 26)</p> <p>2-hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 až ↓ 40) C_{max}: ↓ 13 % (↓ 0 až ↓ 23)</p> <p>4-hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 až ↓ 31) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 9 až ↓ 51)</p> <p>Celkové účinné inhibitory HMG Co-A reduktázy: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 až ↓ 41) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 2 až ↓ 26)</p>	Hladiny cholesterolu je nutno pravidelně sledovat. Může být nutné upravit dávku atorvastatinu (viz souhrn údajů o přípravku pro atorvastatin). Dávku efavirenzu není nutné upravovat.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
Pravastatin/efavirenz (40 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 až ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 až ↑ 12)	Hladiny cholesterolu by měly být pravidelně sledovány. Může být nutné upravit dávku pravastatinu (viz Souhrn údajů o přípravku pro pravastatin). Dávku efavirenzu není nutné upravovat.
Simvastatin/efavirenz (40 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 až ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 až ↓ 79) Simvastatinová kyselina: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 až ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 až ↓ 58) Celkové účinné inhibitory HMG Co-A reduktázy: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 až ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 až ↓ 78) (Indukce CYP3A4) Současné podávání efavirenzu s atorvastatinem, pravastatinem nebo simvastatinem nemělo vliv na hodnoty AUC nebo C _{max} efavirenzu.	Hladiny cholesterolu by měly být pravidelně sledovány. Může být nutné upravit dávku simvastatinu (viz Souhrn údajů o přípravku pro simvastatin). Dávku efavirenzu není nutné upravovat.
Rosuvastatin/efavirenz	Interakce nebyla studována. Rosuvastatin je převážně vylučován v nezměněné formě stolicí, proto se interakce s efavirenzem neočekává.	Pro tyto léčivé přípravky není nezbytná úprava dávky.
HORMONÁLNÍ KONTRACEPTIVA		
Perorální: Ethinylestradiol+Norgestimát/Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 až ↓ 25) Norelgestromin (aktivní metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 až ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 až ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 až ↓ 85) Levonorgestrel (aktivní metabolit): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 až ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 až ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 až ↓ 90) (indukce metabolismu) Efavirenz: žádná klinicky významná interakce. Klinický význam těchto účinků není znám.	Vedle hormonálních kontraceptiv musí být používána spolehlivá bariérová antikoncepční metoda (viz bod 4.6).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C_{max}, C_{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
Injekce: Depo–medroxyprogesteron-acetát (DMPA)/efavirenz (150 mg i.m. jednorázová dávka DMPA)	V 3-měsíční studii lékových interakcí nebyly významné rozdíly ve farmakokinetických parametrech MPA mezi jedinci, kteří dostali antiretrovirální terapii obsahující efavirenz, a jedinci, kterým nebyla antivirotika podávána. Podobné výsledky byly zjištěny dalšími investigátory, avšak plazmatické hladiny MPA byly ve druhé studii více proměnlivé. V obou studiích zůstaly plazmatické hladiny progesteronu u jedinců užívajících efavirenz a DMPA nízké v souladu se supresí ovulace.	Protože jsou k dispozici pouze omezené údaje, musí být kromě hormonálních kontraceptiv používána spolehlivá bariérová antikoncepční metoda (viz bod 4.6).
Implantát: Etonogestrel/efavirenz	Může se očekávat snížení expozice etonogestrelu (indukce CYP3A4). Vyskytla se ojedinělá postmarketingová hlášení selhání kontraceptiv s etonogestrem u pacientek, kterým byl podáván efavirenz.	Vedle hormonálních kontraceptiv musí být používána spolehlivá bariérová antikoncepční metoda (viz bod 4.6).
IMUNOSUPRESIVA		
Imunosupresiva metabolizovaná CYP3A4 (např. cyklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interakce nebyly studovány. Je možno očekávat snížení expozice imunosupresivu (indukce CYP3A4). Neočekává se, že tato imunosupresiva ovlivňují expozici efavirenzu.	Mohou být nutné úpravy dávek imunosupresiv. Při zahájení nebo ukončení léčby efavirenzem se doporučuje pečlivé sledování koncentrací imunosupresiva po dobu nejméně 2 týdnů (dokud se nedosáhne stálé koncentrace).
NEOPIODNÍ ANALGETIKA		
Metamizol/efavirenz	Současné podávání efavirenzu s metamizolem, což je induktor metabolizujících enzymů včetně CYP2B6 a CYP3A4, může způsobit pokles plazmatické koncentrace efavirenzu s možným snížením klinické účinnosti.	Doporučuje se proto při současném podávání metamizolu a efavirenzu dbát opatrnosti. Příslušným způsobem má být sledována klinická odpověď a/nebo hladiny léčiva.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
OPIOIDY		
Methadon/efavirenz (stabilní udržovací, 35-100 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Methadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 až ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 až ↓ 59) (Indukce CYP3A4) Ve studii na uživatelích intravenózních drog infikovaných HIV vedlo současné podávání efavirenzu s methadonem k poklesu plazmatických hladin methadonu a k projevům opiátových abstinčních příznaků. K úlevě od abstinčních příznaků byla dávka methadonu zvýšena o střední hodnotu 22 %.	Současnému podávání s efavirenzem je třeba se vyhnout z důvodu rizika prodloužení QTc intervalu (viz bod 4.3).
Buprenorfin/naloxon/efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.	Navzdory snížení expozice buprenorfinu neměl žádný zúčastněný pacient abstinční příznaky. Úprava dávky buprenorfinu ani efavirenzu není nezbytná, pokud se podávají současně.

^a 90% interval spolehlivosti, pokud není uvedeno jinak.

^b 95% interval spolehlivosti.

Ostatní interakce: efavirenz se neváže na receptory pro kanabinoidy. Falešně pozitivní výsledky na přítomnost kanabinoidů v moči byly hlášeny s některými screeningovými testy u neinfikovaných a HIV-infikovaných subjektů, kterým byl podáván efavirenz. V takových případech se doporučují potvrzující testy za využití specifitějších metod, jako je plynová chromatografie/hmotnostní spektrometrie.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Mužská a ženská antikoncepce

Zásadně je nutno používat bariérovou antikoncepci spolu s jinými metodami antikoncepce (například perorální nebo jinou hormonální antikoncepcí, viz bod 4.5). V důsledku dlouhého biologického poločasu efavirenzu se doporučuje používání odpovídajících antikoncepčních opatření 12 týdnů po ukončení léčby efavirenzem.

Těhotenství

Efavirenz se během těhotenství nemá užívat, ledaže klinický stav pacientky takovou léčbu vyžaduje. Ženy ve fertilním věku musí před zahájením léčby efavirenzem podstoupit těhotenský test (viz bod 5.3).

Bylo sedm retrospektivních hlášení, která odpovídala nálezům vad neurální trubice, včetně meningomyelokély, všechna u matek vystavených v prvním trimestru režimům zahrnujícím efavirenz (s výjimkou jakýchkoli tablet s fixní kombinací dávek obsahujících efavirenz). U tablet s fixní kombinací dávek obsahující efavirenz, emtricitabin a tenofovir–disoproxil–fumarát byly hlášeny dva další případy (1 - prospektivní a 1 - retrospektivní) včetně příhod, které odpovídaly nálezům vad neurální trubice. Příčinná souvislost těchto příhod s podáním efavirenzu nebyla stanovena, přičemž společný jmenovatel není znám. Jelikož k vadám neurální trubice dochází během prvních 4 týdnů vývoje plodu (kdy se nervová trubice uzavírá), toto potenciální riziko by se týkalo žen vystavených efavirenzu v prvním trimestru těhotenství.

Registr těhotenství vystavených antiretrovirovým látkám (Antiretroviral Pregnancy Registry – APR) obdržel do července 2013 prospektivní hlášení o 904 těhotenstvích, která byla v prvním trimestru vystavena režimům zahrnujícím efavirenz, jenž vedla k 766 porodům živých dětí. U jednoho dítěte byla hlášena vada neurální trubice, přičemž četnost a charakter jiných vrozených vad byly podobné jako u dětí, které byly vystaveny režimům neobsahujícím efavirenz, i u dětí s HIV negativními kontrolními nálezy. Incidence vad neurální trubice v celkové populaci se pohybuje v rozmezí od 0,5 do 1 případu na 1 000 živě narozených dětí.

U plodů opic ošetřovaných efavirenzem byly pozorovány malformace (viz bod 5.3).

Kojení

Bylo prokázáno, že je efavirenz vylučován do lidského mateřského mléka. Informace o účincích efavirenzu na novorozence/děti jsou nedostatečné. Riziko pro kojene dítě nelze vyloučit. Kojení má být během léčby efavirenzem přerušeno. Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

Účinky efavirenzu na samčí a samičí fertilitu u potkanů byly hodnoceny pouze v dávkách, při kterých bylo dosaženo stejných nebo nižších hladin léčiva, než jsou hladiny (expozice), kterých je dosaženo při podávání doporučených dávek efavirenzu u člověka. V těchto studiích efavirenz nenarušoval páření ani fertilitu samců ani samic potkanů (dávky do 100 mg/kg/dvakrát denně) a neovlivňoval spermie ani potomstvo samic potkanů vystavených působení efavirenzu (dávky do 200 mg/dvakrát denně). Reprodukční schopnosti potomstva narozeného samicím potkanů, kterým byl podáván efavirenz nebyly ovlivněny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Efavirenz může vyvolávat závratě, poruchy schopnosti soustředění, a/nebo ospalost. Pacienty je nutno poučit o tom, že pokud u sebe zjistí uvedené příznaky, nesmí vykonávat potenciálně nebezpečné činnosti, jako je řízení vozidel nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Efavirenz byl hodnocen u více než 9 000 pacientů. V podskupině 1 008 dospělých pacientů, kteří v kontrolovaných klinických studiích dostávali 600 mg efavirenzu denně v kombinaci s PI a/nebo NRTI, patřily mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky alespoň středně závažné intenzity a uváděné minimálně u 5 % pacientů vyrážka (11,6 %), závratě (8,5 %), nauzea (8,0 %), bolesti hlavy (5,7 %) a únava (5,5 %). Nejvýznamnějšími nežádoucími účinky v souvislosti s podáváním efavirenzu jsou vyrážka a neurologické symptomy. Neurologické symptomy obvykle nastupují brzy po zahájení léčby a obvykle vymizí po prvních 2 až 4 týdnech. U pacientů léčených efavirenzem byly hlášeny těžké kožní reakce, jako je Stevens–Johnsonův syndrom a erythema multiforme; psychiatrické nežádoucí účinky, včetně těžkých depresí, úmrtí v důsledku sebevraždy a psychóze podobného chování; a záchvaty křečí. Podávání přípravku efavirenz spolu s jídlem může zvyšovat expozici efavirenzu a může vést ke zvýšení četnosti nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

Profil dlouhodobé bezpečnosti léčebných protokolů obsahujících efavirenz byl hodnocen v kontrolované studii (006), v níž pacienti dostávali efavirenz + zidovudin + lamivudin (n = 412, medián trvání 180 týdnů), efavirenz + indinavir (n = 415, medián trvání 102 týdnů), nebo indinavir + zidovudin + lamivudin (n = 401, medián trvání 76 týdnů). Dlouhodobé užívání efavirenzu v této studii nevyvolalo žádné nové obavy o jeho bezpečnost.

Tabulka se seznamem nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky střední nebo větší závažnosti s alespoň možným vztahem k léčebnému režimu (dle úsudku zkoušejícího) hlášené v klinických studiích s efavirenzem v doporučeném dávkování v kombinované terapii (n = 1 008) jsou uvedeny níže. Kurzívou jsou rovněž uvedeny nežádoucí účinky v souvislosti s antiretrovirovými léčebnými režimy obsahujícími efavirenz pozorované po uvedení přípravku na trh. Frekvence je definována s použitím těchto konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Poruchy imunitního systému	
méně časté	hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	
časté	hypertriglyceridemie*
méně časté	hypercholesterolemie*
Psychiatrické poruchy	
časté	abnormální sny, úzkost, deprese, nespavost*
méně časté	náladovost, agresivita, stavy zmatenosti, euforie, halucinace, mánie, paranoia, psychóza [‡] , pokusy o sebevraždu, suicidální představy, katatonie*
Vzácné	bludy ^{‡‡} , neuróza ^{‡‡} , dokonaná sebevražda ^{‡‡‡*}
Poruchy nervového systému	
Časté	poruchy mozečkové koordinace a rovnováhy [‡] , poruchy udržení pozornosti (3,6 %), závratě (8,5 %), bolesti hlavy (5,7 %), somnolence (2,0 %)*
méně časté	agitovanost, amnézie, ataxie, poruchy koordinace, konvulze, abnormální myšlení, třes [‡]
Poruchy oka	
méně časté	rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	
méně časté	tinitus [‡] , vertigo

Cévní poruchy	
méně časté	<i>návaly horka - zarudnutí[‡]</i>
Gastrointestinální poruchy	
časté	bolest břicha, průjem, nauzea, zvracení
méně časté	pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
časté	zvýšení aspartátaminotransferázy (AST)*, zvýšení alaninaminotransferázy (ALT)*, zvýšení gamaglutamyltransferázy (GGT)*
méně časté	akutní hepatitida
Vzácné	<i>selhání jater^{††*}</i>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
velmi časté	vyrážka (11,6 %)*
Časté	pruritus
méně časté	erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom*
Vzácné	<i>fotoalergická dermatitida[‡]</i>
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
méně časté	gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	únava

* Podrobnější popis viz bod. *Popis vybraných nežádoucích účinků.*

[‡] Tyto nežádoucí účinky byly zjištěny ve studiích po uvedení přípravku na trh; jejich četnosti však byly stanoveny za využití údajů ze 16 klinických hodnocení (n=3 969).

^{††} Tyto nežádoucí účinky byly zjištěny ve sledování po uvedení přípravku na trh, ale v 16 klinických hodnoceních nebyly u pacientů léčených efavirenzem hlášeny jako nežádoucí příhody v souvislosti s podáváním léčiva. Kategorie četností "vzácné" byla definována podle Pokynu (SPC Guideline) k souhrnu údajů o přípravku (rev. 2, září 2009) na základě odhadované horní hranice 95% intervalu spolehlivosti pro 0 příhod u daného počtu subjektů léčených efavirenzem v těchto klinických hodnoceních (n= 3 969).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vyrážka:

V klinických studiích došlo u 26% pacientů léčených efavirenzem v dávce 600 mg k rozvoji kožní vyrážky ve srovnání se 17% pacientů v kontrolních skupinách. Kožní vyrážka byla považována za související s léčbou u 18% nemocných léčených efavirenzem. Těžká vyrážka se vyskytla u méně než 1% pacientů léčených efavirenzem a v 1,7% případů byla léčba kvůli vyrážce ukončena. Incidence erythema multiforme nebo Stevensova-Johnsonova syndromu byla přibližně 0,1%.

V případě vyrážek se obvykle jedná o mírné až středně těžké makulopapulární kožní výsevy, které se objeví během prvních dvou týdnů od zahájení terapie efavirenzem. U většiny pacientů vyrážky vymizí při pokračující léčbě během jednoho měsíce. U pacientů, u nichž byl efavirenz vysazen kvůli vyrážce, lze léčbu znovu zahájit. Při opětovném zahájení léčby efavirenzem se doporučuje použití vhodných antihistaminik a/nebo kortikosteroidů.

Zkušenosti s podáváním efavirenzu pacientům, u nichž byly vysazeny jiné antiretrovirové přípravky ze skupiny NNRTI, jsou omezené. Hlášené počty recidiv vyrážky po převedení z léčby nevirapinem na léčbu efavirenzem, primárně založené na údajích z retrospektivní kohorty, publikovaných v odborné literatuře se pohybují v rozmezí od 13 do 18%, což je srovnatelné s frekvencí pozorovanou u pacientů léčených efavirenzem v klinických studiích (viz bod 4.4.).

Psychiatrické symptomy:

U pacientů léčených efavirenzem byly hlášeny závažné psychiatrické nežádoucí účinky. V kontrolovaných studiích byla zjištěna následující četnost specifických závažných psychiatrických příhod:

	Léčebný režim zahrnující efavirenz (n = 1 008)	Kontrolní režim (n = 635)
– těžká deprese	1,6%	0,6%
– suicidální myšlenky	0,6%	0,3%
– nefatální pokusy o sebevraždu	0,4%	0%
– agresivní chování	0,4%	0,3%
– paranoidní reakce	0,4%	0,3%
– manické reakce	0,1%	0%

Zdá se, že riziko těchto závažných psychiatrických nežádoucích účinků je větší u pacientů s anamnézou psychiatrických poruch, přičemž četnosti výše uvedených příhod se pohybují od 0,3% u manických reakcí, do 2,0% u těžkých depresí a sebevražedných myšlenek. Po uvedení přípravku na trh se objevila i hlášení o dokonané sebevraždě, bludech, chování připomínajícím psychózu a katatonii.

Neurologické příznaky:

V kontrolovaných klinických studiích byly často hlášeny tyto (ne však pouze) nežádoucí účinky: závratě, nespavost, ospalost, poruchy soustředění a abnormální snové stavy. Středně těžké až těžké neurologické příznaky byly zjištěny u 19% (těžké u 2%) subjektů ve srovnání s 9,0% (těžké u 1%) pacientů v kontrolních skupinách. V klinických studiích byla pro takové příznaky terapie ukončena u 2% pacientů léčených efavirenzem.

Neurologické příznaky se obvykle objevují během prvního nebo druhého dne léčby a obvykle vymizí po prvních 2-4 týdnech. Ve studii neinfikovanými dobrovolníky měl reprezentativní neurologický příznak medián času do nástupu 1 hodinu po podání dávky a medián trvání 3 hodiny. Neurologické příznaky se mohou objevit častěji, pokud se efavirenz užívá s jídlem, nejspíše kvůli zvýšeným plazmatickým hladinám efavirenzu (viz bod 5.2). Zdá se, že podání přípravku před spaním zlepšuje snášenlivost těchto příznaků, a proto lze tento způsob podávání doporučit v prvních týdnech terapie a u pacientů, u nichž tyto příznaky přetrvávají (viz bod 4.2). Snížení dávky ani rozdělení denní dávky neprokázaly žádný příznivý vliv.

Analýza dlouhodobých údajů ukázala, že po 24. týdnu terapie dále byla incidence nově vzniklých neurologických příznaků u pacientů léčených efavirenzem celkově podobná jako u subjektů v kontrolním rameni.

Selhání jater:

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno několik případů jaterního selhání, včetně několika případů selhání u pacientů bez onemocnění jater v anamnéze nebo bez jiných identifikovatelných rizikových faktorů. Tyto hlášené případy jaterních selhání měly fulminantní průběh, a v několika případech vedly k transplantaci nebo úmrtí.

Syndrom imunitní reaktivace:

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Osteonekróza:

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici CART. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Abnormální hodnoty laboratorních testů:

Jaterní enzymy: zvýšení hladin AST a ALT na více než pětinašobek horní hranice normálního rozmezí (ULN) bylo zjištěno u 3 % z 1 008 pacientů léčených efavirenzem v dávce 600 mg (5–8 % po dlouhodobé léčbě ve studii 006). Podobná zvýšení byla pozorována u pacientů léčených kontrolními režimy (5 % po dlouhodobé léčbě). Zvýšení hladin GGT na více než pětinašobek ULN bylo zjištěno u 4 % všech pacientů léčených efavirenzem v dávce 600 mg a u 1,5–2 % nemocných léčených kontrolními režimy (7 % pacientů léčených efavirenzem a 3 % pacientů s kontrolní terapií po dlouhodobé léčbě). Izolované zvýšení hladin GGT u pacientů užívajících efavirenz může být odrazem indukce enzymu. V dlouhodobé studii (006) ukončilo účast kvůli poruchám funkce jater nebo biliárního systému 1 % pacientů v každé léčebné větvi.

Amyláza: v podskupině klinického hodnocení, která zahrnovala 1008 pacientů, byl u 10% pacientů léčených efavirenzem a u 6% pacientů, kteří sloužili jako kontrolní skupiny, pozorován asymptomatický vzestup hladin sérové amylázy nad 1,5 násobek horní hranice normálu. Klinický význam asymptomatického zvýšení sérové amylázy není znám.

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

d. Pediatrická populace

Nežádoucí účinky u dětí byly obecně podobné jako u dospělých. U dětí byla častěji hlášena vyrážka (59 ze 182 pacientů [32 %] léčených přípravkem efavirenz) a byla častěji závažnější než u dospělých (závažná vyrážka byla hlášena u 6 ze 182 dětí [3,3 %]). Před zahájením léčby efavirenzem u dětí lze zvážit profylaxi vhodnými antihistaminiky.

e. Další zvláštní skupiny pacientů

Jaterní enzymy u pacientů současně infikovaných hepatitidou B nebo C:

V souboru dlouhodobých údajů ze studie 006 bylo séropozitivních při vyšetření na přítomnost hepatitidy typu B (pozitivní na povrchový antigen) a/nebo hepatitidy typu C (pozitivní na protilátky proti hepatitidě typu C) 137 pacientů léčených režimem s efavirenzem (medián trvání terapie 68 týdnů) a 84 pacientů léčených kontrolním režimem (medián trvání terapie 56 týdnů). U pacientů s přidruženou infekcí ve studii 006 se hodnoty AST zvýšily na více než pětinašobek ULN u 13% pacientů léčených efavirenzem a u 7% pacientů v kontrolní skupině, přičemž ke zvýšení hodnot ALT na více než pětinašobek ULN došlo u 20, respektive 7% pacientů. Z pacientů s přidruženou infekcí ze studie vystoupila pro poruchy funkce jater 3% pacientů léčených efavirenzem a 2% subjektů v kontrolním rameni (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Někteří pacienti, kteří náhodně požili 600 mg dvakrát denně, uvedli zvýšenou intenzitu neurologických příznaků. Jeden pacient popsal mimovolné kontrakce svalů.

Při léčbě předávkování efavirenzem je nutno aplikovat obecná podpůrná opatření, včetně monitorování vitálních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. K usnadnění vyloučení nevstřebaného efavirenzu lze podat živočišné uhlí. Pro předávkování efavirenzem neexistuje žádné specifické antidotum. Protože se vysoké procento efavirenzu váže na proteiny, nelze předpokládat, že by se dialýzou vyloučilo z krve významnější množství efavirenzu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémové podání, nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy.

ATC kód: J05AG03

Mechanismus účinku:

Efavirenz je NNRTI HIV-1. Efavirenz je nekompetitivní inhibitor reverzní transkriptázy (RT) HIV-1 a neinhibuje významným způsobem RT HIV-2 ani buněčné DNA polymerázy (α , β , γ ani δ).

Elektrofysiologie srdce

Vliv efavirenzu na interval QTc byl hodnocen v otevřené, léčivou látkou a placebem kontrolované zkřížené studii QT intervalu, hodnotící 3 způsoby léčby ve fixním, jednosekvenčním podání ve třech obdobích u 58 zdravých subjektů obohacených o polymorfismus CYP2B6. Průměrná hodnota C_{max} efavirenzu u subjektů s genotypem CYP2B6 *6/*6 po podávání dávky 600 mg denně po dobu 14 dní byla 2,25násobkem průměrné hodnoty C_{max} pozorované u subjektů s genotypem CYP2B6 *1/*1. Byl pozorován pozitivní vztah mezi koncentrací efavirenzu a prodloužením QTc intervalu. Na základě vztahu koncentrace - QTc byla u subjektů s genotypem CYP2B6 *6/*6 po podávání denní dávky 600 mg po dobu 14 dní průměrná hodnota prodloužení QTc 8,7 ms a její horní hranice 90% intervalu spolehlivosti byla 11,3 ms (viz bod 4.5).

Antivirová aktivita:

Koncentrace nevázaného efavirenzu, nutné k 90 – 95% inhibici izolovaných patogenů divokého typu nebo zidovudin-rezistentních laboratorních a klinických izolátů, se *in vitro* pohybovaly v rozmezí od 0,46 do 6,8 nM u linií lymfoblastoidních buněk, mononukleárních buněk periferní krve (PBMC) a kultur makrofágů/monocytů.

Rezistence:

Účinnost efavirenzu v buněčných kulturách proti variantám virů s náhradou aminokyselin v pozicích 48, 108, 179, 181 nebo 236 v RT nebo variantách s náhradou aminokyselin v proteáze byla podobná jako účinnost proti virovým kmenům divokého typu. Náhrady jedné aminokyseliny, které vedly k nejvyšší rezistenci na efavirenz v buněčných kulturách, spočívaly ve výměně leucinu za isoleucin v pozici 100 (L100I, 17-22násobná rezistence) a lysinu za asparagin v pozici 103 (K103N, 18-

33násobná rezistence). Vyšší než 100-násobná ztráta vnímavosti byla pozorována vůči variantám HIV s expresí K103N navíc k náhradě dalších aminokyselin v RT.

K103N byla nejčastěji pozorovanou náhradou v RT u virů izolovaných od pacientů, u nichž došlo k významnému opětovnému zvýšení ("rebound") virové zátěže v klinických studiích s efavirenzem v kombinaci s indinavirem nebo zidovudinem + lamivudinem. Tato mutace byla pozorována u 90% pacientů, kteří dostávali efavirenz, a u nichž byla léčba z virologického hlediska neúspěšná. Byly pozorovány i náhrady v pozicích RT 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 nebo 225, avšak méně často, a často pouze ve spojení s K103N. Náhrada aminokyselin v RT v souvislosti s rezistencí vůči efavirenu nezávisela na ostatních antivirových přípravcích, použitých v kombinaci s efavirenzem.

Zkřížená rezistence:

Profily zkřížené rezistence efavirenu, nevirapinu a delavirdinu v buněčných kulturách ukázaly, že náhrada K103N vede ke ztrátě vnímavosti vůči všem třem NNRTI. Dva ze tří klinicky izolovaných virů s rezistencí vůči delavirdinu vykazovaly zkříženou rezistenci vůči efavirenu a byla u nich zjištěna náhrada K103N. Třetí izolovaný virus s náhradou v pozici 236 RT zkříženou rezistencí vůči efavirenu nevykazoval.

Izolované viry, získané z PBMC pacientů, zařazených do klinických studií s efavirenzem, u nichž byly zjištěny známky selhání léčby ("rebound" virové zátěže), byly vyhodnoceny na vnímavost vůči NNRTI. Třináct izolovaných virů, které byly dříve označeny jako rezistentní vůči efavirenu, vykazovaly rezistenci i vůči nevirapinu a delavirdinu. Ukázalo se, že pět z těchto izolovaných virů s rezistencí vůči NNRTI, má K103N nebo došlo k náhradě valinu za isoleucin v pozici 108 (V108I) v RT. Tři z testovaných virů, izolovaných v případech selhání léčby efavirenzem, zůstaly citlivé na efavirenz v buněčných kulturách a byly senzitivní i vůči nevirapinu a delavirdinu.

Možnost zkřížené rezistence mezi efavirenzem a PI je vzhledem k odlišným cílovým enzymům nízká. Možnost zkřížené rezistence mezi efavirenzem a NRTI je nízká vzhledem k odlišným cílovým vazebným místům a mechanismu účinku.

Klinická účinnost

Efavirenz nebyl zkoušen v kontrolovaných studiích u pacientů s pokročilou formou onemocnění HIV, tedy u pacientů s počty CD4 < 50 buněk/mm³, ani u pacientů, kteří byli již dříve léčeni PI nebo NNRTI. Klinické zkušenosti z kontrolovaných studií s kombinacemi s didanosinem nebo zalcitabinem jsou omezené.

Dvě kontrolované studie (006 a ACTG 364) s efavirenzem v kombinaci s NRTI a/nebo PI v délce přibližně jednoho roku prokázaly snížení virové zátěže pod hranici kvantifikace analýzou a zvýšení počty lymfocytů CD4 u HIV infikovaných pacientů dosud neléčených antiretrovirovou terapií a již dříve léčených NRTI. Studie 020 prokázala za dobu 24 týdnů podobný účinek u pacientů již dříve léčených NRTI. V těchto studiích byla dávka efavirenu 600 mg jednou denně; dávka indinaviru byla 1000 mg každých 8 hodin při kombinaci s efavirenzem a 800 mg každých 8 hodin při podávání bez efavirenu. Dávka nelfinaviru byla 750 mg, podávaná třikrát denně. V každé z těchto studií byly použity standardní dávky NRTI, podávané každých 12 hodin.

Studie 006, randomizovaná, otevřená studie, srovnávala efavirenz + zidovudin + lamivudin nebo efavirenz + indinavir s kombinací indinavir + zidovudin + lamivudin u 1266 pacientů, u nichž se požadovalo, aby nikdy v době před vstupem do studie neužívali efavirenz, lamivudin, NNRTI ani PI. Průměrný výchozí počet buněk CD4 byl 341 buněk/mm³ a průměrná výchozí hodnota HIV-RNA činila 60250 kopií/ml. Výsledky účinnosti ve studii 006 na podskupině 614 pacientů zařazených po dobu minimálně 48 týdnů, jsou uvedeny v Tabulce 3. V analýze počtů respondérů (jedinec, který léčbu neukončil, se rovná selhání léčby [analýza non-completer = failure, NC = F]), se předpokládalo, že u pacientů, kteří z jakéhokoli důvodu ukončili účast ve studii předčasně, nebo u nichž chybí naměřená hodnota HIV-RNA, jejíž hodnotě buď předcházela nebo po níž následovala hodnota nad hranicí

kvantifikace vyšetření, byly v časových bodech s chybějícími údaji hodnoty HIV-RNA vyšší než 50 nebo vyšší než 400 kopií/ml.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti ve studii 006

Léčebný protokol	N	Procenta pacientů reagujících na léčbu (NC = F ^a) HIV-RNA v plazmě		Průměrná změna vůči výchozí hodnotě počtu buněk CD4/mm ³ (S.E.M. ^c)
		< 400 kopií/ml (95% C.I. ^b)	< 50 kopií/ml (95% C.I. ^b)	
		48 týdnů	48 týdnů	48 týdnů
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 (non-completer = failure) osoba, která nedokončila studii = selhání léčby.

^b C.I. (confidence interval), interval spolehlivosti.

^c S.E.M. (standard error of the mean), standardní chyba průměru.

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

Dlouhodobé výsledky po 168 týdnech studie 006 (160 pacientů dokončilo studii s léčbou EFV + IDV, 196 pacientů s EFV + ZDV + 3TC a 127 pacientů s IDV + ZDV + 3TC) naznačují trvanlivost odpovědi ve smyslu podílu pacientů s HIV RNA < 400 kopií/ml, HIV RNA < 50 kopií/ml a v průměrné změně počtu CD4 buněk vůči výchozí hodnotě.

Výsledky účinnosti ve studiích ACTG 364 a 020 jsou uvedeny v Tabulce 4. Do studie ACTG 364 bylo zařazeno 196 pacientů, kteří se již dříve léčili NRTI, ne však PI ani NNRTI. Do studie 020 bylo zařazeno 327 nemocných, kteří se již dříve léčili NRTI, ne však PI ani NNRTI. Lékaři směli pacientům po vstupu do studie změnit jejich léčebný protokol obsahující NRTI. Procenta jedinců s odpovědí na léčbu byly nejvyšší u pacientů, u nichž došlo ke změně NRTI.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti ve studiích ACTG 364 a 020

Číslo studie/ Léčebné režimy ^b	N	Podíl pacientů (NC= F ^a) HIV RNA v plazmě				Průměrná změna výchozí hodnoty počtu buněk CD4 mm ³ (S.E.M. ^d)	
		%	(95% C.I. ^c)	%	(95% C.I.)	buněk/ mm ³	(S.E.M. ^d)
Studie ACTG 364 48 týdnů		< 500 kopií/ml		< 50 kopií/ml			
EFV+NfV+NRTI	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV+NRTI	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NfV+NRTI	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Studie 020 24 týdnů		< 400 kopií/ml		< 50 kopií/ml			
EFV+IDV+NRTI	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV+NRTI	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^a NC = F (non-completer = failure) osoba, která nedokončila studii = selhání léčby.

^b EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy; NfV, nelfinavir.

^c C.I. (confidence interval), interval spolehlivosti pro poměr pacientů s odpovědí.

^d S.E.M. (standard error of the mean), standardní chyba průměru.

---, neprovedeno.

Pediatrická populace:

Studie AI266922 byla otevřenou studií hodnotící farmakokinetické parametry, bezpečnost, snášenlivost a protivirovou aktivitu přípravku SUSTIVA podávaného v kombinaci s didanosinem a emtricitabinem pediatrickým pacientům, kterým dříve byly nebo nebyly podávány antiretrovirové přípravky. Přípravkem SUSTIVA bylo léčeno 37 pacientů ve věku 3 měsíce až 6 let (medián 0,7 let). Ve výchozím stavu byl medián HIV-1 RNA v plazmě 5,88 log₁₀ kopií/ml, medián počtu buněk CD4+ byl 1144 buněk/mm³ a medián podílu CD4+ činil 25 %. Medián doby léčby v rámci studie činil 132 týdnů; 27 % pacientů ukončilo léčbu před 48. týdnem. Podle analýzy populace podle léčebného záměru (*intent to treat*, ITT) bylo ve 48. týdnu celkem 57 % (21/37) pacientů s HIV RNA < 400 kopií/ml a 46 % (17/37) pacientů s < 50 kopií/ml. Medián nárůstu počtu CD4+ od výchozího stavu do 48. týdne činil 215 buněk/mm³ a medián nárůstu podílu CD4+ činil 6 %.

Studie PACTG 1021 byla otevřenou studií hodnotící farmakokinetické parametry, bezpečnost, snášenlivost a protivirovou aktivitu přípravku SUSTIVA podávaného v kombinaci s didanosinem a emtricitabinem pediatrickým pacientům, kterým nebyly dříve podávány antiretrovirové přípravky. Přípravek SUSTIVA byl podáván 43 pacientům ve věku 3 měsíce až 21 let (medián 9,6 let). Ve výchozím stavu byl medián hodnoty HIV-1 RNA v plazmě 4,8 log₁₀ kopií/ml, medián počtu buněk CD4+ byl 367 buněk/mm³ a medián podílu CD4+ činil 18 %. Medián doby léčby v rámci studie činil 181 týdnů; 16 % pacientů ukončilo léčbu před 48. týdnem. Podle analýzy populace ITT bylo ve 48. týdnu celkem 77 % (33/43) pacientů s HIV RNA < 400 kopií/ml a 70 % (30/43) pacientů s < 50 kopií/ml. Medián nárůstu počtu CD4+ od výchozího stavu do 48. týdne léčby činil 238 buněk/mm³ a medián nárůstu podílu CD4+ činil 13 %.

Studie PACTG 382 byla otevřenou studií hodnotící farmakokinetické parametry, bezpečnost, snášenlivost a protivirovou aktivitu přípravku SUSTIVA podávaného v kombinaci s nelfinavirem a NRTI pediatrickým pacientům, kterým nebyly nikdy podávány antiretrovirové přípravky, ale byli léčeni NRTI. Přípravkem SUSTIVA byli léčeni 102 pacienti ve věku 3 měsíce až 16 let (medián 5,7 let). Osmdesátí sedmi procentům pacientů byla dříve podána antiretrovirová léčba. Ve výchozím stavu byl medián hodnoty HIV-1 RNA v plazmě 4,57 log₁₀ kopií/ml, medián počtu buněk CD4+ byl 755 buněk/mm³ a medián podílu CD4+ činil 30 %. Medián doby léčby v rámci studie činil 118 týdnů; 25 % pacientů ukončilo léčbu před 48. týdnem. Podle analýzy populace ITT bylo ve 48. týdnu celkem 57 % (58/102) pacientů s HIV RNA < 400 kopií/ml a 43 % (44/102) pacientů s < 50 kopií/ml. Medián nárůstu počtu CD4+ od výchozího stavu do 48. týdne činil 128 buněk/mm³ a medián nárůstu podílu CD4+ činil 5 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Maximální koncentrace efavirenzu v plazmě 1,6-9,1 μM byly dosaženy za 5 hodin po podání jednorázové perorální dávky 100 mg až 1600 mg neinfikovaným dobrovolníkům. U dávek až do výše 1600 mg bylo v závislosti na dávce pozorováno zvyšování hodnot C_{max} a AUC; toto zvyšování bylo méně než úměrné, což naznačuje snížené vstřebávání při vyšších dávkách. Doba do dosažení maximálních plazmatických koncentrací (3-5 hodin) se nezměnila ani po opakovaných dávkách, a ustálené plazmatické koncentrace byly dosaženy během 6-7 dnů.

U HIV infikovaných pacientů v ustáleném stavu byla závislost průměrných hodnot C_{max}, C_{min} a AUC na dávkách 200 mg, 400 mg a 600 mg denně lineární. U 35 pacientů, kteří dostávali efavirenz v dávce 600 mg jednou denně, byly v ustáleném stavu hodnoty C_{max} 12,9 ± 3,7 μM (29%) [průměr ± S.D. (% C.V.)], hodnoty C_{min} v ustáleném stavu byly 5,6 ± 3,2 μM (57%), a hodnoty AUC byly 184 ± 73 μM.h (40%).

Vliv jídla:

Biologická dostupnost jednorázové dávky 600 mg efavirenu v tvrdých tobolkách podaného neinfikovaným dobrovolníkům se zvýšila o 22% při současném požití jídla s vysokým obsahem tuku a o 17% při současném požití jídla s normálním obsahem tuku ve srovnání s biologickou dostupností dávky 600 mg podané bez jídla (viz bod 4.4).

Biologická dostupnost obsahu tvrdé tobolky po smísení s jídlem: u zdravých dospělých jedinců splňovala AUC pro efavirenz, při podání ve formě obsahu tří 200mg tvrdých tobolek smíchaných s 2 čajovými lžičkami určitého druhu jídla (jablečná přesnídávka, dužina z hroznů, jogurt nebo kojenecká strava) kritéria biologické ekvivalence pro AUC formy intaktních tobolek podaných na lačno.

Distribuce v organismu:

Efavirenz se ve velké míře (přibližně 99,5-99,75%) váže na plazmatické proteiny (převážně na albumin). U pacientů infikovaných HIV-1 (n = 9), jimž byl efavirenz podáván v dávkách 200 až 600 mg jednou denně po dobu minimálně jednoho měsíce, se koncentrace mozkomíšním moku pohybovaly v rozmezí od 0,26 do 1,19% (průměr 0,69%) odpovídajících plazmatických koncentrací. Tato hodnota je přibližně trojnásobkem hodnoty volné (na protein nevázané) frakce efavirenu v plazmě.

Biotransformace:

Studie provedené u lidí a *in vitro* studie s použitím humánních jaterních mikrozomů prokázaly, že efavirenz je metabolizován převážně systémem cytochromu P450 na hydroxylované metabolity, které dále podléhají glukuronidaci. Tyto metabolity nejsou v podstatě účinné proti HIV-1. Studie provedené *in vitro* naznačují, že CYP3A4 a CYP2B6 jsou hlavními izoenzymy odpovědnými za metabolismus efavirenu, a že efavirenz inhibuje izoenzymy 2C9, 2C19 a 3A4 systému cytochromu P450. V *in vitro* studiích efavirenz neinhiboval CYP2E1 a inhiboval CYP2D6 a CYP1A2 pouze při koncentracích značně vyšších, než jsou hodnoty dosahované v klinické praxi.

Plazmatická hladina efavirenu může být zvýšena u pacientů s homozygotní G516T genetickou variantou izoenzymu CYP2B6. Klinické důsledky tohoto spojení nejsou známy, nicméně možnost zvýšeného výskytu a závažnosti nežádoucích účinků souvisejících s podáváním efavirenu se nemůže vyloučit.

Ukázalo se, že efavirenz indukuje enzymy CYP3A4 a CYP2B6, výsledkem je indukce vlastního metabolismu, která může být u některých pacientů klinicky významná. U neinfikovaných dobrovolníků vedlo podávání dávek 200 - 400 mg denně po dobu 10 dní k nižší než předpokládané akumulaci (nižší o 22 - 42 %) a ke kratšímu terminálnímu poločas v porovnání s jednorázově podanou dávkou (viz dále). Rovněž bylo prokázáno, že efavirenz indukuje UGT1A1. Expozice raltegraviru (což je substrát UGT1A1) jsou za přítomnosti efavirenu sníženy (viz bod 4.5, Tabulka 2). I když *in vitro* údaje naznačují, že efavirenz inhibuje CYP2C9 a CYP2C19, existují protichůdná hlášení jak o zvýšení, tak o snížení expozic substrátům těchto enzymů, pokud se *in vivo* podávají spolu s efaviremzem. Čistý výsledek současného podávání není jasný.

Eliminace z organismu:

Efavirenz má poměrně dlouhý terminální poločas vylučování nejméně 52 hodin po jednorázové dávce a 40 - 55 hodin po opakovaných dávkách. Přibližně 14 - 34 % radioaktivně značené dávky efavirenu bylo zachyceno v moči a méně než 1 % dávky se vyloučilo močí ve formě nezměněného efavirenu.

Porucha funkce jater:

Ve studii s jedinou dávkou byl u jediného pacienta s těžkou poruchou funkce jater (třída C Child-Pughovy stupnice) zdvojnásoben biologický poločas, což ukazuje na potenciál pro mnohem větší stupeň akumulace. Studie s opakovanými dávkami žádný účinek na farmakokinetiku efavirenu u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (třída A Child-Pughovy stupnice) v porovnání s kontrolami neprokázala. K určení, zda středně těžká nebo těžká porucha funkce jater (třída B nebo C Child-Pughovy stupnice) ovlivňuje farmakokinetiku efavirenu, není k dispozici dostatek údajů.

Pohlaví, rasa, starší jedinci:

I když omezené množství dat naznačuje možnost zvýšené expozice efavirenzu u žen, stejně jako u pacientů z Asie a Tichomoří, nezdá se, že by efavirenz snášeli hůře. Farmakokinetické studie u starších osob nebyly provedeny.

Pediatrická populace:

Farmakokinetické parametry pro efavirenz v ustáleném stavu u pediatrických pacientů byly predikovány na základě farmakokinetického modelu populace a jsou shrnuty v tabulce 5 podle rozsahů tělesných hmotností odpovídajících doporučeným dávkám.

Tabulka 5: Předpokládaná farmakokinetika efavirenzu v ustáleném stavu (tobolky/vysypané tobolky) u pediatrických pacientů infikovaných HIV

Tělesná hmotnost	Dávka	Průměrná hodnota AUC ₍₀₋₂₄₎ μM·h	Průměrná hodnota C _{max} μg/ml	Průměrná hodnota 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 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V konvenčních studiích genotoxicity nebyl efavirenz mutagenní ani klastogenní.

U potkanů indukoval efavirenz resorpci plodů. U 3 ze 20 plodů/novorozených mláďat samic makaků *Cynomolgus*, jimž byly podávány dávky zajišťující plazmatické koncentrace efavirenzu podobné hodnotám pozorovaným u lidí, byly zjištěny malformace. U jednoho plodu byla zjištěna anencefalie a unilaterální anoftalmie se sekundárním zvětšením jazyka, u druhého plodu se vyskytla mikrooftalmie a u třetího plodu došlo k rozštěpu patra. U potkanů ani králíků, jimž byl aplikován efavirenz, žádné malformace pozorovány nebyly.

Biliární hyperplázie byla zjištěna u makaků, jimž byl efavirenz aplikován po dobu jednoho roku a déle v dávce vedoucí k průměrným hodnotám AUC přibližně dvojnásobně vyšším než u osob užívajících doporučenou dávku. Po vysazení dávek došlo k regresi této biliární hyperplázie. U potkanů byla pozorována biliární fibróza. U některých opic, které dostávaly efavirenz po dobu jednoho roku a déle v dávkách, po nichž byly hodnoty AUC v plazmě 4 až 13 krát vyšší než u osob, jimž se podávala doporučená dávka, byly pozorovány nesetrválé křeče (viz body 4.4 a 4.8).

Studie karcinogenity prokázaly zvýšenou incidenci jaterních a plicních nádorů u myších samiček, ne však u sameček. Mechanismus vzniku nádorů a případný význam u člověka nejsou známy.

Studie karcinogenity u myších sameček a sameček a samiček krys byly negativní. I když není karcinogenní potenciál u člověka znám, tyto údaje naznačují, že klinický přínos efavirenzu převažuje nad potenciálním rizikem karcinogenity pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

SUSTIVA 50 mg tvrdé tobolky

Jádro tobolky: natrium-lauryl-sulfát, monohydrát laktózy, magnesium-stearát, sodná sůl karboxymethylškrobu

Obal tobolky: želatina, natrium-lauryl-sulfát, žlutý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), srážený oxid křemičitý (E551)

Inkoust na potisk: kyselina karmínová (E120), indigokarmín (E132), oxid titaničitý (E171)

SUSTIVA 100 mg tvrdé tobolky

Jádro tobolky: natrium-lauryl-sulfát, monohydrát laktózy, magnesium-stearát, sodná sůl karboxymethylškrobu

Obal tobolky: želatina, natrium-lauryl-sulfát, oxid titaničitý (E171), srážený oxid křemičitý (E551)

Inkoust na potisk: kyselina karmínová (E120), indigokarmín (E132), oxid titaničitý (E171)

SUSTIVA 200 mg tvrdé tobolky

Jádro tobolky: natrium-lauryl-sulfát, monohydrát laktózy, magnesium-stearát, sodná sůl karboxymethylškrobu

Obal tobolky: želatina, natrium-lauryl-sulfát, žlutý oxid železitý (E172), srážený oxid křemičitý (E551)

Inkoust na potisk: kyselina karmínová (E120), indigokarmín (E132), oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

SUSTIVA 50 mg tvrdé tobolky

SUSTIVA 100 mg tvrdé tobolky

3 roky.

SUSTIVA 200 mg tvrdé tobolky

Lahvičky: 3 roky.

Blistry: 2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

SUSTIVA 50 mg tvrdé tobolky

Lahvičky z vysokodenzního polyethylenu s polypropylenovým uzávěrem (dětský bezpečnostní závěr). Jedna papírová skládačka (krabička) obsahuje 1 lahvičku s 30 tvrdými tobolkami.

SUSTIVA 100 mg tvrdé tobolky

Lahvičky z vysokodenzního polyethylenu s polypropylenovým uzávěrem (dětský bezpečnostní závěr). Jedna papírová skládačka (krabička) obsahuje 1 lahvičku s 30 tvrdými tobolkami.

SUSTIVA 200 mg tvrdé tobolky

Lahvičky z vysokodenzního polyetylenu s polypropylenovým uzávěrem (dětský bezpečnostní uzávěr). Jedna lahvička obsahuje 90 tvrdých tobolek.
Balení 42 x 1 tvrdých tobolek v hliníkových/PVC perforovaných jednodávkových blistrech.
Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

Použití u pediatrické populace: u pacientů ve věku nejméně 3 měsíce a s tělesnou hmotností nejméně 3,5 kg, kteří nejsou schopni polykat tablety, může být obsah tablety podán s malým množstvím jídla (1–2 čajové lžičky), a to metodou vysypání obsahu tablety. Pacienti a pečovatelé musí být upozorněni na to, aby tablety otvírali opatrně, aby nedošlo k vylití nebo úniku obsahu tablety. Doporučuje se držet tabletu čepičkou směrem nahoru, poté čepičku z tablety odstranit a obsah tablety smíchat s jídlem v malé misce. Smíchaný přípravek by měl být podáván co nejdříve, a ne později než 30 minut po smíchání přípravku. Po podání efavirenzu smíchaného s jídlem musí být do prázdné misky přidáno další množství (přibližně 2 lžičky) jídla, které je nutno zamíchat, aby došlo k odstranění jakýchkoli zbytků léčivého přípravku, a podat pacientovi. Po podání efavirenzu by nemělo být konzumováno žádné další jídlo po dobu až 2 hodin.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/110/001 - 004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. května 1999
Datum posledního prodloužení registrace: 23. dubna 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SUSTIVA 600 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje efavirenzum 600 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 249,6 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Tmavě žlutá ve tvaru tobolky, s vytištěným označením "efavirenz" na obou stranách.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek SUSTIVA je indikován ke kombinované antivirové léčbě dospělých, dospívajících a dětí ve věku 3 měsíce a starších s tělesnou hmotností alespoň 3,5 kg, infikovaných virem lidské imunodeficiency (HIV-1).

Přípravek SUSTIVA dosud nebyl dostatečně hodnocen u pacientů v pokročilém stádiu onemocnění HIV, tedy u pacientů s počtem buněk CD4 < 50 buněk/mm³ nebo po selhání léčebných režimů využívajících inhibitory proteáz (PI). Pokud nebyla pozorována zkřížená rezistence efavirenu s PI, není v současnosti k dispozici dostatek údajů o účinnosti následného použití kombinované terapie založené na použití PI po selhání léčebných režimů, při nichž byl použit přípravek SUSTIVA.

Přehled klinických a farmakodynamických informací: viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie musí být zahájena lékařem se zkušenostmi s léčbou infekce HIV.

Dávkování

Efavirenz je nutno podávat v kombinaci s jinými antiretrovirovými přípravky (viz bod 4.5).

Aby pacienti lépe snášeli neurologické nežádoucí účinky, doporučuje se užívat přípravek před spaním (viz bod 4.8).

Dospělí a dospívající s hmotností přes 40 kg: doporučená dávka přípravku efavirenz v kombinaci s inhibitory reverzní transkriptázy na bázi nukleosidových analogů (nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor, NRTI) s nebo bez PI (viz bod 4.5) je 600 mg per os jednou denně.

Úprava dávkování: pokud se efavirenz podává současně s vorikonazolem, musí se udržovací dávka vorikonazolu zvýšit na 400 mg každých 12 hodin a dávka přípravku efavirenz se musí snížit o 50%, t.j. na 300 mg jednou denně. Pokud je léčba vorikonazolem ukončena, musí se efavirenz začít podávat v původním dávkování (viz bod 4.5).

Pokud se efavirenz podává současně s rifampicinem pacientům vážícím 50 kg nebo více, je možno zvážit zvýšení dávky přípravku efavirenz na 800 mg/den (viz bod 4.5).

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater: pacienti s mírnou poruchou funkce jater mohou být léčeni normálně doporučenou dávkou efavirenzu. Pacienti musí být pečlivě sledováni, zda se u nich nevyskytnou nežádoucí účinky závislé na dávce, zvláště neurologické příznaky nežádoucích účinků, zvláště příznaků u nervového systému

Porucha funkce jater: pacienti s lehkou chorobou jater mohou být léčeni normálně doporučenou dávkou efavirenzu. Pacienti musí být pečlivě sledováni ohledně na dávce závislých nežádoucích účinků, zvláště příznaků u nervového systému (viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost efavirenzu u dětí mladších 3 než měsíce nebo s tělesnou hmotností do 3,5 kg nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Doporučuje se užívat efavirenz na lačno. Zvýšené koncentrace efavirenzu pozorované následně po podání efavirenzu spolu s jídlem, mohou vést ke zvýšení četnosti nežádoucích účinků (viz bod 4.4 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

efavirenz se nesmí podávat pacientům s těžkou poruchou funkce jater (třída C Child-Pughovy klasifikace) (viz bod 5.2).

efavirenz se nesmí podávat současně s terfenadinem, astemizolem, cisapridem, midazolamem, triazolamem, pimozidem, bepridilem nebo námelovými alkaloidy (např. ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin a methylergometrin), protože kompetice efavirenzu o CYP3A4 by mohla vést k inhibici metabolismu a případným závažným a/nebo život ohrožujícím nežádoucím účinkům (například poruchy srdečního rytmu, prodloužení sedace nebo deprese dechové funkce) (viz bod 4.5).

Současné podávání s lbasvirem a grazoprevirem kvůli potenciálnímu významnému snížení koncentrace elbasviru a grazopreviru v plazmě (viz bod 4.5).

Rostlinné přípravky obsahující třezalku (*Hypericum perforatum*) se v době užívání efavirenzu nesmí užívat kvůli riziku snížených plazmatických koncentrací a snížených klinických účinků efavirenzu (viz bod 4.5).

Pacienti s:

- rodinnou anamnézou náhlého úmrtí nebo kongenitálním prodloužením QTc intervalu na elektrokardiogramu nebo s jinými klinickými stavy, u kterých je známo, že prodloužují QTc interval.
- anamnézou symptomatických srdečních arytmií nebo s klinicky relevantní bradykardií nebo s kongestivním srdečním selháním doprovázeným snížením ejekční frakce levé srdeční komory.
- závažnou poruchou rovnováhy elektrolytů, např. hypokalemie nebo hypomagnesemie.

Pacienti užívající léčivé přípravky, o kterých je známo, že prodloužují QTc interval (proarytmika).

Mezi tyto léčivé přípravky patří:

- antiarytmika tříd IA a III,
- neuroleptika, antidepressiva,
- určitá antibiotika včetně některých látek z následujících tříd: makrolidy, fluorochinoliny, imidazolová a triazolová antimykotika,
- určitá nesedativní antihistaminika (terfenadin, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,
- určitá antimalarika,
- methadon.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při léčbě infekce HIV se efavirenz nesmí používat samostatně ani se nesmí přidávat jako jediný další přípravek k selhávajícímu léčebnému režimu. Stejně jako v případě všech ostatních nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NNRTI) dochází rychle ke vzniku rezistence viru, pokud se efavirenz podává jako monoterapie. Při volbě nového antiretrovirového přípravku (antiretrovirových přípravků), podávaného v kombinaci s efavirenzem, je nutno vzít v úvahu možnost zkřížené rezistence viru (viz bod 5.1).

Současné podávání efavirenzu s tabletovou fixní kombinací obsahující efavirenz, emtricitabin a tenofovir–disoproxil, se nedoporučuje, pokud není potřebné pro úpravu dávky (například s rifampicinem).

Současné podávání sofosbuviru/velpatasviru s efavirenzem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Současné podávání velpatasviru/sofosbuviru/voxilapreviru s efavirenzem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Současné podávání glekapreviru/pibrentasviru s efavirenzem může významně snižovat koncentraci glekapreviru a pibrentasviru v plazmě, čímž se snižuje terapeutický účinek. Současné podávání glekapreviru/pibrentasviru s efavirenzem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Současné užívání výtažků z *Ginkgo biloba* se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Při předepisování léčivých přípravků současně s přípravkem efavirenz se lékař musí seznámit s příslušným Souhrnem údajů o přípravku.

Jestliže se pro podezření na nesnášenlivost vysadí z kombinovaného léčebného režimu některý antiretrovirový léčivý přípravek, je třeba pečlivě zvážit současné vysazení všech antiretrovirových léčivých přípravků. Opětnou aplikaci antiretrovirových léčivých přípravků je nutno zahájit současně, po vymizení symptomů nesnášenlivosti. Přerušovaná monoterapie a následné opětovné nasazování antiretrovirových přípravků není vhodné, protože se tak zvyšuje možnost selekce rezistentních virů.

Vyrážka: v klinických studiích s efavirenzem byl hlášen rozvoj mírné až středně těžké vyrážky, která obvykle při pokračování terapie vymizela. Podávání vhodných antihistaminik a/nebo kortikosteroidů může zlepšit snášenlivost a urychlit vymizení vyrážky. Závažná vyrážka s tvorbou puchýřů, vlhkou deskvamací nebo s tvorbou vředů byla popsána u méně než 1% nemocných léčených efavirenzem. Incidence erythema multiforme nebo Stevensova-Johnsonova syndromu dosahovala přibližně 0,1%. U pacientů se závažnou vyrážkou provázenou tvorbou puchýřů, deskvamací, postižením sliznic nebo horečkou se musí podávání efavirenzu přerušit. Pokud se terapie efavirenzem přeruší, je třeba také zvážit přerušeni léčby dalšími antiretrovirovými přípravky, aby se zabránilo vývoji rezistentních virů (viz bod 4.8).

Zkušenosti s efavirenzem u pacientů, kteří vysadili jiná antiretrovirová léčiva ze třídy NNRTI, jsou omezené (viz bod 4.8). efavirenz se u pacientů, kteří během užívání jiného léčiva ze skupiny NNRTI měli život ohrožující kožní reakce (např. Stevens-Johnsonův syndrom), nedoporučuje.

Psychiatrické symptomy: u pacientů léčených efavirenzem byly popsány nežádoucí psychiatrické účinky. Zdá se, že riziko těchto závažných psychiatrických nežádoucích účinků je větší u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze. Hlavně těžká deprese se vyskytovala častěji u jedinců s depresí v anamnéze. Po uvedení přípravku na trh se objevila i hlášení o těžké depresi, dokonané sebevraždě, bludech, chování připomínajícím psychózu a katatonii. Pacienty je nutno poučit, aby v případě, že se u nich objeví symptomy jako těžká deprese, psychóza nebo sebevražedné sklony, okamžitě vyhledali svého lékaře, který zjistí, zda mohou uvedené symptomy souviset s užíváním efavirenzu, a v kladném případě rozhodne, zda rizika pokračování léčby převažují nad přínosem (viz bod 4.8).

Neurologické symptomy: symptomy včetně - ne však pouze - závratí, nespavosti, ospalosti, poruchy soustředění a „divokých“ snů představují často uváděné nežádoucí účinky u pacientů, kteří v klinických studiích dostávali efavirenz v dávce 600 mg denně (viz bod 4.8). Neurologické symptomy se obvykle začínají objevovat během jednoho nebo dvou dnů terapie a obvykle ustupují po prvních 2-4 týdnech. Pacienty je nutno informovat o tom, že, pokud se tyto časté symptomy vyskytnou, nejspíše se v dalším průběhu terapie zmírní a neznamená to, že následně dojde k rozvoji některého z méně častých psychiatrických symptomů.

Záchvaty: u dospělých a pediatrických pacientů užívajících přípravek efavirenz byly pozorovány konvulze, obvykle v případě známé anamnézy záchvatů. U pacientů kterým jsou současně podávány antikonvulzní léčivé přípravky primárně metabolizované játry, jako je fenytoin, karbamazepin a fenobarbital, může být nutné pravidelně monitorovat plazmatické koncentrace. Ve studii na lékové interakce došlo k poklesu plazmatické koncentrace karbamazepinu, když byl karbamazepin podán spolu s efavirenzem (viz bod 4.5). Opatrnosti je třeba u pacientů se záchvaty v anamnéze.

Jaterní příhody: u pacientů bez stávající choroby jater nebo jiných identifikovatelných rizikových faktorů bylo po uvedení na trh hlášeno několik případů selhání jater (viz bod 4.8). U pacientů se stávající dysfunkcí jater nebo s jinými rizikovými faktory je nutno zvážit monitoring jaterních funkcí.

Prodloužení intervalu QTc: Při použití efavirenzu bylo pozorováno prodloužení intervalu QTc (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud se efavirenz má podávat s léky se známým rizikem výskytu torsade de pointes nebo pacientům s vyšším rizikem výskytu torsade de pointes, zvažte k němu alternativní léčbu.

Vliv jídla: podávání přípravku efavirenz spolu s jídlem může zvyšovat expozici efavirenzu (viz bod 5.2) a může vést ke zvýšení četnosti nežádoucích účinků (viz bod 4.8). Doporučuje se užívat efavirenz nalačno, nejlépe před spaním.

Syndrom imunitní reaktivity: při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy, CART*) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout závažná reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis jiroveci* (dříve známá jako *Pneumocystis carini*). Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba. Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz

spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Osteonekróza: ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Zvláštní skupiny pacientů:

Jaterní onemocnění: efavirenz je u pacientů s těžkou poruchou funkce jater kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2) a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje, protože není k dispozici dostatek údajů, na základě kterých by bylo možno určit, zda není nutná úprava dávky. Vzhledem k extenzivnímu metabolismu efavirenzu zprostředkovanému cytochromem P450 a k omezeným klinickým zkušenostem u pacientů s chronickým onemocněním jater si podávání efavirenzu nemocným s mírnou poruchou funkce jater vyžaduje opatrnost. Pacienty je třeba pozorně sledovat kvůli rozvoji nežádoucích účinků závislých na dávce, zvláště neurologických symptomů. Za účelem hodnocení stavu onemocnění jater je nutno pravidelně provádět laboratorní testy (viz bod 4.2).

U pacientů s existujícími významnými poruchami funkce jater nebyla bezpečnost a účinnost efavirenzu stanovena. U pacientů s chronickou hepatitidou typu B nebo C léčených kombinovanou antiretrovirovou terapií existuje zvýšené riziko závažných a potenciálně fatálních hepatálních nežádoucích účinků. Pacienti s již přítomnou dysfunkcí jater včetně chronické aktivní hepatitidy mají během kombinované antiretrovirové terapie zvýšený výskyt poruch jaterní funkce, a měli by být sledováni způsobem odpovídajícím běžné praxi. Pokud se objeví důkazy o zhoršení jaterního onemocnění nebo o trvalém zvýšení sérových aminotransferáz na více než pětinasobek horní hranice normálního rozmezí, je nutno posoudit přínos pokračování léčby efavirenzem oproti potenciálním rizikům významné hepatální toxicity. U těchto nemocných je nutno zvážit přerušení nebo ukončení léčby (viz bod 4.8).

Sledování jaterních enzymů se doporučuje i u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky spojené s jaterní toxicitou. V případě současné antivirové terapie hepatitidy typu B nebo C je třeba seznámit se s odpovídajícími informacemi o těchto přípravcích.

Renální insuficience: farmakokinetika efavirenzu nebyla zjišťována u pacientů s renální nedostatečností; v nezměněné podobě se však močí vylučuje méně než 1% dávky efavirenzu, takže by důsledky poruchy renální funkce na vylučování efavirenzu měly být minimální (viz bod 4.2). K dispozici nejsou žádné zkušenosti u pacientů se závažným renálním selháním, proto se doporučuje tuto populaci pozorně sledovat z hlediska bezpečnosti.

Starší pacienti: v klinických studiích nebyl hodnocen dostatečný počet starších jedinců, aby bylo možné stanovit, zda starší nemocní reagují jinak, než mladší pacienti.

Pediatrická populace:

Efavirenz nebyl zkoušen u dětí ve věku do 3 měsíců nebo s tělesnou hmotností pod 3,5 kg. Z tohoto důvodu se nemá efavirenz podávat dětem mladším než 3 měsíce. Potahované tablety efavirenzu nejsou vhodné pro děti vážící méně než 40 kg.

Vyrážka byla hlášena u 59 ze 182 dětí (32 %) léčených efavirenzem, přičemž u šesti pacientů byla závažná. Před zahájením terapie efavirenzem u dětí lze zvážit možnost profylaxe vhodnými antihistaminiky.

Laktóza: pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózo-galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Efavirenz je *in vivo* induktorem CYP3A4, CYP2B6 a UGT1A1. Sloučeniny, které jsou substráty těchto enzymů, mohou mít snížené plazmatické koncentrace, pokud se podávají spolu s efavirenzem. *In vitro* je efavirenz rovněž inhibítozem CYP3A4. Efavirenz proto teoreticky může zpočátku zvyšovat expozici substrátům CYP3A4, přičemž u substrátů CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem je nutná opatrnost (viz bod 4.3). Efavirenz může být induktorem CYP2C19 a CYP2C9; nicméně *in vitro* lze rovněž pozorovat inhibici, přičemž čistý výsledek současného podávání se substráty těchto enzymů není jasný (viz bod 5.2).

Expozice efavirenzu se může zvýšit, pokud se podává s léčivými přípravky (např. ritonavirem) nebo potravinami (např. s grapefruitovou šťávou), které inhibují aktivitu CYP3A4 nebo CYP2B6. Sloučeniny nebo rostlinné přípravky (například výtažky z *Ginkgo biloba* a třezalky tečkované), které indukují tyto enzymy, mohou vést ke snížení plazmatických koncentrací efavirenzu. Současné užívání třezalky tečkované je kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné užívání výtažků z *Ginkgo biloba* se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Léky prodlužující QTc interval

Efavirenz je kontraindikován při současném užívání léčivých přípravků (které mohou způsobit prodloužení QTc intervalu a torsade de pointes) jako jsou: antiarytmika tříd IA a III, neuroleptika a antidepresiva, určitá antibiotika včetně látek z následujících tříd: makrolidy, fluorochinolony, imidazolová a triazolová antimykotika, určitá nesedativní antihistaminika (terfenadin, astemizol), cisaprid, flekainid, určitá antimalarika a methadon (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Kontraindikace současného podávání

efavirenz se nesmí podávat současně s terfenadinem, astemizolem, cisapridem, midazolamem, triazolamem, pimozidem, bepridilem nebo námelovými alkaloidy (např. ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin a methylegometrin), protože inhibice jejich metabolismu může vést k závažným, život ohrožujícím příhodám (viz bod 4.3).

Elbasvir/grazoprevir

Současné podávání efavirenzu s elbasvirem/grazoprevirem je kontraindikováno, protože může vést ke ztrátě virologické odpovědi na elbasvir/grazoprevir. Tato ztráta je důsledkem významného snížení koncentrace elbasviru a grazopreviru v plazmě způsobovaného indukci CYP3A4 (viz bod 4.3).

Třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum): současné podávání efavirenzu a třezalky tečkované nebo bylinných přípravků s obsahem třezalky tečkované je kontraindikováno. Plazmatické hladiny efavirenzu mohou být současným podáváním třezalky tečkované sníženy v důsledku indukce enzymů metabolizujících léčivo a/nebo transportních proteinů třezalkou tečkovanou. Pokud pacient již třezalku tečkovanou užívá, vysaďte ji, zkontrolujte virové hladiny, a pokud je to možné, hladiny efavirenzu. Hladiny efavirenzu se mohou při vysazení třezalky tečkované zvýšit a dávku efavirenzu může být nutné upravit. Indukční účinky třezalky tečkované mohou přetrvávat po dobu nejméně 2 týdnů po ukončení léčby (viz bod 4.3).

Další interakce

Interakce mezi efavirenzem a inhibitory proteázy, jinými antiretrovirovými látkami než jsou inhibitory proteázy a dalšími neantiretrovirovými léčivy jsou uvedeny v Tabulce 2 dále (zvýšení je označeno symbolem “↑”, pokles symbolem “↓”, beze změny symbolem “↔” a jednou za 8 nebo 12 hodin jako “à 8h” respektive “à 12h”). Pokud jsou k dispozici, jsou 90% nebo 95% intervaly spolehlivosti uvedeny v kulatých závorkách. Studie byly provedeny na zdravých dobrovolnících, pokud není uvedeno jinak.

Tabulka 1: Interakce mezi efavirenzem a dalšími léčivy u dospělých

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
ANTIINFECTIVA		
HIV antivirotika		
Inhibitory proteázy (PI)		
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg jednou denně/100 mg jednou denně/600 mg jednou denně, všechny podávané s jídlem)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 až ↑ 10) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8 až ↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31 až ↓ 51)	Současné podávání efavirenzu s atazanavirem/ritonavirem se nedoporučuje. Jestliže je současné podávání atazanaviru s NNRTI nutné, může být zváženo zvýšení dávky atazanaviru na 400 mg a ritonaviru na 200 mg v kombinaci s efavirenzem za důkladného klinického sledování.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg jednou denně/200 mg jednou denně/600 mg jednou denně, všechny podávané s jídlem)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 až ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 až ↑ 26) C _{min} : ↑ 12 %*/** (↓ 16 až ↑ 49) (indukce CYP3A4). * Pokud se srovnává s atazanavirem 300 mg/ritonavirem 100 mg jednou denně večer bez efavirenzu. Toto snížení C _{min} atazanaviru může mít negativní vliv na účinnost atazanaviru. ** na základě historického srovnání	
Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg dvakrát denně*/100 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně) *nižší než doporučená dávka, podobná zjištění se očekávají při doporučených dávkách	Darunavir: AUC : ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15 % (indukce CYP3A4) efavirenz: AUC : ↑ 21 % C _{min} : ↑ 17 % C _{max} : ↑ 15 % (indukce CYP3A4)	efavirenz v kombinaci s darunavirem/ritonavirem 800/100 mg jednou denně může vést k suboptimální C _{min} darunaviru. Pokud se efavirenz má použít v kombinaci s darunavirem/ritonavirem, musí se použít dávkovací režim darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denně. Tato kombinace by se měla podávat s opatrností. Viz také ritonavir níže.
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg dvakrát denně/100 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně)	Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.	U žádného z těchto léčivých přípravků není úprava dávky nezbytná. Viz také řádek pro ritonavir níže.
Fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz	Interakce nebyly studovány	U žádného z těchto léčivých přípravků není úprava dávky nezbytná.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
Fosamprenavir/sachinavir/efavirenz	Interakce nebyly studovány	Nedoporučuje se, protože se očekává, že expozice oběma inhibitorům proteázy bude významně snížena.
Indinavir/efavirenz (800 mg à 8h/200 mg jednou denně)	Indinavir: AUC : ↓ 31 % (↓ 8 až ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % Podobné snížení expozic indinaviru bylo pozorováno, pokud se podávalo 1 000 mg indinaviru à 8h s 600 mg efavirenu denně. (CYP3A4 indukce) efavirenz: Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.	Zatímco klinický význam snížených koncentrací indinaviru nebyl dosud stanoven, je nutno při volbě režimu zahrnujícího jak efavirenz, tak indinavir brát v potaz rozsah pozorovaných farmakokinetických interakcí. Při podávání s indinavirem nebo kombinací indinavir/ritonavir není žádná úprava dávky efavirenu nezbytná.
Indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg dvakrát denně/100 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně)	Indinavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 až ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17 % (↓ 6 až ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50 % (↓ 40 až ↓ 59) ^b efavirenz: Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce. Střední geometrická hodnota C _{min} indinaviru (0,33 mg/l) při podávání s ritonavirem a efavirenzem byla vyšší než střední historická C _{min} (0,15 mg/l) při podávání indinaviru samotného v dávce 800 mg à 8h. U pacientů infikovaných HIV-1 (n = 6) byly farmakokinetiky indinaviru a efavirenu obecně porovnatelné s farmakokinetikami zjištěnými u neinfikovaných dobrovolníků.	Viz také ritonavir o řádek níže.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
<p>Lopinavir/ritonavir měkké tobolky nebo perorální roztok/efavirenz</p> <p>Lopinavir/ritonavir tablety/efavirenz</p> <p>(400/100 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně)</p> <p>(500/125 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně)</p>	<p>Podstatný pokles expozice lopinaviru.</p> <p>Koncentrace lopinaviru: ↓ 30-40 %</p> <p>Koncentrace lopinaviru: podobné jako u lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně bez efavirenu.</p>	<p>V případě podávání spolu s efavirenzem je nutno zvážit zvýšení dávek kombinace lopinavir/ritonavir v měkkých tobolkách nebo v perorálním roztoku o 33 % (4 tobolky/~6,5 ml dvakrát denně místo 3 tobolek/5 ml dvakrát denně). Je třeba opatrnosti, protože tato úprava dávky nemusí být u některých pacientů dostačující. Dávka tablet lopinaviru/ritonaviru by měla být zvýšena na 500/125 mg dvakrát denně, pokud se podává s efavirenzem 600 mg jednou denně. Viz také řádek pro ritonavir uvedený dále.</p>
<p>Nelfinavir/efavirenz (750 mg à 8h/600 mg jednou denně)</p>	<p>Nelfinavir: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 až ↑ 34) C_{max}: ↑ 21 % (↑ 10 až ↑ 33) Tato kombinace byla obecně dobře snášena.</p>	<p>U žádného z léčivých přípravků není úprava dávky potřebná.</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
Ritonavir/efavirenz (500 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně)	<p>Ritonavir: Ranní AUC: ↑ 18 % (↑ 6 až ↑ 33) Večerní AUC: ↔ Ranní C_{max}: ↑ 24 % (↑ 12 až ↑ 38) Večerní C_{max}: ↔ Ranní C_{min}: ↑ 42 % (↑ 9 až ↑ 86)^b Večerní C_{min}: ↑ 24 % (↑ 3 až ↑ 50)^b</p> <p>efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 až ↑ 34) C_{max}: ↑ 14 % (↑ 4 až ↑ 26) C_{min}: ↑ 25 % (↑ 7 až ↑ 46)^b (inhibice oxidačního metabolismu zprostředkovaného CYP)</p> <p>Pokud byl efavirenz podáván s ritonavirem v dávce 500 nebo 600 mg dvakrát denně, nebyla tato kombinace dobře snášena (vyskytlo se například točení hlavy, nauzea, parestézie a zvýšení jaterních enzymů). O snášenlivosti efavirenzu v kombinaci s ritonavirem v nízkých dávkách (100 mg, jednou nebo dvakrát denně) není k dispozici dostatek údajů.</p>	Při používání efavirenzu s ritonavirem v nízkých dávkách je nutno zvážit možnost zvýšení incidence nežádoucích účinků souvisejících s efavirenzem, a to v důsledku možných farmakodynamických interakcí.
Sachinavir/ritonavir/efavirenz	Interakce nebyly studovány.	Údaje pro doporučení dávky nejsou k dispozici. Viz také řádek pro ritonavir výše. Podávání efavirenzu v kombinaci se sachinavirem jako jediným inhibitorem proteázy se nedoporučuje.
Antagonisté CCR5		
Maravirok/efavirenz (100 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně)	<p>Maravirok: AUC₁₂: ↓ 45 % (↓ 38 až ↓ 51) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 37 až ↓ 62) Koncentrace efavirenzu nebyly měřeny, není očekáván žádný vliv.</p>	Viz Souhrn údajů o přípravku pro léčivý přípravek obsahující maravirok.
Inhibitor přenosu řetězce integrázou		
Raltegravir/efavirenz (400 mg jednotlivá dávka/ -)	<p>Raltegravir: AUC: ↓ 36 % C₁₂: ↓ 21 % C_{max}: ↓ 36 % (indukce UGT1A1)</p>	U raltegraviru není úprava dávky potřebná.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
NRTI a NNRTI		
NRTI/efavirenz	Specifické interakční studie s efavirenzem a NRTI s výjimkou lamivudinu, zidovudinu a tenofovir-disoproxilu nebyly provedeny. Klinicky významné interakce se nepředpokládají, protože NRTI se metabolizují jinou cestou než efavirenz a není pravděpodobné, že by soutěžily o stejné metabolické enzymy a eliminační cesty.	U žádného z těchto léčivých přípravků není nutné dávku upravovat.
NNRTI/efavirenz	Interakce nebyly studovány.	Jelikož se použití dvou NNRTI z hlediska účinnosti a bezpečnosti neprokázalo jako přínosné, současné podávání efavirenzu a dalšího NNRTI se nedoporučuje.
Antivirotika proti hepatitidě C		
Boceprevir/efavirenz (800 mg 3krát denně/600 mg jednou denně)	Boceprevir: AUC: ↔ 19 %* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44 % efavirenz: AUC: ↔ 20 % C _{max} : ↔ 11 % (indukce CYP3A – účinek na boceprevir) *0-8 hodin Žádný účinek (↔) se rovná poklesu střední hodnoty odhadu o ≤20 % nebo zvýšení střední hodnoty odhadu o ≤25 %	Minimální plazmatické koncentrace bocepreviru byly při současném podávání s efavirenzem sníženy. Klinické důsledky tohoto pozorovaného snížení minimálních koncentrací bocepreviru nebyly přímo hodnoceny.
Telaprevir/efavirenz (1,125 mg každých 8 h/600 mg jednou denně)	Telaprevir (ve vztahu k 750 mg každých 8 h): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 až ↓ 27) C _{max} : ↓ 14 % (↓ 3 až ↓ 24) C _{min} : ↓ 25 % (↓ 14 až ↓ 34) % efavirenz: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 až ↓ 26) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 15 až ↓ 32) C _{min} : ↓ 10 % (↑ 1 až ↓ 19) % (indukce CYP3A efavirenzem)	Pokud se efavirenz a telaprevir podávají současně, musí se telaprevir podávat v dávce 1,125 mg každých 8 hodin.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
Simeprevir/Efavirenz (150 mg jednou denně /600 mg jednou denně)	Simeprevir: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 až ↓ 74) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 46 až ↓ 56) C _{min} : ↓ 91 % (↓ 88 až ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Žádný účinek (↔) se rovná poklesu střední hodnoty odhadu o ≤ 20 % nebo zvýšení střední hodnoty odhadu o ≤ 25 % (indukce enzymu CYP3A4)	Současné podávání simepreviru s efavirenzem vedlo, vzhledem k indukci CYP3A4 efavirenzem, k významnému poklesu plazmatických koncentrací simepreviru, který může mít za následek ztrátu terapeutické účinnosti simepreviru. Současné podávání simepreviru s efavirenzem se nedoporučuje.
Sofosbuvir/velpatasvir	↔ sofosbuvir ↓ velpatasvir ↔ efavirenz	Současné podávání sofosbuviru/velpatasviru s efavirenzem vedlo ke snížení systémové expozice velpatasviru (přibližně o 50 %). Mechanismem účinku na velpatasvir je indukce CYP3A a CYP2B6 efavirenzem. Současné podávání sofosbuviru/velpatasviru s efavirenzem se nedoporučuje. Další informace naleznete v pokynech pro preskripci sofosbuviru/velpatasviru.
Velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir	↓ velpatasvir ↓ voxilaprevir	Současné podávání velpatasviru/sofosbuviru/voxilapreviru s efavirenzem se nedoporučuje, protože může snižovat koncentraci velpatasviru a voxilapreviru. Další informace naleznete v pokynech pro preskripci velpatasviru/sofosbuviru/voxilapreviru.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
Inhibitor proteázy: elbasvir/grazoprevir	↓ elbasvir ↓ grazoprevir ↔ efavirenz	Současné podávání efavirenzu s elbasvirem/grazoprevirem je kontraindikováno, protože může vést ke ztrátě virologické odpovědi na elbasvir/grazoprevir. Tato ztráta je důsledkem významného snižování koncentrací elbasviru a grazopreviru v plazmě způsobovaného indukci CYP3A4. Další informace naleznete v pokynech pro preskripci elbasviru/grazopreviru.
Glekaprevir/pibrentasvir	↓ glekaprevir ↓ pibrentasvir	Současné podávání glekapreviru/pibrentasviru s efavirenzem může významně snižovat koncentraci glekapreviru a pibrentasviru v plazmě, čímž se snižuje terapeutický účinek. Současné podávání glekapreviru/pibrentasviru s efavirenzem se nedoporučuje. Další informace naleznete v pokynech pro preskripci glekapreviru/pibrentasviru.
Antibiotika		
Azithromycin/efavirenz (600 mg jediná dávka /400 mg jednou denně)	Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.	U žádného z léčivých přípravků není úprava dávky potřebná.
Klarithromycin/efavirenz (500 mg à 12h/400 mg jednou denně)	Klarithromycin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 až ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 až ↓ 35) 14-hydroxymetabolit klarithromycinu: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 až ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 až ↑ 69) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 až ↑ 19) (Indukce CYP3A4) U 46 % neinfikovaných dobrovolníků, kterým byl podán efavirenz a klarithromycin vznikla vyrážka.	Klinický význam těchto změn plazmatických hladin klarithromycinu není znám. Je možno zvážit alternativy klarithromycinu (např. azithromycin). Pro efavirenz není žádná úprava dávky potřebná.
Další makrolidová antibiotika (např. erythromycin)/efavirenz	Interakce nebyly studovány.	Údaje pro doporučení dávky nejsou k dispozici.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
Antimykobakteriální látky		
Rifabutin/efavirenz (300 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 až ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 až ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 až ↓ 56) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 až ↑ 1) (Indukce CYP3A4)	Denní dávku rifabutinu je nutno při podávání s efavirenzem zvýšit o 50 %. Zvažte zdvojnásobení dávky rifabutinu v režimech, kde je rifabutin podáván 2- nebo 3krát týdně v kombinaci s efavirenzem. Klinické účinky této úpravy dávky nebyly odpovídajícím způsobem hodnoceny. Při úpravě dávky je nutno zvážit individuální snášenlivost a virologickou odpověď (viz bod 5.2).
Rifampicin/efavirenz (600 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 až ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 až ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 až ↓ 46) (indukce CYP3A4 a CYP2B6)	Pokud se užívá s rifampicinem u pacientů vážících 50 kg nebo více, může zvýšení denní dávky efavirenzu na 800 mg poskytnout expozici podobnou denní dávce 600 mg při použití bez rifampicinu. Klinický efekt této úpravy dávky nebyl odpovídajícím způsobem vyhodnocen. Při úpravě dávky je nutno zvážit individuální snášenlivost a virologickou odpověď (viz bod 5.2). U rifampicinu není žádná úprava dávky potřebná, (týká se i dávky 600 mg).
Antimykotika		
Itrakonazol/efavirenz (200 mg à 12h/600 mg jednou denně)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 až ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 až ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 až ↓ 58) (pokles koncentrací itraconazolu: indukce CYP3A4) Hydroxyitraconazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 až ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 až ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 až ↓ 60) efavirenz: Žádná klinicky významná farmakokinetická změna.	Jelikož u itraconazolu nelze dát žádné doporučení ohledně dávky, je nutno zvážit alternativní antimykotickou léčbu.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
Posakonazol/efavirenz --/400 mg jednou denně	Posakonazol: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (indukce UDP-G)	Současného podávání posakonazolu a efavirenzu je třeba se vyvarovat, pokud prospěch pro pacienta nepřeváží riziko.
Vorikonazol/efavirenz (200 mg dvakrát denně/400 mg jednou denně) Vorikonazol/efavirenz (400 mg dvakrát denně/300 mg jednou denně)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % efavirenz: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % Vorikonazol: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 až ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23 % (↓ 1 až ↑ 53) ** efavirenz: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 až ↑ 29) ** C _{max} : ↔ ** * v porovnání s 200 mg dvakrát denně samotným ** v porovnání se 600 mg jednou denně samotným (kompetitivní inhibice oxidativního metabolismu)	Při současném podávání efavirenzu s vorikonazolem musí být udržovací dávka vorikonazolu zvýšena na 400 mg dvakrát denně a dávka efavirenzu musí být snížena o 50 %, tj. na 300 mg jednou denně. Při ukončení léčby vorikonazolem musí být obnovena původní dávka efavirenzu.
Flukonazol/efavirenz (200 mg jednou denně/400 mg jednou denně)	Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.	Úprava dávky není nezbytná pro žádný z těchto přípravků
Ketokonazol a další imidazolová antimykotika	Interakce nebyly studovány	Údaje pro doporučení dávky nejsou k dispozici.
Antimalarika		
Artemether/lumefantrin/efavirenz z (20/120 mg tableta, 6 dávek po 4 tabletách více než 3 dny/600 mg jednou denně)	Artemether: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % Dihydroartemisinin: AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % Lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ efavirenz: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (indukce CYP3A4)	Jelikož snížené koncentrace artemetheru, dihydroartemisininu nebo lumefantrinu mohou vést ke snížení účinnosti antimalarik, je při současném podávání tablet efavirenzu a artemetheru/lumefantrinu doporučována opatrnost.
Atovachon a proguanil hydrochlorid/efavirenz (250/100 mg jednorázová dávka/600 mg jednou denně)	Atovachon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 až ↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 až ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 až ↓ 65) C _{max} : ↔	Současnému podávání kombinace atovachon/proguanil s efavirenzem je nutno se vyhnout.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
Anthelmintika		
Prazikvantel/efavirenz nebo ritonavir (jednorázová dávka)	Prazikvantel: AUC: ↓ 77 %	Souběžné použití s efavirenzem se nedoporučuje vzhledem k významnému snížení plazmatické koncentrace prazikvantelu s rizikem selhání léčby v důsledku zvýšeného jaterního metabolismu. Je-li souběžné podávání nezbytné, je možné zvážit zvýšení dávky prazikvantelu.
ANTACIDA		
Antacidum hydroxid hlinitý-hydroxid hořečnatý – simetikon /efavirenz (30 ml jednotlivá dávka/400 mg jednotlivá dávka) Famotidin/efavirenz (40 mg jednotlivá dávka/400 mg jednotlivá dávka)	Ani antacida na bázi hydroxidu hlinitého/hořečnatého, ani famotidin absorpci efavirenzu nenarušovaly.	Nepředpokládá se, že by současné podávání efavirenzu s léčivými přípravky, které upravují žaludeční pH, ovlivňovalo absorpci efavirenzu.
ANXIOLYTIKA		
Lorazepam/efavirenz (2 mg jednotlivá dávka/600 mg jednou denně)	Lorazepam: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 až ↑ 14) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 2 až ↑ 32) Tyto změny se nepovažují za klinicky významné.	U žádného z léčiv není úprava dávky potřebná.
ANTIKOAGULANCIA		
Warfarin/efavirenz Acenokumarol/efavirenz	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace a účinky warfarinu nebo acenokumarolu mohou být efavirenzem zvýšeny nebo sníženy.	Může být nutné upravit dávku warfarinu nebo acenokumarolu.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
ANTIKONVULZIVA		
Karbamazepin/efavirenz (400 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 až ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 až ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 až ↓ 44) efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 až ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 až ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 až ↓ 53) (pokles koncentrací karbamazepinu: indukce CYP3A4; pokles koncentrací efavirenu: indukce CYP3A4 a CYP2B6) AUC, C _{max} a C _{min} účinného epoxidového metabolitu karbamazepinu v rovnovážném stavu zůstaly nezměněny. Současné podávání vyšších dávek buď efavirenu nebo karbamazepinu nebylo studováno.	Nelze dát žádné doporučení ohledně dávek. Je nutno zvážit alternativní antikonvulzivum. Plazmatické hladiny karbamazepinu musí být pravidelně sledovány.
Fenytoin, fenobarbital a další antikonvulziva, která jsou substráty isoenzymů CYP450	Interakce nebyly studovány. Při současném podávání s efavirenzem je zde potenciál pro snížení nebo zvýšení plazmatických koncentrací fenytoinu, fenobarbitalu a dalších antikonvulziv, která jsou substráty isoenzymů CYP450.	Pokud se efavirenz podává současně s antikonvulzivem, které je substrátem isoenzymů CYP450, je nutno hladiny antikonvulziva pravidelně sledovat.
Kyselina valproová/efavirenz (250 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně)	Žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku efavirenu. Omezená data naznačují, že neexistuje žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku kyseliny valproové.	Úprava dávky efavirenu není nutná. Pacienti by měli být sledováni, zda se u nich neobjeví záchvaty.
Vigabatrin/efavirenz Gabapentin/efavirenz	Interakce nebyly studovány. Klinicky významné interakce se neočekávají, protože vigabatrin a gabapentin se eliminují výlučně nezměněny močí a není pravděpodobné, že by soutěžily o stejné metabolické enzymy a eliminační cesty s efavirenzem.	U žádného z těchto léčivých přípravků není úprava dávky nezbytná.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
ANTIDEPRESIVA		
Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)		
Sertralin/efavirenz (50 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 až ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 až ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 až ↓ 58) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 až ↑ 16) C _{min} : ↔ (Indukce CYP3A4)	Zvyšování dávky sertralinu se musí řídit klinickou odpovědí. U efavirenzu není žádná úprava dávky potřebná.
Paroxetin/efavirenz (20 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.	U žádného z léčiv není úprava dávky potřebná.
Fluoxetin/efavirenz	Interakce nebyly studovány. Jelikož fluoxetin sdílí s paroxetinem podobný metabolický profil, tj. silný inhibiční účinek na CYP2D6, předpokládá se u fluoxetinu podobná nepřítomnost interakcí.	U žádného z léčiv není úprava dávky potřebná.
Inhibitory zpětného příjmu noradrenalinu a dopaminu		
Bupropion/efavirenz [150 mg jednorázová dávka (prodloužené uvolňování)/600 mg jednou denně]	Bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 až ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 až ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 až ↑ 80) (Indukce CYP2B6)	Zvýšení dávky bupropionu se musí řídit klinickou odpovědí, nicméně maximální doporučená dávka bupropionu se nesmí překročit. U efavirenzu není úprava dávky nutná.
ANTI-HISTAMINIKA		
Cetirizin/efavirenz (10 mg jednotlivá dávka/600 mg jednou denně)	Cetirizin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24 % (↓ 18 až ↓ 30) Tyto změny se nepovažují za klinicky významné. efavirenz: Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.	U žádného z léčiv není úprava dávky potřebná.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
KARDIOVASKULÁRNÍ PŘÍPRAVKY		
Blokátory vápníkového kanálu		
Diltiazem/efavirenz (240 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 až ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 až ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 až ↓ 75) Desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 až ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 až ↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44 až ↓ 75) N-monodesmethyldiltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 až ↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7 až ↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17 až ↓ 52) efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 až ↑ 18) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6 až ↑ 26) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1 až ↑ 26) (Indukce CYP3A4) Zvýšení farmakokinetických parametrů efavirenzu se nepovažuje za klinicky významné.	Úprava dávky diltiazemu se musí řídit klinickou odpovědí (viz souhrn údajů o přípravku pro diltiazem). U efavirenzu není žádná úprava dávky potřebná.
Verapamil, felodipin, nifedipin a nikardipin	Interakce nebyly studovány. Pokud se efavirenz podává současně s blokátorem vápníkového kanálu, který je substrátem enzymu CYP3A4, je zde potenciál pro snížení plazmatických koncentrací blokátoru vápníkového kanálu.	Úprava dávky blokátoru vápníkového kanálu se musí řídit klinickou odpovědí (viz souhrn údajů o přípravku pro blokátor vápníkového kanálu).
HYPOLIPIDEMIKA		
Inhibitory HMG Co-A reduktázy		
Atorvastatin/efavirenz (10 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 až ↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1 až ↓ 26) 2-hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 až ↓ 40) C _{max} : ↓ 13 % (↓ 0 až ↓ 23) 4-hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 až ↓ 31) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 9 až ↓ 51) Celkové účinné inhibitory HMG Co-A reduktázy: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 až ↓ 41) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 2 až ↓ 26)	Hladiny cholesterolu je nutno pravidelně sledovat. Může být nutné upravit dávku atorvastatinu (viz souhrn údajů o přípravku pro atorvastatin). Dávku efavirenzu není nutné upravovat.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
Pravastatin/efavirenz (40 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 až ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 až ↑ 12)	Hladiny cholesterolu by měly být pravidelně sledovány. Může být nutné upravit dávku pravastatinu (viz Souhrn údajů o přípravku pro pravastatin). Dávku efavirenzu není nutné upravovat.
Simvastatin/efavirenz (40 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 až ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 až ↓ 79) Simvastatinová kyselina: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 až ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 až ↓ 58) Celkové účinné inhibitory HMG Co-A reduktázy: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 až ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 až ↓ 78) (Indukce CYP3A4) Současné podávání efavirenzu s atorvastatinem, pravastatinem nebo simvastatinem nemělo vliv na hodnoty AUC nebo C _{max} efavirenzu.	Hladiny cholesterolu by měly být pravidelně sledovány. Může být nutné upravit dávku simvastatinu (viz Souhrn údajů o přípravku pro simvastatin). Dávku efavirenzu není nutné upravovat.
Rosuvastatin/efavirenz	Interakce nebyla studována. Rosuvastatin je převážně vylučován v nezměněné formě stolicí, proto se interakce s efavirenzem neočekává.	Pro tyto léčivé přípravky není nezbytná úprava dávky.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
HORMONÁLNÍ KONTRACEPTIVA		
Perorální: Ethinylestradiol+Norgestimát/efavirenz (0,035 mg+0,25 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 až ↓ 25) Norelgestromin (aktivní metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 až ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 až ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 až ↓ 85) Levonorgestrel (aktivní metabolit): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 až ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 až ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 až ↓ 90) (indukce metabolismu) efavirenz: žádná klinicky významná interakce. Klinický význam těchto účinků není znám.	Vedle hormonálních kontraceptiv musí být používána spolehlivá bariérová antikoncepční metoda (viz bod 4.6).
Injekce: Depo–medroxyprogesteronacetát (DMPA)/efavirenz (150 mg i.m. jednorázová dávka DMPA)	V 3-měsíční studii lékových interakcí nebyly významné rozdíly ve farmakokinetických parametrech MPA mezi jedinci, kteří dostali antiretrovirální terapii obsahující efavirenz, a jedinci, kterým nebyla antivirotika podávána. Podobné výsledky byly zjištěny dalšími investigátory, avšak plazmatické hladiny MPA byly ve druhé studii více proměnlivé. V obou studiích zůstaly plazmatické hladiny progesteronu u jedinců užívajících efavirenz a DMPA nízké v souladu se supresí ovulace.	Protože jsou k dispozici pouze omezené údaje, musí být kromě hormonálních kontraceptiv používána spolehlivá bariérová antikoncepční metoda (viz bod 4.6).
Implantát: Etonogestrel/efavirenz	Může se očekávat snížená expozice etonogestrelu (indukce CYP3A4). Vyskytla se ojedinělá postmarketingová hlášení selhání kontraceptiv s etonogestrem u pacientek, kterým byl podáván efavirenz.	Vedle hormonálních kontraceptiv musí být používána spolehlivá bariérová antikoncepční metoda (viz bod 4.6).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C_{max}, C_{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
IMUNOSUPRESIVA		
Imunosupresiva metabolizovaná CYP3A4 (např. cyklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interakce nebyly studovány. Je možno očekávat snížení expozice imunopresivu (indukce CYP3A4). Neočekává se, že tato imunosupresiva ovlivňují expozici efavirenu.	Mohou být nutné úpravy dávek imunosupresiv. Při zahájení nebo ukončení léčby efavirenzem se doporučuje pečlivé sledování koncentrací imunosupresiva po dobu nejméně 2 týdnů (dokud se nedosáhne stálé koncentrace).
NEOPIODNÍ ANALGETIKA		
Metamizol/efavirenz	Současné podávání efavirenu s metamizolem, což je induktor metabolizujících enzymů včetně CYP2B6 a CYP3A4, může způsobit pokles plazmatické koncentrace efavirenu s možným snížením klinické účinnosti.	Doporučuje se proto při současném podávání metamizolu a efavirenu dbát opatrnosti. Příslušným způsobem má být sledována klinická odpověď a/nebo hladiny léčiva.
OPIOIDY		
Methadon/efavirenz (stabilní udržovací, 35-100 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Methadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 až ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 až ↓ 59) (Indukce CYP3A4) Ve studii na uživatelích intravenózních drog infikovaných HIV vedlo současné podávání efavirenu s methadonem k poklesu plazmatických hladin methadonu a k projevům opiátových abstinčních příznaků. K úlevě od abstinčních příznaků byla dávka methadonu zvýšena o střední hodnotu 22 %.	Současnému podávání s efavirenzem je třeba se vyhnout z důvodu rizika prodloužení QTc intervalu (viz bod 4.3).
Buprenorfin/naloxon/efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71% efavirenz: Žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.	Navzdory snížení expozice buprenorfinu neměl žádný zúčastněný pacient abstinční příznaky. Úprava dávky buprenorfinu ani efavirenu není nezbytná, pokud se podávají současně.

^a 90% interval spolehlivosti, pokud není uvedeno jinak.

^b 95% interval spolehlivosti.

Ostatní interakce: efavirenz se neváže na receptory pro kanabinoidy. Falešně pozitivní výsledky na přítomnost kanabinoidů v moči byly hlášeny s některými screeningovými testy u neinfikovaných a HIV-infikovaných subjektů, kterým byl podáván efavirenz. V takových případech se doporučují

potvrzující testy za využití specifitějších metod, jako je plynová chromatografie/hmotnostní spektrometrie.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Mužská a ženská antikoncepce

Zásadně je nutno používat bariérovou antikoncepci spolu s jinými metodami antikoncepce (například perorální nebo jinou hormonální antikoncepcí, viz bod 4.5). V důsledku dlouhého biologického poločasu efavirenzu se doporučuje používání odpovídajících antikoncepčních opatření 12 týdnů po ukončení léčby efavirenzem.

Těhotenství

Efavirenz se během těhotenství nemá užívat, ledaže klinický stav pacientky takovou léčbu vyžaduje. Ženy ve fertilním věku musí před zahájením léčby efavirenzem podstoupit těhotenský test (viz bod 5.3).

Bylo sedm retrospektivních hlášení, která odpovídala nálezům vad neurální trubice, včetně meningo-myelokély, všechna u matek vystavených v prvním trimestru režimům zahrnujícím efavirenz (s výjimkou jakýchkoli tablet s fixní kombinací dávek obsahujících efavirenz). U tablet s fixní kombinací dávek obsahující efavirenz, emtricitabin a tenofovir–disoproxil–fumarát byly hlášeny dva další případy (1 - prospektivní a 1 - retrospektivní) včetně příhod, které odpovídaly nálezům vad neurální trubice. Příčinná souvislost těchto příhod s podáním efavirenzu nebyla stanovena, přičemž společný jmenovatel není znám. Jelikož k vadám neurální trubice dochází během prvních 4 týdnů vývoje plodu (kdy se nervová trubice uzavírá), toto potenciální riziko by se týkalo žen vystavených efavirenzu v prvním trimestru těhotenství.

Registr těhotenství vystavených antiretrovirovým látkám (Antiretroviral Pregnancy Registry – APR) obdržel do července 2013 prospektivní hlášení o 904 těhotenstvích, která byla v prvním trimestru vystavena režimům zahrnujícím efavirenz, jenž vedla k 766 porodům živých dětí. U jednoho dítěte byla hlášena vada neurální trubice, přičemž četnost a charakter jiných vrozených vad byly podobné jako u dětí, které byly vystaveny režimům neobsahujícím efavirenz, i u dětí s HIV negativními kontrolními nálezy. Incidence vad neurální trubice v celkové populaci se pohybuje v rozmezí od 0,5 do 1 případu na 1 000 živě narozených dětí.

U plodů opic ošetřovaných efavirenzem byly pozorovány malformace (viz bod 5.3).

Kojení

Bylo prokázáno, že je efavirenz vylučován do lidského mateřského mléka. Informace o účincích efavirenzu na novorozence/děti jsou nedostatečné. Riziko pro kojene dítě nelze vyloučit. Kojení má být během léčby efavirenzem přerušeno. Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

Účinky efavirenzu na samčí a samičí fertilitu u potkanů byly hodnoceny pouze v dávkách, při kterých bylo dosaženo stejných nebo nižších hladin léčiva, než jsou hladiny (expozice), kterých je dosaženo při podávání doporučených dávek efavirenzu u člověka. V těchto studiích efavirenz nenarušoval páření ani fertilitu samců ani samic potkanů (dávky do 100 mg/kg/dvakrát denně) a neovlivňoval spermie ani potomstvo samic potkanů vystavených působení efavirenzu (dávky do 200 mg/dvakrát denně). Reprodukční schopnosti potomstva narozeného samicím potkanů, kterým byl podáván efavirenz nebyly ovlivněny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

efavirenz může vyvolávat závratě, poruchy schopnosti soustředění, a/nebo ospalost. Pacienty je nutno poučit o tom, že pokud u sebe zjistí uvedené příznaky, nesmí vykonávat potenciálně nebezpečné činnosti, jako je řízení vozidel nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

efavirenz byl hodnocen u více než 9 000 pacientů. V podskupině 1 008 dospělých pacientů, kteří v kontrolovaných klinických studiích dostávali 600 mg efavirenzu denně v kombinaci s PI a/nebo NRTI, patřily mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky alespoň středně závažné intenzity a uváděné minimálně u 5 % pacientů vyrážka (11,6 %), závratě (8,5 %), nauzea (8,0 %), bolesti hlavy (5,7 %) a únava (5,5 %). Nejvýznamnějšími nežádoucími účinky v souvislosti s podáváním efavirenzu jsou vyrážka a neurologické symptomy. Neurologické symptomy obvykle nastupují brzy po zahájení léčby a obvykle vymizí po prvních 2 až 4 týdnech. U pacientů léčených efavirenzem byly hlášeny těžké kožní reakce, jako je Stevens–Johnsonův syndrom a erythema multiforme, psychiatrické nežádoucí účinky, včetně těžkých depresí, úmrtí v důsledku sebevraždy a psychóze podobného chování; a záchvaty křečí. Podávání přípravku efavirenz spolu s jídlem může zvyšovat expozici efavirenzu a může vést ke zvýšení četnosti nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

Profil dlouhodobé bezpečnosti léčebných protokolů obsahujících efavirenz byl hodnocen v kontrolované studii (006), v níž pacienti dostávali efavirenz + zidovudin + lamivudin (n = 412, medián trvání 180 týdnů), efavirenz + indinavir (n = 415, medián trvání 102 týdnů), nebo indinavir + zidovudin + lamivudin (n = 401, medián trvání 76 týdnů). Dlouhodobé užívání efavirenzu v této studii nevyvolalo žádné nové obavy o jeho bezpečnost.

b. Tabulka se seznamem nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky střední nebo větší závažnosti s alespoň možným vztahem k léčebnému režimu (dle úsudku zkoušejícího) hlášené v klinických studiích s efavirenzem v doporučeném dávkování v kombinované terapii (n = 1 008) jsou uvedeny níže. Kurzívou jsou rovněž uvedeny nežádoucí účinky v souvislosti s antiretrovirovými léčebnými režimy obsahujícími efavirenz pozorované po uvedení přípravku na trh. Frekvence je definována s použitím těchto konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Poruchy imunitního systému	
méně časté	hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	
časté	hypertriglyceridemie*
méně časté	hypercholesterolemie*
Psychiatrické poruchy	
časté	abnormální sny, úzkost, deprese, nespavost*
méně časté	náladovost, agresivita, stavy zmatenosti, euforie, halucinace, mánie, paranoia, psychóza [†] , pokusy o sebevraždu, suicidální představy, katatonie*
vzácné	bludy ^{††} , neuróza ^{††} , dokonaná sebevražda ^{††*}

Poruchy nervového systému	
časté	<i>poruchy mozečkové koordinace a rovnováhy[‡], poruchy udržení pozornosti (3,6 %), závratě (8,5 %), bolesti hlavy (5,7 %), somnolence (2,0 %)*</i>
méně časté	<i>agitovanost, amnézie, ataxie, poruchy koordinace, konvulze, abnormální myšlení, třes[‡]</i>
Poruchy oka	
méně časté	<i>rozmazané vidění</i>
Poruchy ucha a labyrintu	
méně časté	<i>tinitus[‡], vertigo</i>
Cévní poruchy	
méně časté	<i>návaly horka - zarudnutí[‡]</i>
Gastrointestinální poruchy	
časté	<i>bolest břicha, průjem, nauzea, zvracení</i>
méně časté	<i>pankreatitida</i>
Poruchy jater a žlučových cest	
časté	<i>zvýšení aspartátaminotransferázy (AST)*, zvýšení alaninaminotransferázy (ALT)*, zvýšení gamaglutamyltransferázy (GGT)*</i>
méně časté	<i>akutní hepatitida</i>
vzácné	<i>selhání jater^{††*}</i>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
velmi časté	<i>vyrážka (11,6 %)*</i>
časté	<i>pruritus</i>
méně časté	<i>erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom*</i>
vzácné	<i>fotoalergická dermatitida[‡]</i>
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
méně časté	<i>gynekomastie</i>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
časté	<i>únava</i>

* Podrobnější popis viz bod *Popis vybraných nežádoucích účinků*

[‡] Tyto nežádoucí účinky byly zjištěny ve studiích po uvedení přípravku na trh; jejich četnosti však byly stanoveny za využití údajů ze 16 klinických hodnocení (n=3 969).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Informace týkající se studií po uvedení přípravku na trh

[‡] Tyto nežádoucí účinky byly zjištěny ve studiích po uvedení přípravku na trh; jejich četnosti však byly stanoveny za využití údajů ze 16 klinických hodnocení (n=3 969).

^{††} Tyto nežádoucí účinky byly zjištěny ve sledování po uvedení přípravku na trh, ale v 16 klinických hodnoceních nebyly u pacientů léčených efavirenzem hlášeny jako nežádoucí příhody v souvislosti s podáváním léčiva. Kategorie četností "vzácné" byla definována podle Pokynu (SPC Guideline) k souhrnu údajů o přípravku (rev. 2, září 2009) na základě odhadované horní hranice 95% intervalu

spolehlivosti pro 0 příhod u daného počtu subjektů léčených efavirenzem v těchto klinických hodnoceních (n=3 969).

Vyřážka: v klinických studiích došlo u 26% pacientů léčených efavirenzem v dávce 600 mg k rozvoji kožní vyrážky ve srovnání se 17% pacientů v kontrolních skupinách. Kožní vyrážka byla považována za související s léčbou u 18% nemocných léčených efavirenzem. Těžká vyrážka se vyskytla u méně než 1% pacientů léčených efavirenzem a v 1,7% případů byla léčba kvůli vyrážce ukončena. Incidence erythema multiforme nebo Stevensova-Johnsonova syndromu byla přibližně 0,1%.

V případě vyrážek se obvykle jedná o mírné až středně těžké makulopapulární kožní výsevy, které se objeví během prvních dvou týdnů od zahájení terapie efavirenzem. U většiny pacientů vyrážky vymizí při pokračující léčbě během jednoho měsíce. U pacientů, u nichž byl efavirenz vysazen kvůli vyrážce, lze léčbu znovu zahájit. Při opětovném zahájení léčby efavirenzem se doporučuje použití vhodných antihistaminik a/nebo kortikosteroidů.

Zkušenosti s podáváním efavirenu pacientům, u nichž byly vysazeny jiné antiretrovirové přípravky ze skupiny NNRTI, jsou omezené. Hlášené počty recidiv vyrážky po převedení z léčby nevirapinem na léčbu efavirenzem, primárně založené na údajích z retrospektivní kohorty, publikovaných v odborné literatuře, se pohybují v rozmezí od 13 do 18%, což je srovnatelné s frekvencí pozorovanou u pacientů léčených efavirenzem v klinických studiích (viz bod 4.4.).

Psychiatrické symptomy: u pacientů léčených efavirenzem byly hlášeny závažné psychiatrické nežádoucí účinky. V kontrolovaných studiích byla zjištěna následující četnost specifických závažných psychiatrických příhod byla:

	Léčebný režim zahrnující efavirenz (n = 1 008)	Kontrolní režim (n = 635)
– těžká deprese	1,6%	0,6%
– suicidální myšlenky	0,6%	0,3%
– nefatální pokusy o sebevraždu	0,4%	0%
– agresivní chování	0,4%	0,3%
– paranoidní reakce	0,4%	0,3%
– manické reakce	0,1%	0%

Zdá se, že riziko těchto závažných psychiatrických nežádoucích účinků je větší u pacientů s anamnézou psychiatrických poruch, přičemž četnosti výše uvedených příhod se pohybují od 0,3% u manických reakcí, do 2,0% u těžkých depresí a sebevražedných myšlenek. Po uvedení přípravku na trh se objevila i hlášení o dokonané sebevraždě, bludech, chování připomínajícím psychózu a katatonii.

Neurologické příznaky: v kontrolovaných klinických studiích byly často hlášeny tyto (ne však pouze) nežádoucí účinky: závratě, nespavost, ospalost, poruchy soustředění a abnormální snové stavy. Středně těžké až těžké neurologické příznaky byly zjištěny u 19% (těžké u 2%) subjektů ve srovnání s 9,0% (těžké u 1%) pacientů v kontrolních skupinách. V klinických studiích byla pro takové příznaky terapie ukončena u 2% pacientů léčených efavirenzem.

Neurologické příznaky se obvykle objevují během prvního nebo druhého dne léčby a obvykle vymizí po prvních 2-4 týdnech. Ve studii s neinfikovanými dobrovolníky měl reprezentativní neurologický příznak medián času do nástupu 1 hodinu po podání dávky a medián trvání 3 hodiny. Neurologické příznaky se mohou objevit častěji, pokud se efavirenz užívá s jídlem, nejspíše kvůli zvýšeným plazmatickým hladinám efavirenu (viz bod 5.2). Zdá se, že podání přípravku před spaním zlepšuje snášenlivost těchto příznaků, a proto lze tento způsob podávání doporučit v prvních týdnech terapie a u pacientů, u nichž tyto příznaky přetrvávají (viz bod 4.2). Snížení dávky ani rozdělení denní dávky neprokázaly žádný příznivý vliv.

Analýza dlouhodobých údajů ukázala, že po 24. týdnu terapie dále byla incidence nově vzniklých neurologických příznaků u pacientů léčených efavirenzem celkově podobná jako u subjektů v kontrolním rameni

Selhání jater: po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno několik případů jaterního selhání, včetně několika případů selhání u pacientů bez onemocnění jater v anamnéze nebo bez jiných identifikovatelných rizikových faktorů. Tyto hlášené případy jaterních selhání měly fulminantní průběh, a v několika případech vedly k transplantaci nebo úmrtí

Syndrom imunitní reaktivace: při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Osteonekróza: byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici CART. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Abnormální hodnoty laboratorních testů

Jaterní enzymy: zvýšení hladin AST a ALT na více než pětinašobek horní hranice normálního rozmezí (ULN) bylo zjištěno u 3 % z 1 008 pacientů léčených efavirenzem v dávce 600 mg (5 – 8 % po dlouhodobé léčbě ve studii 006). Podobná zvýšení byla pozorována u pacientů léčených kontrolními režimy (5 % po dlouhodobé léčbě). Zvýšení hladin GGT na více než pětinašobek ULN bylo zjištěno u 4 % všech pacientů léčených efavirenzem v dávce 600 mg a u 1,5 – 2 % nemocných léčených kontrolními režimy (7 % pacientů léčených efavirenzem a 3 % pacientů s kontrolní terapií po dlouhodobé léčbě). Izolované zvýšení hladin GGT u pacientů užívajících efavirenz může být odrazem indukce enzymu. V dlouhodobé studii (006) ukončilo účast kvůli poruchám funkce jater nebo biliárního systému 1 % pacientů v každé léčebné větvi.

Amyláza: v podskupině klinického hodnocení, která zahrnovala 1008 pacientů, byl u 10% pacientů léčených efavirenzem a u 6% pacientů, kteří sloužili jako kontrolní skupiny, pozorován asymptomatický vzestup hladin sérové amylázy nad 1,5 násobek horní hranice normálu. Klinický význam asymptomatického zvýšení sérové amylázy není znám.

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

d. Pediatrická populace

Nežádoucí účinky u dětí byly obecně podobné jako u dospělých. U dětí byla častěji hlášena vyrážka (59 ze 182 pacientů [32 %] léčených přípravkem efavirenz) a byla častěji závažnější než u dospělých (závažná vyrážka byla hlášena u 6 ze 182 dětí [3,3 %]). Před zahájením léčby efavirenzem u dětí lze zvážit profylaxi vhodnými antihistaminiky.

e. Další zvláštní skupiny pacientů

Jaterní enzymy u pacientů současně infikovaných hepatitidou B nebo C: v souboru dlouhodobých údajů ze studie 006 bylo séropozitivních při vyšetření na přítomnost hepatitidy typu B (pozitivní na povrchový antigen) a/nebo hepatitidu typu C (pozitivní na protilátky proti hepatitidě typu C) 137 pacientů léčených režimy s efavirenzem (medián trvání terapie 68 týdnů) a 84 pacientů léčených kontrolním režimem (medián trvání terapie 56 týdnů). U pacientů s přidruženou infekcí ve studii 006 se hodnoty AST zvýšily na více než pětinašobek ULN u 13% pacientů léčených efavirenzem a u 7% pacientů v kontrolní skupině, přičemž ke zvýšení hodnot ALT na více než pětinašobek ULN došlo u

20, respektive 7% pacientů. Z pacientů s přidruženou infekcí ze studie vystoupila pro poruchy funkce jater 3% pacientů léčených efavirenzem a 2% subjektů v kontrolním rameni (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Někteří pacienti, kteří náhodně požili 600 mg dvakrát denně, uvedli zvýšenou intenzitu neurologických příznaků. Jeden pacient popsal mimovolné kontrakce svalů.

Při léčbě předávkování efavirenzem je nutno aplikovat obecná podpůrná opatření, včetně monitorování vitálních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. K usnadnění vyloučení nevstřebaného efavirenzu lze podat živočišné uhlí. Pro předávkování efavirenzem neexistuje žádné specifické antidotum. Protože se vysoké procento efavirenzu váže na proteiny, nelze předpokládat, že by se dialýzou vyloučilo z krve významnější množství efavirenzu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy.
ATC kód: J05AG03

Mechanismus účinku: efavirenz je NNRTI HIV-1. efavirenz je nekompetitivní inhibitor reverzní transkriptázy (RT) HIV-1 a neinhibuje významným způsobem RT HIV-2 ani buněčné DNA polymerázy (α , β , γ ani δ).

Elektrofysiologie srdce

Vliv efavirenzu na interval QTc byl hodnocen v otevřené, léčivou látkou a placebem kontrolované zkřížené studii QT intervalu, hodnotící 3 způsoby léčby ve fixním, jednosekvenčním podání ve třech obdobích u 58 zdravých subjektů obohacených o polymorfismus CYP2B6. Průměrná hodnota C_{max} efavirenzu u subjektů s genotypem CYP2B6 *6/*6 po podávání dávky 600 mg denně po dobu 14 dní byla 2,25násobkem průměrné hodnoty C_{max} pozorované u subjektů s genotypem CYP2B6 *1/*1. Byl pozorován pozitivní vztah mezi koncentrací efavirenzu a prodloužením QTc intervalu. Na základě vztahu koncentrace-QTc byla u subjektů s genotypem CYP2B6*6/*6 po podávání denní dávky 600 mg po dobu 14 dní průměrná hodnota prodloužení QTc 8,7 ms a její horní hranice 90% intervalu spolehlivosti byla 11,3 ms (viz bod 4.5).

Antivirová aktivita: koncentrace nevázaného efavirenzu, nutné k 90 – 95% inhibici izolovaných patogenů divokého typu nebo zidovudin-rezistentních laboratorních a klinických izolátů, se *in vitro* pohybovaly v rozmezí od 0,46 do 6,8 nM u linií lymfoblastoidních buněk, mononukleárních buněk periferní krve (PBMC) a kultur makrofágů/monocytů.

Rezistence: účinnost efavirenzu v buněčných kulturách proti variantám virů s náhradou aminokyselin v pozicích 48, 108, 179, 181 nebo 236 v RT nebo variantách s náhradou aminokyselin v proteáze byla podobná jako účinnost proti virovým kmenům divokého typu. Náhrady jedné aminokyseliny, které vedly k nejvyšší rezistenci na efavirenz v buněčných kulturách, spočívaly ve výměně leucinu za isoleucin v pozici 100 (L100I, 17-22násobná rezistence) a lysinu za asparagin v pozici 103 (K103N, 18-33násobná rezistence). Vyšší než 100-násobná ztráta vnímavosti byla pozorována vůči variantám HIV s expresí K103N navíc k náhradě dalších aminokyselin v RT.

K103N byla nejčastěji pozorovanou náhradou v RT u virů izolovaných od pacientů, u nichž došlo k významnému opětovnému zvýšení ("rebound") virové zátěže v klinických studiích s efavirenzem v kombinaci s indinavirem nebo zidovudinem + lamivudinem. Tato mutace byla pozorována u 90% pacientů, kteří dostávali efavirenz, a u nichž byla léčba z virologického hlediska neúspěšná. Byly pozorovány i náhrady v pozicích RT 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 nebo 225, avšak méně často, a často pouze ve spojení s K103N. Náhrada aminokyseliny v RT v souvislosti s rezistencí vůči efavirenzu nezávisela na ostatních antivirových přípravcích použitých v kombinaci s efavirenzem.

Zkřížená rezistence: profily zkřížené rezistence efavirenzu, nevirapinu a delavirdinu v buněčných kulturách ukázaly, že náhrada K103N vede ke ztrátě vnímavosti vůči všem třem NNRTI. Dva ze tří klinicky izolovaných virů s rezistencí vůči delavirdinu vykazovaly zkříženou rezistenci vůči efavirenzu a byla u nich zjištěna náhrada K103N. Třetí izolovaný virus s náhradou v pozici 236 RT zkříženou rezistencí vůči efavirenzu nevykazoval.

Izolované viry, získané z PBMC pacientů, zařazených do klinických studií s efavirenzem, u nichž byly zjištěny známky selhání léčby ("rebound" virové zátěže), byly vyhodnoceny na vnímavost vůči NNRTI. Třináct izolovaných virů, které byly dříve označeny jako rezistentní vůči efavirenzu, vykazovaly rezistenci i vůči nevirapinu a delavirdinu. Ukázalo se, že pět z těchto izolovaných virů s rezistencí vůči NNRTI, má K103N nebo došlo k náhradě valinu za isoleucin v pozici 108 (V108I) v RT. Tři z testovaných virů, izolovaných v případě selhání léčby efavirenzem, zůstaly citlivé na efavirenz v buněčných kulturách a byly senzitivní i vůči nevirapinu a delavirdinu.

Možnost zkřížené rezistence mezi efavirenzem a PI je vzhledem k odlišným cílovým enzymům nízká. Možnost zkřížené rezistence mezi efavirenzem a NRTI je nízká vzhledem k odlišným cílovým vazebným místům a mechanismu účinku.

Klinická účinnost:

efavirenz nebyl zkoušen v kontrolovaných studiích u pacientů s pokročilou formou onemocnění HIV, tedy u pacientů s počty CD4 < 50 buněk/mm³, ani u pacientů, kteří byli již dříve léčeni PI nebo NNRTI. Klinické zkušenosti z kontrolovaných studií s kombinacemi s didanosinem nebo zalcitabinem jsou omezené.

Dvě kontrolované studie (006 a ACTG 364) s efavirenzem v kombinaci s NRTI a/nebo PI v délce přibližně jednoho roku prokázaly snížení virové zátěže pod hranici kvantifikace analýzou a zvýšené počty lymfocytů CD4 u HIV infikovaných pacientů dosud neléčených antiretrovirovou terapií a již dříve léčených NRTI. Studie 020 prokázala za dobu 24 týdnů podobný účinek u pacientů již dříve léčených NRTI. V těchto studiích byla dávka efavirenzu 600 mg jednou denně; dávka indinaviru byla 1000 mg každých 8 hodin při kombinaci s efavirenzem a 800 mg každých 8 hodin při podávání bez efavirenzu. Dávka nelfinaviru byla 750 mg, podávaná třikrát denně. V každé z těchto studií byly použity standardní dávky NRTI, podávané každých 12 hodin.

Studie 006, randomizovaná, otevřená studie, srovnávala efavirenz + zidovudin + lamivudin nebo efavirenz + indinavir s kombinací indinavir + zidovudin + lamivudin u 1266 pacientů, u nichž se požadovalo, aby nikdy v době před vstupem do studie neužívali efavirenz, lamivudin, NNRTI ani PI. Průměrný výchozí počet buněk CD4 byl 341 buněk/mm³ a průměrná výchozí hodnota HIV-RNA činila 60250 kopií/ml. Výsledky účinnosti ve studii 006 na podskupině 614 pacientů zařazených po dobu minimálně 48 týdnů, jsou uvedeny v Tabulce 2. V analýze počtů respondérů (jedinec, který léčbu neukončil, se rovná selhání léčby [analýza non-completer = failure, NC = F]), se předpokládalo, že u pacientů, kteří z jakéhokoli důvodu ukončili účast ve studii předčasně, nebo u nichž chybí naměřená hodnota HIV-RNA, jejíž hodnotě buď předcházela nebo po níž následovala hodnota nad hranici kvantifikace vyšetření, byly v časových bodech s chybějícími údaji hodnoty HIV-RNA vyšší než 50 nebo vyšší než 400 kopií/ml.

Tabulka 2: Výsledky účinnosti ve studii 006

Léčebný protokol	n	Procenta pacientů reagujících na léčbu (NC = F ^a) HIV-RNA v plazmě		Průměrná změna vůči výchozí hodnotě počtu buněk CD4/mm ³ (S.E.M. ^c) 48 týdnů
		< 400 kopií/ml (95% C.I. ^b)	< 50 kopií/ml (95% C.I. ^b)	
		48 týdnů	48 týdnů	
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 (non-completer = failure) osoba, která nedokončila studii = selhání léčby.

^b C.I. (confidence interval), interval spolehlivosti.

^c S.E.M. (standard error of the mean), standardní chyba průměru.

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

Dlouhodobé výsledky po 168 týdnech studie 006 (160 pacientů dokončilo studii s léčbou EFV + IDV, 196 pacientů s EFV + ZDV + 3TC a 127 pacientů s IDV + ZDV + 3TC) naznačují trvanlivost odpovědi ve smyslu podílu pacientů s HIV RNA < 400 kopií/ml, HIV RNA < 50 kopií/ml a v průměrné změně počtu CD4 buněk vůči výchozí hodnotě.

Výsledky účinnosti ve studiích ACTG 364 a 020 jsou uvedeny v Tabulce 3. Do studie ACTG 364 bylo zařazeno 196 pacientů, kteří se již dříve léčili NRTI, ne však PI ani NNRTI. Do studie 020 bylo zařazeno 327 nemocných, kteří se již dříve léčili NRTI, ne však PI ani NNRTI. Lékaři směli pacientům po vstupu do studie změnit jejich léčebný protokol obsahující NRTI. Procenta jedinců s odpovědí na léčbu byly nejvyšší u pacientů, u nichž došlo ke změně NRTI.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti ve studiích ACTG 364 a 020

Číslo studie/ Léčebné režimy ^b	n	Podíl pacientů (NC= F ^a) HIV RNA v plazmě				Průměrná změna výchozí hodnoty počtu buněk CD4 (S.E.M. ^d)	
		% (95% C.I. ^c)	% (95% C.I.)	% (95% C.I.)	buněk/mm ³	(S.E.M. ^d)	
Studie ACTG 364 48 týdnů		< 500 kopií/ml		< 50 kopií/ml			
EFV+NFV+NRTI	65	70 (59, 82)	---	---	107	(17,9)	
EFV+NRTI	65	58 (46, 70)	---	---	114	(21,0)	
NFV+NRTI	66	30 (19, 42)	---	---	94	(13,6)	
Studie 020 24 týdnů		< 400 kopií/ml		< 50 kopií/ml			
EFV+IDV+NRTI	157	60 (52, 68)	49 (41, 58)		104	(9,1)	
IDV+NRTI	170	51 (43, 59)	38 (30, 45)		77	(9,9)	

^a NC = F (non-completer = failure) osoba, která nedokončila studii = selhání léčby.

^b EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy; NFV, nelfinavir.

^c C.I. (confidence interval), interval spolehlivosti pro poměr pacientů s odpovědí.

^d S.E.M. (standard error of the mean), standardní chyba průměru.

---, neprovedeno.

Pediatrická populace

Studie AI266922 byla otevřenou studií hodnotící farmakokinetické parametry, bezpečnost, snášenlivost a protivirovou aktivitu přípravku SUSTIVA podávaného v kombinaci s didanosinem a emtricitabinem pediatrickým pacientům, kterým dříve byly nebo nebyly podávány antiretrovirové přípravky. Přípravkem SUSTIVA bylo léčeno 37 pacientů ve věku 3 měsíce až 6 let (medián 0,7 let). Ve výchozím stavu byl medián HIV-1 RNA v plazmě 5,88 log₁₀ kopií/ml, medián počtu buněk CD4+ byl 1144 buněk/mm³ a medián podílu CD4+ činil 25 %. Medián doby léčby v rámci studie činil 132 týdnů; 27 % pacientů ukončilo léčbu před 48. týdnem. Podle analýzy populace podle léčebného záměru (*intent to treat*, ITT) bylo ve 48. týdnu celkem 57 % (21/37) pacientů s HIV RNA < 400 kopií/ml a 46 % (17/37) pacientů s < 50 kopií/ml. Medián nárůstu počtu CD4+ od výchozího stavu do 48. týdne činil 215 buněk/mm³ a medián nárůstu podílu CD4+ činil 6 %.

Studie PACTG 1021 byla otevřenou studií hodnotící farmakokinetické parametry, bezpečnost, snášenlivost a protivirovou aktivitu přípravku SUSTIVA podávaného v kombinaci s didanosinem a emtricitabinem pediatrickým pacientům, kterým nebyly dříve podávány antiretrovirové přípravky. Přípravek SUSTIVA byl podáván 43 pacientům ve věku 3 měsíce až 21 let (medián 9,6 let). Ve výchozím stavu byl medián hodnoty HIV-1 RNA v plazmě 4,8 log₁₀ kopií/ml, medián počtu buněk CD4+ byl 367 buněk/mm³ a medián podílu CD4+ činil 18 %. Medián doby léčby v rámci studie činil 181 týdnů; 16 % pacientů ukončilo léčbu před 48. týdnem. Podle analýzy populace ITT bylo ve 48. týdnu celkem 77 % (33/43) pacientů s HIV RNA < 400 kopií/ml a 70 % (30/43) pacientů s < 50 kopií/ml. Medián nárůstu počtu CD4+ od výchozího stavu do 48. týdne léčby činil 238 buněk/mm³ a medián nárůstu podílu CD4+ činil 13 %.

Studie PACTG 382 byla otevřenou studií hodnotící farmakokinetické parametry, bezpečnost, snášenlivost a protivirovou aktivitu přípravku SUSTIVA podávaného v kombinaci s nelfinavirem a NRTI pediatrickým pacientům, kterým nebyly nikdy podávány antiretrovirové přípravky, ale byli léčeni NRTI. Přípravkem SUSTIVA byli léčeni 102 pacienti ve věku 3 měsíce až 16 let (medián 5,7 let). Osmdesátí sedmi procentům pacientů byla dříve podána antiretrovirová léčba. Ve výchozím stavu byl medián hodnoty HIV-1 RNA v plazmě 4,57 log₁₀ kopií/ml, medián počtu buněk CD4+ byl 755 buněk/mm³ a medián podílu CD4+ činil 30 %. Medián doby léčby v rámci studie činil 118 týdnů; 25 % pacientů ukončilo léčbu před 48. týdnem. Podle analýzy populace ITT bylo ve 48. týdnu celkem 57 % (58/102) pacientů s HIV RNA < 400 kopií/ml a 43 % (44/102) pacientů s < 50 kopií/ml. Medián nárůstu počtu CD4+ od výchozího stavu do 48. týdne činil 128 buněk/mm³ a medián nárůstu podílu CD4+ činil 5 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce: maximální koncentrace efavirenzu v plazmě 1,6-9,1 μM byly dosaženy za 5 hodin po podání jednorázové perorální dávky 100 mg až 1600 mg neinfikovaným dobrovolníkům. U dávek až do výše 1600 mg bylo v závislosti na dávce pozorováno zvyšování hodnot C_{max} a AUC; toto zvyšování bylo méně než úměrné, což naznačuje snížené vstřebávání při vyšších dávkách. Doba do dosažení maximálních plazmatických koncentrací (3-5 hodin) se nezměnila ani po opakovaných dávkách, a ustálené plazmatické koncentrace byly dosaženy během 6-7 dnů.

U HIV-infikovaných pacientů v ustáleném stavu byla závislost průměrných hodnot C_{max}, C_{min} a AUC na dávkách 200 mg, 400 mg a 600 mg denně lineární. U 35 pacientů, kteří dostávali efavirenz v dávce 600 mg jednou denně, byly v ustáleném stavu hodnoty C_{max} 12,9 ± 3,7 μM (29%) [průměr ± S.D. (% C.V.)], hodnoty C_{min} v ustáleném stavu byly 5,6 ± 3,2 μM (57%), a hodnoty AUC byly 184 ± 73 μM.h (40%).

Vliv jídla: AUC a C_{max} jednorázové dávky 600 mg efavirenzu v potahované tabletě podaného neinfikovaným dobrovolníkům se zvýšila o 28% (90% CI: 22 – 33%), resp. 79% (90% CI: 58 - 102%) při současném požití jídla s vysokým obsahem tuku ve srovnání s dávkou podanou nalačno (viz bod 4.4).

Distribuce: efavirenz se ve velké míře (přibližně 99,5-99,75%) váže na plazmatické proteiny (převážně na albumin). U pacientů, infikovaných HIV-1 (n = 9), jimž byl efavirenz podáván v dávce 200 až 600 mg jednou denně po dobu minimálně jednoho měsíce, se koncentrace v mozkomíšním moku pohybovaly v rozmezí od 0,26 do 1,19% (průměr 0,69%) odpovídajících plazmatických koncentrací. Tato hodnota je přibližně trojnásobkem hodnoty volné (na protein nevázané) frakce efavirenu v plazmě.

Biotransformace: studie provedené u lidí, a *in vitro* studie s použitím humánních jaterních mikrozomů prokázaly, že efavirenz je metabolizován převážně systémem cytochromu P450 na hydroxylované metabolity, které dále podléhají glukuronidaci. Tyto metabolity nejsou v podstatě účinné proti HIV-1. Studie provedené *in vitro* naznačují, že CYP3A4 a CYP2B6 jsou hlavními izoenzymy odpovědnými za metabolismus efavirenu, a že inhibují izoenzymy 2C9, 2C19 a 3A4 systému cytochromu P450. V *in vitro* studiích efavirenz neinhiboval CYP2E1 a inhiboval CYP2D6 a CYP1A2 pouze při koncentracích značně vyšších, než jsou hodnoty dosahované v klinické praxi.

Plazmatická hladina efavirenu může být zvýšena u pacientů s homozygotní G516T genetickou variantou izoenzymu CYP2B6. Klinické důsledky tohoto spojení nejsou známy, nicméně možnost zvýšeného výskytu a závažnosti nežádoucích účinků souvisejících s podáváním efavirenu se nemůže vyloučit.

Ukázalo se, že efavirenz indukuje enzymy CYP3A4 a CYP2B6, výsledkem je indukce vlastního metabolismu, která může být u některých pacientů klinicky významná. U neinfikovaných dobrovolníků vedlo podávání dávek 200 - 400 mg denně po dobu 10 dní k nižší než předpokládané akumulaci (nižší o 22 - 42 %) a ke kratšímu terminálnímu poločas v porovnání s jednorázově podanou dávkou (viz dále). Rovněž bylo prokázáno, že efavirenz indukuje UGT1A1. Expozice raltegraviru (což je substrát UGT1A1) jsou za přítomnosti efavirenu sníženy (viz bod 4.5, Tabulka 2). I když *in vitro* údaje naznačují, že efavirenz inhibuje CYP2C9 a CYP2C19, existují protichůdná hlášení jak o zvýšení, tak o snížení expozic substrátům těchto enzymů, pokud se *in vivo* podávají spolu s efavirem. Čistý výsledek současného podávání není jasný.

Eliminace: efavirenz má poměrně dlouhý terminální poločas vylučování nejméně 52 hodin po jednorázové dávce a 40-55 hodin po opakovaných dávkách. Přibližně 14-34% radioaktivně značené dávky efavirenu bylo zachyceno v moči a méně než 1% dávky se vyloučilo močí ve formě nezměněného efavirenu.

Porucha funkce jater: ve studii s jedinou dávkou byl u jediného pacienta s těžkou poruchou funkce jater (třída C Child-Pughovy stupnice) zdvojnásoben biologický poločas, což ukazuje na potenciál pro mnohem větší stupeň akumulace. Studie s opakovanými dávkami žádný účinek na farmakokinetiku efavirenu u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (třída A Child-Pughovy stupnice) v porovnání s kontrolami neprokázala. K určení, zda středně těžká nebo těžká porucha funkce jater (třída B nebo C Child-Pughovy stupnice) ovlivňuje farmakokinetiku efavirenu není k dispozici dostatek údajů.

Pohlaví, rasa, starší jedinci: i když omezené množství dat naznačuje možnost zvýšené expozice efavirem u žen, stejně jako u pacientů z Asie a Tichomoří, nezdá se, že by efavirenz snášeli hůře. Farmakokinetické studie u starších osob nebyly provedeny.

Pediatrická populace:

Farmakokinetické parametry pro efavirenz v ustáleném stavu u pediatrických pacientů byly predikovány na základě farmakokinetického modelu populace a jsou shrnuty v tabulce 4 podle rozsahů tělesných hmotností odpovídajících doporučeným dávkám.

Tabulka 4: Předpokládaná farmakokinetika efavirenzu v ustáleném stavu (tobolky/vysypané tobolky) u pediatrických pacientů infikovaných HIV

Tělesná hmotnost	Dávka	Průměrná hodnota AUC ₍₀₋₂₄₎ μM·h	Průměrná hodnota C _{max} μg/ml	Průměrná hodnota 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 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V konvenčních studiích genotoxicity nebyl efavirenz mutagenní ani klastogenní.

U potkanů indukoval efavirenz resorpci plodů. U 3 ze 20 plodů/novorozených mláďat samic makaků *Cynomolgus*, jimž byly podávány dávky zajišťující plazmatické koncentrace efavirenzu podobné hodnotám pozorovaným u lidí, byly zjištěny malformace. U jednoho plodu byla zjištěna anencefalie a unilaterální anoftalmie se sekundárním zvětšením jazyka, u druhého plodu se vyskytla mikrooftalmie a u třetího plodu došlo k rozštěpu patra. U potkanů ani králíků, jimž byl aplikován efavirenz, žádné malformace pozorovány nebyly.

Biliární hyperplazie byla zjištěna u makaků, jimž byl efavirenz aplikován po dobu jednoho roku a déle v dávkách vedoucích k průměrným hodnotám AUC přibližně dvojnásobně vyšším než u osob užívajících doporučenou dávku. Po vysazení dávek došlo k regresi této biliární hyperplázie. U potkanů byla pozorována biliární fibróza. U některých opic, které dostávaly efavirenz po dobu jednoho roku a déle v dávkách, po nichž byly hodnoty AUC v plazmě 4 až 13 krát vyšší než u osob, jimž se podávala doporučená dávka, byly pozorovány nesetrválé křeče (viz body 4.4 a 4.8).

Studie karcinogenity prokázaly zvýšenou incidenci jaterních a plicních nádorů u myších samic, ne však u sameček. Mechanismus vzniku nádorů a případný význam u člověka nejsou známy.

Studie karcinogenity u myších sameček a sameček a samic krys byly negativní. I když není karcinogenní potenciál u člověka znám, tyto údaje naznačují, že klinický přínos efavirenzu převažuje nad potenciálním rizikem karcinogenity pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

sodná sůl kroskarmelosy
mikrokrytalická celulóza
natrium-lauryl-sulfát
hyprolosa
monohydrát laktózy
magnesium-stearát

Potah tablety

hypromelosa (E464)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 400
žlutý oxid železitý (E172)
karnaubský vosk

Inkoust na potisk

hypromelosa (E464)
propylenglykol
Kyselina karmínová (E120)
Indigokarmín (E132)
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvičky z vysokodenzního polyethylenu s polypropylenovým uzávěrem (dětský bezpečnostní uzávěr). Jedna papírová skládačka (krabička) obsahuje 1 lahvičku s 30 x 1 nebo 90 (3 x 30 x 1) potahovanými tabletami.

Balení o obsahu 30 x 1 nebo vícečetné balení o obsahu 90 (3 balení o obsahu 30 x 1) potahovaných tablet v Al/PVC perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/110/008 – lahvička
EU/1/99/110/009 – blistr
EU/1/99/110/010 - blistr

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. května 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 23. dubna 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU:

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ
ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Velká Británie

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDAJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU

TEXT NA VNĚJŠÍ OBAL A ŠTÍTEK NA LAHVIČKU PRO BALENÍ LAHVIČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

SUSTIVA 50 mg tvrdé tobolky
efavirenzum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje: efavirenzum 50 mg

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje: monohydrát laktózy
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/110/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

SUSTIVA 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Vnější obal: 2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Vnější obal
PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU

TEXT NA VNĚJŠÍ OBAL A ŠTÍTEK NA LAHVIČKU PRO BALENÍ LAHVIČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

SUSTIVA100 mg tvrdé tobolky
efavirenzum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje: efavirenzum 100 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje: monohydrát laktózy
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/110/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

SUSTIVA 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Vnější obal: 2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Vnější obal
PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU

**TEXT NA VNĚJŠÍ OBAL A ŠTÍTEK NA LAHVIČKU PRO BALENÍ LAHVIČEK
TEXT NA VNĚJŠÍ OBAL PRO BALENÍ BLISTRŮ**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

SUSTIVA 200 mg tvrdé tobolky
efavirenzum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje: efavirenzum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje: monohydrát laktózy
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

90 tvrdých tobolek: lahvička
42 x 1 tvrdých tobolek: blistr

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/110/003: lahvička
EU/1/99/110/004: blistr

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVÉ PÍSMU

SUSTIVA200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Vnější obal: 2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Vnější obal
PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

TEXT NA BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

SUSTIVA200 mg tvrdé tobolky
efavirenzum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU

**TEXT NA VNĚJŠÍ OBAL A ŠTÍTEK NA LAHVIČKU PRO BALENÍ LAHVIČEK
TEXT NA VNĚJŠÍ OBAL PRO BALENÍ BLISTRŮ**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

SUSTIVA 600 mg potahované tablety
efavirenzum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje: efavirenzum 600 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje: monohydrát laktózy
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Lahvička:
30 potahovaných tablet

Blistr:
30 x 1 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

Lahvička:
EU/1/99/110/008

Blistr:
EU/1/99/110/009

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

SUSTIVA 600_{mg}

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Vnější obal: 2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Vnější obal
PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

TEXT NA VNĚJŠÍ OBAL PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ BLISTRŮ (VČETNĚ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

SUSTIVA potahované tablety 600 mg
efavirenzum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje: efavirenzum 600 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje: monohydrát laktózy. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení: 90 (3 balení o obsahu 30 x 1) potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/110/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

SUSTIVA 600 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

Vnější obal: 2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

Vnější obal
PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

TEXT NA MEZIOBAL PRO BALENÍ BLISTRŮ, SLOŽKY VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)30 x 1 TABLET

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

SUSTIVA 600 mg potahovaných tablet
efavirenzum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje:efavirenzum 600 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje:monohydrát laktózy.Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

30 x 1 potahovaných tablet
Složka vícečetného balení obsahující 3 krabičky, jedna obsahuje 30 x 1 potahovaných tablet.Není určeno k oddělenému prodeji.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Orální podávání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/99/110/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

SUSTIVA600 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Vnější obal: 2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Vnější obal

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

TEXT NA BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

SUSTIVA 600 mg potahované tablety
efavirenzum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

SUSTIVA 50 mg tvrdé tobolky efavirenzum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek SUSTIVA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek SUSTIVA užívat
3. Jak se přípravek SUSTIVA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek SUSTIVA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Sustiva a k čemu se používá

Přípravek SUSTIVA, který obsahuje léčivou látku efavirenz, patří do skupiny protiretrovirových léčivých přípravků, které se nazývají nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI). Jedná se o přípravek proti retrovirům, který působí proti infekci virem lidské imunodeficiency (HIV1) snižováním množství těchto virů v krvi. Používá se u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 3 měsíce a starších s tělesnou hmotností alespoň 3,5 kg.

Lékař Vám předepsal přípravek Sustiva, protože jste infikován(a) virem HIV. Přípravek Sustiva užívaný v kombinaci s jinými antiretrovirými přípravky snižuje množství tohoto viru v krvi.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek SUSTIVA užívat

Neužívejte přípravek SUSTIVA:

- **jestliže jste alergický/á** na efavirenz nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.
- **jestliže trpíte závažným onemocněním jater**
- **jestliže trpíte onemocněním srdce, jako jsou změny rytmu nebo rychlosti srdečního tepu, pomalý srdeční tep nebo závažné srdeční onemocnění.**
- jestliže některý člen Vaší rodiny (rodiče, prarodiče, sourozenci) náhle zemřel kvůli srdečním problémům nebo se narodil se srdečními problémy.
- pokud Vám Váš lékař řekl, že máte vysokou nebo nízkou hladinu elektrolytů, např. draslíku nebo hořčíku v krvi.
- **jestliže v současné době užíváte kterýkoli z následujících léčivých přípravků (viz také „Další léčivé přípravky a přípravek Sustiva“:**
 - **astemizol nebo terfenadin** (používané k léčbě příznaků alergie)
 - **bepidil** (používaný k léčbě onemocnění srdce)
 - **cisaprid** (používaný k léčbě pálení žáhy)
 - **námelové alkaloidy** (například ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin a methylergometrin) (používané k léčbě migrény bodavých a bolestí hlavy)

- **midazolam a triazolam** (používané k usnadnění usínání)
- **pimozid, imipramin, amitriptylin nebo klomipramin** (používaný k léčbě určitých duševních poruch)
- **elbasvir nebo grazoprevir** [používaný k léčbě hepatitidy (zánětu jater) typu C]
- **třezalku tečkovanou** (*Hypericum perforatum*) (rostlinný prostředek používaný k léčbě depresí a úzkosti)
- **flekainid, metoprolol** (používá se k léčbě nepravidelného srdečního rytmu)
- **určitá antibiotika** (makrolidy, fluorochinolony, imidazol)
- **triazolová antimykotika (používaná k léčbě plísňových onemocnění)**
- **určitá antimalarika**
- **methadon** (užívaný k léčbě závislosti na opiátech)

Pokud užíváte kterýkoli z těchto léků, ihned o tom uvědomte ošetřujícího lékaře. Užívání těchto léků s přípravkem SUSTIVA by mohlo vést k závažným a/nebo život ohrožujícím nežádoucím účinkům nebo by mohlo zabránit řádnému účinku přípravku SUSTIVA.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku SUSTIVA se poraďte se svým lékařem

- **Přípravek SUSTIVA musí být užíván spolu s dalšími přípravky působícími proti viru HIV.** Pokud se přípravek SUSTIVA začne užívat proto, že Vaše nynější léčba nezabránila množení viru, je nutno začít současně užívat další přípravek, který jste předtím neužíval/a.
- Tento přípravek infekci HIV nevyлéčí, přičemž se u Vás mohou dále rozvíjet infekce nebo jiné nemoci související s onemocněním HIV.
- Po dobu užívání přípravku SUSTIVA musíte zůstat pod dohledem ošetřujícího lékaře.
- **Sdělte ošetřujícímu lékaři:**
 - **pokud jste v minulosti prodělal/a duševní chorobu**, včetně deprese nebo jste užíval/a drogy nebo nadužíval/a alkohol. Okamžitě uvědomte ošetřujícího lékaře, pokud budete pociťovat depresi, budete mít sebevražedné nebo podivné myšlenky (viz bod 4, *Možné nežádoucí účinky*).
 - **pokud jste v minulosti prodělal/a záchvaty křečí** nebo jestliže jste léčen/a antiepileptiky, jako je karbamazepin, fenobarbital a fenytoin. Pokud užíváte kterýkoli z těchto léčivých přípravků, lékař může potřebovat zkontrolovat hladinu antiepileptika v krvi, aby se ujistil, že není užíváním přípravku SUSTIVA ovlivněna. Ošetřující lékař Vám může předepsat jiné antiepileptikum.
 - **pokud jste prodělal/a onemocnění jater, včetně aktivní chronické hepatitidy.** Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C léčení kombinací antiretrovirových přípravků jsou vystaveni zvýšenému riziku závažných a potenciálně život ohrožujících problémů s játry. Váš lékař může provádět krevní testy pro kontrolu funkce jater nebo Vás může převést na jiný lék. **Pokud máte závažné onemocnění jater, přípravek SUSTIVA neužívejte** (viz bod 2, *Neužívejte přípravek SUSTIVA*).
 - **jestliže trpíte onemocněním srdce, jako je prodloužení QTc intervalu (změna EKG záznamu).**
- **Jakmile začnete přípravek SUSTIVA užívat, sledujte, zda se u Vás neobjeví:**
 - **příznaky závratí, potíže se spánkem, ospalost, potíže se soustředěním nebo abnormální sny.** Tyto nežádoucí účinky se mohou objevit první 1 nebo 2 dny léčby a obvykle vymizí po prvních 2 až 4 týdnech.

- **jakékoli projevy kožní vyrážky.** Pokud zpozorujete jakékoli projevy těžké kožní vyrážky s tvorbou puchýřů nebo horečkou, přestaňte přípravek SUSTIVA užívat a ihned informujte ošetřujícího lékaře. Pokud jste měl/a vyrážku při užívání jiného nukleosidového inhibitoru reverzní transkriptázy (NNRTI), může být u Vás při užívání přípravku SUSTIVA vyšší riziko vzniku vyrážky.
- **jakékoli projevy zánětu nebo infekce.** U některých pacientů s HIV infekcí (AIDS) v pokročilém stádiu, kteří dříve prodělali oportunní infekci (infekce, které se organismus za normálních okolností dokáže bránit), se mohou brzy po zahájení anti-HIV léčby vyskytnout známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi organismu umožňující zdolávat infekce, které možná byly v těle přítomné bez viditelných příznaků. Pokud zaznamenáte jakékoli projevy infekce, ihned to, prosím, sdělte svému lékaři. Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky, jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.
- **problémy s kostmi.** U některých pacientů se může při užívání kombinované antiretrovirové terapie vyvinout kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní tkáně způsobené nedostatečným zásobením kosti krví). Délka kombinované antiretrovirové terapie, používání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Známkami osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolesti kloubů (zvláště kyčlí, kolen a ramen) a pohybové potíže. Pokud zpozorujete jakýkoliv z těchto příznaků, informujte o tom prosím svého lékaře.

Děti a dospívající

Přípravek SUSTIVA se nedoporučuje u dětí mladších než 3 měsíce nebo s tělesnou hmotností méně než 3,5 kg, protože nebyl u těchto pacientů odpovídajícím způsobem hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek SUSTIVA

S určitými léčivými přípravky nesmíte přípravek SUSTIVA užívat. Tyto léčivé přípravky jsou uvedeny v části Neužívejte přípravek SUSTIVA, na začátku bodu 2. Zahrnují určité běžné léčivé přípravky a bylinný přípravek (třezalka tečkovaná), které mohou způsobit závažné interakce.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek SUSTIVA se může ovlivňovat s jinými léky, včetně rostlinných přípravků, jako jsou výtažky z *Ginkgo biloba*. V důsledku toho mohou být ovlivněna množství přípravku SUSTIVA nebo jiných léků ve Vaší krvi. To může bránit řádnému fungování těchto léků nebo může zhoršit kterýkoli z nežádoucích účinků. V některých případech bude ošetřující lékař muset dávku upravit nebo hladiny léku v krvi zkontrolovat. **Je důležité, abyste ošetřujícího lékaře nebo lékárníka informoval/a, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků:**

- **Jiné léky užívané k léčbě infekce HIV:**
 - inhibitory proteázy: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavirem potencovaný atazanavir, sachinavir nebo fosamprenavir/sachinavir. Ošetřující lékař může zvážit podávání jiného léku nebo změnu dávky inhibitoru proteázy.
 - maravirok.

- kombinovaný přípravek, který obsahuje efavirenz, emtricitabin a tenofovir, který je v současnosti znám jako Atripla. Přípravek SUSTIVA se s přípravkem Atripla nesmí užívat, pokud Vám to nedoporučil Váš lékař, protože obsahuje efavirenz, což je léčivá látka přípravku SUSTIVA.
- **Léky používané k léčbě infekce virem hepatitidy C:** boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glekaprevir/pibrentasvir.
- **Léky užívané k léčbě bakteriálních infekcí,** včetně tuberkulózy, a kombinaci léčiv užívaných při infekce *Mycobacterium avium* související s AIDS: klarithromycin, rifabutin, rifampicin. Ošetřující lékař může zvážit změnu dávky nebo podávání jiného antibiotika. Kromě toho Vám lékař může předepsat vyšší dávku přípravku Sustiva.
- **Léky užívané k léčbě plísňových infekcí (antimykotika):**
 - vorikonazol. Přípravek SUSTIVA může snižovat množství vorikonazolu v krvi a vorikonazol může zvyšovat množství přípravku SUSTIVA v krvi. Pokud tyto dva léčivé přípravky užíváte společně, musí být dávka vorikonazolu zvýšena a dávka efavirenzu musí být snížena. Musíte se napřed poradit s ošetřujícím lékařem.
 - itraconazol. Přípravek SUSTIVA může snižovat množství itraconazolu v krvi.
 - posakonazol. Přípravek SUSTIVA může snižovat množství posakonazolu v krvi.
- **Léky používané k léčbě parazitárních infekcí:**
 - prazikvantel: Přípravek SUSTIVA může snižovat množství prazikvantelu v krvi. Pokud tyto dva léčivé přípravky užíváte společně, může Vám lékař doporučit zvýšení dávky prazikvantelu, pokud je to nutné.
- **Léky používané k léčbě malárie:**
 - artemether/lumefantrin: přípravek SUSTIVA může snižovat množství artemetheru/lumefantrinu ve Vaší krvi.
 - atovachon/proguanil: přípravek SUSTIVA může snižovat množství atovachonu/proguanilu v krvi.
- **Léky používané k léčbě křečí (antiepileptika):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. Přípravek SUSTIVA může snížit nebo zvýšit množství antiepileptika v krvi. Karbamazepin může snížit účinnost přípravku Přípravek SUSTIVA. Váš lékař může zvážit podávání jiného antiepileptika.
- **Léky užívané ke snížení krevních tuků (rovněž nazývané statiny):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Přípravek SUSTIVA může snížit množství statinů v krvi. Ošetřující lékař zkontroluje hladiny cholesterolu a v případě potřeby zváží změnu dávky statinu.
- **Methadon** (lék užívaný k léčbě závislosti na opiátech): ošetřující lékař Vám může doporučit alternativní léčbu.
- **Metamizol,** lék k léčbě bolesti a horečky
- **Sertralin** (lék k léčbě depresí): ošetřující lékař možná bude muset dávku sertralinu změnit.
- **Bupropion** (lék k léčbě depresí nebo usnadňující přestat s kouřením): Váš lékař možná bude muset dávku bupropionu změnit.
- **Diltiazem nebo podobné léky (nazývané blokátory vápníkového kanálu):** když začnete přípravek SUSTIVA užívat, lékař možná bude muset Vaši dávku blokátoru vápníkového kanálu upravit.

- **Imunosupresiva, jako je cyklosporin, sirolimus nebo takrolimus** (léky používané k zabránění odmítnutí transplantovaného orgánu): když začnete přípravek SUSTIVA užívat nebo jej vysadíte, bude ošetřující lékař pečlivě sledovat hladiny imunosupresiva v plazmě a možná bude muset jeho dávku upravit.
- **Hormonální antikoncepce, jako jsou pilulky proti početí, injekční antikoncepce (např. Depo-Provera) nebo antikoncepční implantáty (např. Implanon):** musíte užívat také spolehlivé bariérové metody antikoncepce (viz Těhotenství, kojení a plodnost). Přípravek SUSTIVA může způsobit snížení účinku hormonální antikoncepce. Vyskytly se případy, kdy ženy užívající přípravek SUSTIVA otěhotněly, přestože používaly antikoncepční implantát, ačkoli nebylo prokázáno, že selhání antikoncepce způsobila léčba přípravkem SUSTIVA.
- **Warfarin nebo acenokumarol** (léky používané ke snížení srážlivosti krve): ošetřující lékař možná bude muset dávku warfarinu nebo acenokumarolu upravit.
- **Výtažky z *Ginkgo biloba*** (rostlinný přípravek).
- **Léky, které ovlivňují srdeční rytmus:**
 - **Léky používané k léčbě problémů se srdečním rytmem:** jako je flekainid nebo metoprolol.
 - **Léky používané k léčbě deprese,** jako jsou imipramin, amitriptylin nebo klomipramin.
 - **Antibiotika,** včetně následujících typů: makrolidy, fluorochinolony nebo imidazol.

Přípravek SUSTIVA s jídlem a pitím

Užívání přípravku SUSTIVA nalačno může snížit výskyt nežádoucích účinků. Během užívání přípravku SUSTIVA se nesmí konzumovat grapefruitová šťáva.

Těhotenství, kojení a fertilita

Ženy nesmějí během léčby přípravkem SUSTIVA a 12 týdnů poté otěhotnět. Před zahájením léčby přípravkem SUSTIVA může lékař po Vás chtít těhotenský test, aby se ujistil, že nejste těhotná.

Pokud byste během léčby přípravkem SUSTIVA mohla otěhotnět, musíte používat spolehlivou bariérovou metodu antikoncepce (například kondom) spolu s dalšími antikoncepčními metodami včetně perorální (pilulka) nebo jiné hormonální antikoncepce (například implantát, injekce). efavirenz může v krvi přetrvávat nějaký čas po ukončení léčby. Proto musíte výše uvedenou antikoncepci používat dále po dobu 12 týdnů po vysazení přípravku SUSTIVA.

Okamžitě sdělte svému lékaři, pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět. Jste-li těhotná, můžete přípravek SUSTIVA užívat pouze v případě, že spolu s lékařem dospějete k závěru, že přípravek Sustiva je pro Vás naprosto nutný. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

U nenarozených zvířat a u dětí žen léčených efavirenzem nebo kombinovaným lékem obsahujícím efavirenz, emtricitabin a tenofovir v těhotenství byly pozorovány závažné vrožené vady. Pokud jste přípravek SUSTIVA nebo kombinovanou tabletu obsahující efavirenz, emtricitabin a tenofovir užívala během těhotenství, může lékař požadovat pravidelné krevní testy a další diagnostické testy ke sledování vývoje dítěte.

Pokud užíváte přípravek SUSTIVA, **nesmíte kojit.**

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje,** protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **poradte se co nejdříve** se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek SUSTIVA obsahuje efavirenz a může způsobovat závrať, zhoršenou schopnost soustředění a ospalost. Pokud u sebe tyto příznaky zpozorujete, neřid'te ani nepoužívejte žádné nástroje nebo stroje.

Přípravek SUSTIVA obsahuje

Tento léčivý přípravek obsahuje 342 mg laktózy v jedné 600mg denní dávce.

Jestliže Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, vyhledejte svého lékaře dříve, než začnete tento lék užívat.

3. Jak se přípravek SUSTIVA užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Pokyny ohledně správného dávkování Vám dá lékař.

- Dávka pro dospělé je 600 mg jednou denně.
- Dávka přípravku SUSTIVA se možná bude muset zvýšit nebo snížit, pokud současně užíváte některé další léčivé přípravky (viz Další léčivé přípravky a přípravek SUSTIVA).
- Přípravek SUSTIVA je určen k podání ústy. Doporučuje se užívat přípravek SUSTIVA nalačno, nejlépe před spaním. To může mít za následek, že některé nežádoucí účinky (například závrať nebo ospalost) budou méně obtěžující. Stav nalačno je obvykle definován jako 1 hodina před nebo 2 hodiny po jídle.
- Doporučuje se polykat tobolky celé a zapíjet je vodou.
- Přípravek SUSTIVA se musí užívat každý den.
- K léčbě infekce HIV nelze přípravek SUSTIVA užívat samotný. Přípravek SUSTIVA se musí užívat vždy spolu s dalšími přípravky určenými k léčbě HIV infekce.

Použití u dětí a dospívajících


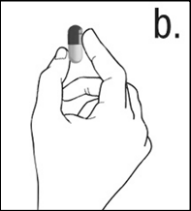
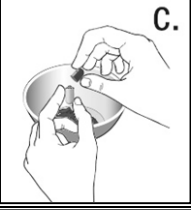
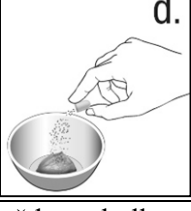
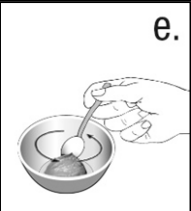
- Přípravek SUSTIVA 50 mg tvrdé tobolky mohou užívat děti a dospívající ve věku 3 měsíce a starší o tělesné hmotnosti alespoň 3,5 kg, kteří jsou schopni polykat tvrdé tobolky. U dětí, které nejsou schopny spolknout tvrdou tobolku, lze zvážit možnost otevření tobolky a smísení obsahu tobolky s malým množstvím jídla.
- Dávka pro děti a dospívající se vypočítává podle tělesné hmotnosti a užívá se jednou denně, jak je uvedeno v následující tabulce:


Tělesná hmotnost (kg)	Dávka přípravku SUSTIVA (mg)	Počet tobolek nebo tablet a síla dávky k podání
3,5 až < 5	100	jedna 100 mg tobolka
5 až < 7,5	150	jedna 100 mg tobolka + jedna 50 mg tobolka
7,5 až < 15	200	jedna 200 mg tobolka
15 až < 20	250	jedna 200 mg tobolka + jedna 50 mg tobolka
20 až < 25	300	tři 100 mg tobolky
25 až < 32,5	350	tři 100 mg tobolky + jedna 50 mg tobolka
32,5 až < 40	400	dvě 200 mg tobolky
≥ 40	600	jedna 600 mg tobolka NEBO tři 200 mg tobolky

U dětí, které nejsou schopny spolknout tobolky, může lékař doporučit otevření tvrdé tobolky a smísení obsahu tobolky s malým množstvím (1–2 čajové lžičky) jídla (např. jogurt). Tobolky je nutné otvírat

opatrně, aby nedošlo k rozsypaní obsahu nebo jeho rozprášení do vzduchu. Držte tobolku širším koncem (víčkem tobolky) nahoru a víčko vytáhněte směrem od těla tobolky. Pro smísení použijte malou nádobu. Směs podejte dítěti co nejdříve, maximálně za 30 minut po smísení. Dbejte, aby dítě snědlo celý objem směsi jídla a obsahu tobolky. Do prázdné nádoby, ve které byla směs připravena, přidejte malé množství (přibližně 2 čajové lžičky) jídla, promíchejte, ujistěte se, že v nádobě nejsou žádné zbytky léku a opět podejte dítěti celé množství této směsi. Dítě nesmí dostat žádné další jídlo po dobu následujících 2 hodin. Lékař může rovněž doporučit tuto metodu podání přípravku SUSTIVA u dospělých, kteří nejsou schopni polknout tobolky.

Návod na podání léčiva metodou vysypání tobolky:

1	Nepodávejte denní dávku přípravku SUSTIVA dříve než 1 hodinu po nakojení nebo nakrmení dítěte.	
2	Před vysypáním a po vysypání tobolky si umyjte a osušte ruce.	
3	Zvolte měkké jídlo, které má dítě rádo. Mezi příklady měkkých jídel patří jablečná přesnídávka, dužina z hroznů, jogurt nebo kojenecká strava. Ve studii chuťových preferencí u dospělých byla nejlépe hodnocena směs přípravku SUSTIVA s dužinou z hroznů.	
4	Dejte 1–2 čajové lžičky jídla do malé nádoby (viz obrázek a).	
5	Tobolky SUSTIVA je nutné otvírat opatrně nad nádobkou s jídlem, jak je to popsáno v bodech 6–7, aby nedošlo k rozsypaní obsahu.	
6	S rukama nad nádobkou s jídlem přidržte tobolku víčkem nahoru (viz obrázek b).	
7	Opatrně vytáhněte víčko směrem od těla tobolky (viz obrázek c).	
8	Vysypte obsah tobolky na jídlo (viz obrázek d).	
9	Pokud denní dávka sestává z více tobolek, zopakujte body 5–8 pro každou tobolku. Nepřidávejte více jídla.	
10	Smíchejte obsah tobolky s jídlem (viz obrázek e).	
Činnosti popsané v bodech 11–14 musíte provést do 30 minut od přípravy směsi:		

11	Směs jídla a obsahu tobolky podejte dítěti. Dbejte na to, aby dítě snědlo celý objem směsi (viz obrázek f).	
12	Do prázdné nádoby, ve které byla směs připravena, přidejte malé množství jídla (přibližně 2 čajové lžičky) (viz obrázek a).	
13	Směs promíchejte tak, aby v nádobce nezůstaly žádné zbytky léku (viz obrázek e).	
14	Opět podejte dítěti celé množství této směsi (viz obrázek f).	
15	Nedávejte dítěti žádné další jídlo po dobu následujících 2 hodin.	

Jestliže jste užil(a) více přípravku SUSTIVA, než jste měl(a)

Při předávkování přípravkem SUSTIVA se obraťte na ošetřujícího lékaře nebo nejbližší pohotovost o radu. Ponechte si obal léku, abyste mohl/a snadno popsat, co jste užil/a.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek SUSTIVA

Snažte se nevynechat dávku. Pokud si přesto zapomenete vzít pravidelnou dávku, vezměte si další dávku co nejdříve, ale nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud potřebujete poradit ohledně nevhodnější doby pro užití přípravku, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek SUSTIVA

Jakmile Vám začne docházet zásoba přípravku, opatřete si další od svého lékaře nebo lékárníka. To je velmi důležité, protože v případě i krátkodobého přerušeni léčby se množství viru může začít zvyšovat. Pak je léčba infekce obtížnější.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Při léčbě infekce HIV není vždy možné říci, zda jsou některé z nežádoucích účinků způsobeny přípravkem SUSTIVA nebo jinými léky, které současně užíváte, nebo samotným onemocněním HIV.

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Nejvýznamnějšími nežádoucími účinky hlášenými při užívání přípravku SUSTIVA spolu s dalšími léky proti infekci HIV jsou kožní vyrážka a neurologické příznaky.

Pokud u sebe zjistíte vyrážku, je třeba vyhledat lékaře, protože v některých případech se může jednat o závažný stav; většinou však vyrážka zmizí sama, aniž by bylo nutno měnit způsob léčby přípravkem SUSTIVA. Vyrážka se častěji vyskytuje u dětí než u dospělých léčených přípravkem SUSTIVA.

Neurologické příznaky se obvykle vyskytují při zahájení léčby, ale během několika prvních týdnů obvykle ustupují. V jedné studii se neurologické příznaky často objevovaly během prvních 1 – 3 hodin po užití dávky. Jestliže tyto účinky u sebe zpozorujete, může Vám lékař doporučit užívat SUSTIVA před spaním a nalačno. U některých pacientů mohou být tyto nežádoucí účinky závažnější a mohou ovlivňovat náladu nebo schopnost jasně uvažovat. Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Tyto obtíže se vyskytují častěji u osob s duševní nemocí v anamnéze. Pokud během užívání přípravku

SUSTIVA u sebe zjistíte uvedené příznaky nebo jakékoli nežádoucí účinky, vždy o tom neprodleně uvědomte svého lékaře.

Pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků, informujte o tom svého lékaře:

Velmi časté (postihují více než 1 pacienta z 10)

- kožní vyrážka

Časté (postihují 1 až 10 pacientů ze 100)

- abnormální sny, potíže se soustředěním, závrať, bolest hlavy, potíže se spánkem, ospalost, problémy s koordinací pohybů nebo rovnováhou
- bolest žaludku, průjem, pocit nevolnosti (nauzea), zvracení
- svědění
- únava
- pocit obav, pocit deprese

Testy mohou ukázat:

- zvýšení jaterních enzymů v krvi
- zvýšení triglyceridů (mastných kyselin) v krvi

Méně časté (postihují 1 až 10 pacientů z 1 000)

- nervozita, zapomnětlivost, zmatenost, záchvaty křečí, abnormální myšlenky
- rozostřené vidění
- pocit otáčení nebo naklánění (závrať)
- bolest v břiše (žaludku) způsobená zánětem slinivky břišní
- alergická reakce (přecitlivělost), která může způsobit těžké kožní reakce (erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom)
- žlutá kůže nebo bělmo očí, svědění nebo bolest břicha (žaludku) způsobené zánětem jater
- zvětšení prsů u mužů
- zlobné chování, ovlivnění nálady, vidiny nebo slyšení neexistujících podnětů (halucinace), mánie (duševní stav vyznačující se obdobími nadměrné aktivity, povznesené nálady nebo podrážděnosti), stihomam, sebeyražedné myšlenky, katatonie (stav, kdy pacient na nějakou dobu znehybní a zmlkne)
- pískání, zvonění nebo jiné trvalé zvuky v uších
- třes (chvění)
- zrudnutí

Testy mohou ukázat:

- zvýšení cholesterolu v krvi

Vzácné (postihují 1 až 10 pacientů z 10 000)

- svědivá vyrážka způsobená reakcí na sluneční světlo
- při užívání efavirenzu se objevilo selhání jater, v některých případech vedoucí k úmrtí nebo transplantaci jater. Většina případů se objevila u pacientů, kteří již onemocněním jater trpěli, ale existuje několik hlášení o selhání jater i u pacientů, kteří předtím onemocněním jater neměli
- nevysvětlitelné pocity tísně, které nejsou doprovázeny halucinacemi, nicméně může být těžké myslet jasně nebo vnímavě
- sebevražda

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek SUSTIVA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na lahvičce a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek SUSTIVA obsahuje

- Léčivou látkou je efavirenzum. Jedna tvrdá tobolka SUSTIVA obsahuje efavirenzum 50 mg.
- Pomocnými látkami jsou: natrium-lauryl-sulfát, monohydrát laktózy, magnesium-stearát a sodná sůl karboxymethylškrobu.
- Obal tobolky obsahuje: želatinu, natrium-lauryl-sulfát, žlutý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171) a srážený oxid křemičitý.
- Tobolky jsou potišťeny inkousty obsahujícími kyselinu karmínovou (E120), indigokarmín (E132) a oxid titaničitý (E171).

Jak přípravek SUSTIVA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek SUSTIVA 50 mg tvrdé tobolky se dodávají v lahvičkách s 30 tobolkami.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublín 15

D15 T867

Irsko

Výrobce

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Itálie

Aesica Queenborough Limited

North Road, Queenborough

Kent, ME11 5EL

Velká Británie

Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim,

Alfred-Nobel-Straße 10,

40789 Monheim,

Německo

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro uživatele

SUSTIVA 100 mg tvrdé tobolky efavirenzum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek SUSTIVA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek SUSTIVA užívat
3. Jak se přípravek SUSTIVA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek SUSTIVA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek SUSTIVA a k čemu se používá

Přípravek SUSTIVA, který obsahuje léčivou látku efavirenz, patří do skupiny protiretrovirových léčivých přípravků, které se nazývají nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI). Jedná se o přípravek proti retrovirům, který působí proti infekci virem lidské imunodeficience (HIV-1) snižováním množství těchto virů v krvi. Používá se u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 3 měsíce a starších s tělesnou hmotností alespoň 3,5 kg.

Lékař Vám předepsal přípravek SUSTIVA, protože jste infikován(a) virem HIV.

Přípravek Sustiva užívaný v kombinaci s jinými antiretrovirovými přípravky snižuje množství tohoto viru v krvi. To posílí Váš imunitní systém a sníží riziko rozvoje nemocí souvisejících s infekcí HIV.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek SUSTIVA užívat

Neužívejte přípravek SUSTIVA:

- **jestliže jste alergický/á** na efavirenz nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.
- **jestliže trpíte závažným onemocněním jater**
- **jestliže trpíte onemocněním srdce, jako jsou změny rytmu nebo rychlosti srdečního tepu, pomalý srdeční tep nebo závažné srdeční onemocnění.**
- jestliže některý člen Vaší rodiny (rodiče, prarodiče, sourozenci) náhle zemřel kvůli srdečním problémům nebo se narodil se srdečními problémy.
- pokud Vám Váš lékař řekl, že máte vysoké nebo nízké hladiny elektrolytů např. draslíku nebo hořčíku v krvi.

- **jestliže v současné době užíváte kterýkoli z následujících léčivých přípravků (viz také „Další léčivé přípravky a přípravek Sustiva“:**
 - **astemizol nebo terfenadin** (používané k léčbě příznaků alergie)
 - **bepriidil** (používaný k léčbě onemocnění srdce)
 - **cisaprid** (používaný k léčbě pálení žáhy)
 - **námelové alkaloidy** (například ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin a methylergometrin) (používané k léčbě migrény a bodavých bolestí hlavy)
 - **midazolam nebo triazolam** (používané k usnadnění usínání)
 - **pimozid, imipramin, amitriptylin nebo klomipramin** (používaný k léčbě určitých duševních poruch)
 - **elbasvir nebo grazoprevir** [používaný k léčbě hepatitidy (zánětu jater) typu C]
 - **třezalku tečkovanou** (*Hypericum perforatum*) (rostlinný prostředek používaný k léčbě depresí a úzkosti)
 - **flekainid, metoprolol** (používá se k léčbě nepravidelného srdečního rytmu)
 - **určitá antibiotika** (makrolidy, fluorochinolony, imidazol)
 - **triazolová antimykotika** (používaná k léčbě plísňových onemocnění)
 - **určitá antimalarika**
 - **methadon** (užívaný k léčbě závislosti na opiátech)

Pokud užíváte kterýkoli z těchto léků, ihned o tom uvědomte ošetřujícího lékaře. Užívání těchto léků s přípravkem SUSTIVA by mohlo vést k závažným a/nebo život ohrožujícím nežádoucím účinkům nebo by mohlo zabránit řádnému účinku přípravku SUSTIVA.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku SUSTIVAs se poradte se svým lékařem.

- **Přípravek SUSTIVA musí být užíván spolu s dalšími přípravky působícími proti viru HIV.** Pokud se přípravek SUSTIVA začne užívat proto, že Vaše nynější léčba nezabránila množení viru, je nutno začít současně užívat další přípravek, který jste předtím neužíval/a.
- Tento přípravek infekci HIV nevyлéčí, přičemž se u Vás mohou dále rozvíjet infekce nebo jiné nemoci související s onemocněním HIV.
- Po dobu užívání přípravku SUSTIVA musíte zůstat pod dohledem ošetřujícího lékaře.
- **Sdělte ošetřujícímu lékaři:**
 - **pokud jste v minulosti prodělal/a duševní chorobu**, včetně deprese nebo jste užíval/a drogy nebo nadužíval/a alkohol. Okamžitě uvědomte ošetřujícího lékaře, pokud budete pociťovat depresi, budete mít sebevražedné nebo podivné myšlenky (viz bod 4, *Možné nežádoucí účinky*).
 - **pokud jste v minulosti prodělal/a záchvaty křečí** nebo jestliže jste léčen/a antiepileptiky, jako je karbamazepin, fenobarbital a fenytoin. Pokud užíváte kterýkoli z těchto léčivých přípravků, lékař může potřebovat zkontrolovat hladinu antiepileptika v krvi, aby se ujistil, že není užíváním přípravku SUSTIVA ovlivněna. Ošetřující lékař Vám může předepsat jiné antiepileptikum.
 - **pokud jste prodělal/a onemocnění jater, včetně aktivní chronické hepatitidy.** Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C léčení kombinací antiretrovirových přípravků jsou vystaveni zvýšenému riziku závažných a potenciálně život ohrožujících problémů s játry. Váš lékař může provádět krevní testy pro kontrolu funkce jater nebo Vás může převést na jiný lék. **Pokud máte závažné onemocnění jater, přípravek SUSTIVA neužívejte** (viz bod 2, *Neužívejte přípravek SUSTIVA*).

- **jestliže trpíte onemocněním srdce, jako je prodloužení QTc intervalu (změna EKG záznamu).**
- **Jakmile začnete přípravek SUSTIVA užívat, sledujte, zda se u Vás neobjeví:**
 - **příznaky závratí, potíže se spánkem, ospalost, potíže se soustředěním nebo abnormální sny.** Tyto nežádoucí účinky se mohou objevit první 1 nebo 2 dny léčby a obvykle vymizí po prvních 2 až 4 týdnech.
 - **jakékoli projevy kožní vyrážky.** Pokud zpozorujete jakékoli projevy těžké kožní vyrážky s tvorbou puchýřů nebo horečkou, přestaňte přípravek SUSTIVA užívat a ihned informujte ošetřujícího lékaře. Pokud jste měl/a vyrážku při užívání jiného nukleosidového inhibitoru reverzní transkriptázy (NNRTI), může být u Vás při užívání přípravku SUSTIVA vyšší riziko vzniku vyrážky.
 - **jakékoli projevy zánětu nebo infekce.** U některých pacientů s HIV infekcí (AIDS) v pokročilém stádiu, kteří dříve prodělali oportunní infekci (infekce, které se organismus za normálních okolností dokáže bránit), se mohou brzy po zahájení anti-HIV léčby vyskytnout známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi organismu umožňující zvládat infekce, které možná byly v těle přítomné bez viditelných příznaků. Pokud zaznamenáte jakékoli projevy infekce, ihned to, prosím, sdělte svému lékaři. Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky, jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.
 - **problémy s kostmi.** U některých pacientů se může při užívání kombinované antiretrovirové terapie vyvinout kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní tkáně způsobené nedostatečným zásobením kosti krví). Délka kombinované antiretrovirové terapie, používání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Známkami osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolesti kloubů (zvláště kyčlí, kolenní a ramen) a pohybové potíže. Pokud zpozorujete jakýkoliv z těchto příznaků, informujte o tom prosím svého lékaře.

Děti a dospívající

Přípravek SUSTIVA se nedoporučuje u dětí mladších než 3 měsíce nebo s tělesnou hmotností méně než 3,5 kg, protože nebyl u těchto pacientů odpovídajícím způsobem hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek SUSTIVA

S určitými léčivými přípravky nesmíte přípravek SUSTIVA užívat. Tyto léčivé přípravky jsou uvedeny v části Neužívejte přípravek SUSTIVA, na začátku bodu 2. Zahrnují určité běžné léčivé přípravky a bylinný přípravek (třezalka tečkovaná), které mohou způsobit závažné interakce.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek SUSTIVA se může ovlivňovat s jinými léky, včetně rostlinných přípravků, jako jsou výtažky z *Ginkgo biloba*. V důsledku toho mohou být ovlivněna množství přípravku SUSTIVA nebo jiných léků ve Vaší krvi. To může bránit řádnému fungování těchto léků nebo může zhoršit kterýkoli z nežádoucích účinků. V některých případech bude ošetřující lékař muset dávku upravit nebo hladiny léku v krvi zkontrolovat. **Je důležité, abyste ošetřujícího lékaře nebo lékárníka informoval/a, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků:**

- **Jiné léky užívané k léčbě infekce HIV:**
 - inhibitory proteázy: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavirem potencovaný atazanavir, sachinavir nebo fosamprenavir/sachinavir. Ošetřující lékař může zvážit podávání jiného léku nebo změnu dávky inhibitoru proteázy.
 - maravirok.
 - kombinovaný přípravek, který obsahuje efavirenz, emtricitabin a tenofovir, který je v současnosti znám jako Atripla. Přípravek SUSTIVAs s přípravkem Atripla nesmí užívat, pokud Vám to nedoporučil Váš lékař, protože obsahuje efavirenz, což je léčivá látka přípravku SUSTIVA.
- **Léky používané k léčbě infekce virem hepatitidy C:** boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glekaprevir/pibrentasvir.
- **Léky užívané k léčbě bakteriálních infekcí,** včetně tuberkulózy, a kombinaci léčiv užívaných při infekce *Mycobacterium avium* související s AIDS: klarithromycin, rifabutin, rifampicin. Ošetřující lékař může zvážit změnu dávky nebo podávání jiného antibiotika. Kromě toho Vám lékař může předepsat vyšší dávku přípravku SUSTIVA.
- **Léky užívané k léčbě plísňových infekcí (antimykotika):**
 - vorikonazol. Přípravek SUSTIVAmůže snižovat množství vorikonazolu v krvi a vorikonazol může zvyšovat množství přípravku SUSTIVAv krvi. Pokud tyto dva léčivé přípravky užíváte společně, musí být dávka vorikonazolu zvýšena a dávka efavirentu musí být snížena. Musíte se napřed poradit s ošetřujícím lékařem.
 - itraconazol. Přípravek SUSTIVAmůže snižovat množství itraconazolu v krvi.
 - posakonazol. Přípravek SUSTIVAmůže snižovat množství posakonazolu v krvi.
- **Léky používané k léčbě parazitárních infekcí:** prazikvantel: Přípravek SUSTIVA může snižovat množství prazikvantelu v krvi. Pokud tyto dva léčivé přípravky užíváte společně, může Vám lékař doporučit zvýšení dávky prazikvantelu, pokud je to nutné.
- **Léky používané k léčbě malárie:**
 - artemether/lumefantrin: přípravek SUSTIVAmůže snižovat množství artemetheru/lumefantrinu ve Vaší krvi.
 - atovachon/proguanil: přípravek SUSTIVAmůže snižovat množství atovachonu/proguanilu v krvi.
- **léky používané k léčbě křečů (antiepileptika):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. Přípravek SUSTIVAmůže snížit nebo zvýšit množství antiepileptika v krvi. Karbamazepin může snížit účinnost přípravku SUSTIVA. Váš lékař může zvážit podávání jiného antiepileptika.
- **Léky užívané ke snížení krevních tuků (rovněž nazývané statiny):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Přípravek SUSTIVAmůže snížit množství statinů v krvi. Ošetřující lékař zkontroluje hladiny cholesterolu a v případě potřeby zváží změnu dávky statinu.
- **Methadon** (lék užívaný k léčbě závislosti na opiátech): ošetřující lékař Vám může doporučit alternativní léčbu.
- **Metamizol,** lék k léčbě bolesti a horečky
- **Sertralin** (lék k léčbě depresí): ošetřující lékař možná bude muset dávku sertralinu změnit.
- **Bupropion** (lék k léčbě depresí nebo usnadňující přestat s kouřením): Váš lékař možná bude muset dávku bupropionu změnit.

- **Diltiazem nebo podobné léky (nazývané blokátory vápníkového kanálu, což jsou léčiva obvykle používaná k léčbě vysokého krevního tlaku nebo problémů se srdcem):** když začnete přípravek SUSTIVA užívat, lékař možná bude muset Vaši dávku blokátoru vápníkového kanálu upravit.
- **Imunosupresiva, jako je cyklosporin, sirolimus nebo takrolimus** (léky používané k zabránění odmítnutí transplantovaného orgánu): když začnete přípravek SUSTIVA užívat nebo jej vysadíte, bude ošetřující lékař pečlivě sledovat hladiny imunosupresiva v plazmě a možná bude muset jeho dávku upravit.
- **Hormonální antikoncepce, jako jsou pilulky proti početí, injekční antikoncepce (např. Depo-Provera) nebo antikoncepční implantáty (např. Implanon):** musíte užívat také spolehlivé bariérové metody antikoncepce (viz Těhotenství, kojení a plodnost). Přípravek SUSTIVA může způsobit snížení účinku hormonální antikoncepce. Vyskytly se případy, kdy ženy užívající přípravek SUSTIVA otěhotněly, přestože používaly antikoncepční implantát, ačkoli nebylo prokázáno, že selhání antikoncepce způsobila léčba přípravkem SUSTIVA.
- **Warfarin nebo acenokumarol** (léky používané ke snížení srážlivosti krve): ošetřující lékař možná bude muset dávku warfarinu nebo acenokumarolu upravit.

Výtažky z *Ginkgo biloba* (rostlinný přípravek)

- **Léky, které ovlivňují srdeční rytmus:**
 - **Léky používané k léčbě problémů se srdečním rytmem:** jako je flekainid nebo metoprolol.
 - **Léky používané k léčbě deprese,** jako jsou imipramin, amitriptylin nebo klomipramin.
 - **Antibiotika,** včetně následujících typů: makrolidy, fluorochinolony nebo imidazol.

Přípravek SUSTIVA s jídlem a pitím

Užívání přípravku SUSTIVA nalačno může snížit výskyt nežádoucích účinků. Během léčby přípravkem SUSTIVA se nesmí konzumovat grapefruitová šťáva.

Těhotenství a kojení

Ženy nesmějí během léčby přípravkem a 12 týdnů poté otěhotnět. Před zahájením léčby přípravkem SUSTIVA může lékař po Vás chtít těhotenský test, aby se ujistil, že nejste těhotná.

Pokud byste během léčby přípravkem SUSTIVA mohla otěhotnět, musíte používat spolehlivou bariérovou metodu antikoncepce (například kondom) spolu s dalšími antikoncepčními metodami včetně perorální (pilulka) nebo jiné hormonální antikoncepce (například implantát, injekce). efavirenz může v krvi přetrvávat nějaký čas po ukončení léčby. Proto musíte výše uvedenou antikoncepci používat dále po dobu 12 týdnů po vysazení přípravku SUSTIVA.

Okamžitě sdělte svému lékaři, pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět. Jste-li těhotná, můžete přípravek SUSTIVA užívat pouze v případě, že spolu s lékařem dospějete k závěru, že přípravek SUSTIVA je pro Vás naprosto nutný. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

U nenarozených zvířat a u dětí žen léčených efavirenzem nebo kombinovaným lékem obsahujícím efavirenz, emtricitabin a tenofovir v těhotenství byly pozorovány závažné vrozené vady. Pokud jste přípravek SUSTIVA nebo kombinovanou tabletu obsahující efavirenz, emtricitabin a tenofovir užívala během těhotenství, může lékař požadovat pravidelné krevní testy a další diagnostické testy ke sledování vývoje dítěte.

Pokud užíváte přípravek SUSTIVA, **nesmíte kojít.**

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje,** protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **porad'te se co nejdřív**e se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek SUSTIVA obsahuje efavirenz a může způsobovat závrat', zhoršenou schopnost soustředění a ospalost. Pokud u sebe tyto příznaky zpozorujete, neřid'te ani nepoužívejte žádné nástroje nebo stroje.

Přípravek SUSTIVA obsahuje

Tento léčivý přípravek obsahuje 342 mg laktózy v jedné 600mg denní dávce.

Jestliže Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, vyhledejte svého lékaře dříve, než začnete tento lék užívat.

3. Jak se přípravek SUSTIVA užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem. Pokyny ohledně správného dávkování Vám dá lékař.

- Dávka pro dospělé je 600 mg jednou denně.
- Dávka přípravku Sustiva se možná bude muset zvýšit nebo snížit, pokud současně užíváte některé další léčivé přípravky (viz Další léčivé přípravky a přípravek SUSTIVA).
- Přípravek SUSTIVA je určen k podání ústy. Doporučuje se užívat přípravek SUSTIVAnalacho, nejlépe před spaním. To může mít za následek, že některé nežádoucí účinky (například závrat' nebo ospalost) budou méně obtěžující. Stav nalacho je obvykle definován jako 1 hodina před nebo 2 hodiny po jídle.
- Doporučuje se tobolky polykat celé a zapít vodou.
- Přípravek SUSTIVAs musí užívat každý den.
- K léčbě infekce HIV nelze přípravek SUSTIVAUžívat samotný. Přípravek SUSTIVAs musí užívat vždy spolu s dalšími přípravky určenými k léčbě HIV infekce.


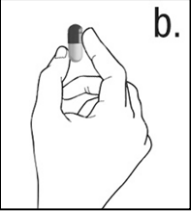
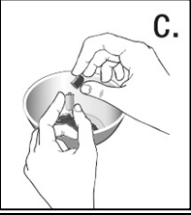
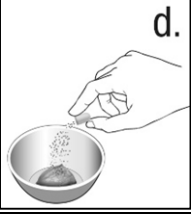

Použití u dětí a dospívajících


- Přípravek SUSTIVA 100 mg tvrdé tobolky mohou užívat děti a dospívající ve věku 3 měsíce a starší o tělesné hmotnosti alespoň 3,5 kg, kteří jsou schopni polykat tvrdé tobolky. U dětí, které nejsou schopny spolknout tvrdou tobolku, lze zvážít možnost otevření tobolky a smísení obsahu tobolky s malým množstvím jídla.
- Dávka pro děti a dospívající se vypočítává podle tělesné hmotnosti a užívá se jednou denně, jak je uvedeno v následující tabulce:

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka přípravku SUSTIVA (mg)	Počet tobolek nebo tablet a síla dávky k podání
3,5 až < 5	100	jedna 100 mg tobolka
5 až < 7,5	150	jedna 100 mg tobolka + jedna 50 mg tobolka
7,5 až < 15	200	jedna 200 mg tobolka
15 až < 20	250	jedna 200 mg tobolka + jedna 50 mg tobolka
20 až < 25	300	tři 100 mg tobolky
25 až < 32,5	350	tři 100 mg tobolky + jedna 50 mg tobolka
32,5 až < 40	400	dvě 200 mg tobolky
≥ 40	600	jedna 600 mg tobolka NEBO tři 200 mg tobolky

U dětí, které nejsou schopny spolknout tobolky, může lékař doporučit otevření tvrdé tobolky a smísení obsahu tobolky s malým množstvím (1–2 čajové lžičky) jídla (např. jogurt). Tobolky je nutné otvírat opatrně, aby nedošlo k rozsypaní obsahu nebo jeho rozprášení do vzduchu. Držte tobolku širším koncem (víčkem tobolky) nahoru a víčko vytáhněte směrem od těla tobolky. Pro smísení použijte malou nádobu. Směs podejte dítěti co nejdříve, maximálně za 30 minut po smísení. Dbejte, aby dítě snědlo celý objem směsi jídla a obsahu tobolky. Do prázdné nádoby, ve které byla směs připravena, přidejte malé množství (přibližně 2 čajové lžičky) jídla, promíchejte, ujistěte se, že v nádobě nejsou žádné zbytky léku a opět podejte dítěti celé množství této směsi. Dítě nesmí dostat žádné další jídlo po dobu následujících 2 hodin. Lékař může rovněž doporučit tuto metodu podání přípravku SUSTIVA u dospělých, kteří nejsou schopni polknout tobolky.

Návod na podání léčiva metodou vysypání tobolky:

1	Nepodávejte denní dávku přípravku SUSTIVA dříve než 1 hodinu po nakojení nebo nakrmení dítěte.	
2	Před vysypáním a po vysypání tobolky si umyjte a osušte ruce.	
3	Zvolte měkké jídlo, které má dítě rádo. Mezi příklady měkkých patří jablečná přesnídávka, dužina z hroznů, jogurt nebo kojenecká strava. Ve studii chuťových preferencí u dospělých byla nejlépe hodnocena směs přípravku SUSTIVA s dužinou z hroznů.	
4	Dejte 1–2 čajové lžičky jídla do malé nádoby (viz obrázek a).	
5	Tobolky SUSTIVA je nutné otvírat opatrně nad nádobkou s jídlem, jak je to popsáno v bodech 6–7, aby nedošlo k rozsypaní obsahu.	
6	S rukama nad nádobkou s jídlem přidržejte tobolku víčkem nahoru (viz obrázek b).	
7	Opatrně vytáhněte víčko směrem od těla tobolky (viz obrázek c).	
8	Vysypte obsah tobolky na jídlo (viz obrázek d).	
9	Pokud denní dávka sestává z více tobolek, zopakujte body 5–8 pro každou tobolku. Nepřidávejte více jídla.	
10	Smíchejte obsah tobolky s jídlem (viz obrázek e).	

Činnosti popsané v bodech 11–14 musíte provést do 30 minut od přípravy směsi:	
11	Směs jídla a obsahu tobolky podejte dítěti. Dbejte na to, aby dítě snědlo celý objem směsi (viz obrázek f). 
12	Do prázdné nádoby, ve které byla směs připravena, přidejte malé množství jídla (přibližně 2 čajové lžičky) (viz obrázek a).
13	Směs promíchejte tak, aby v nádobce nezůstaly žádné zbytky léku (viz obrázek e).
14	Opět podejte dítěti celé množství této směsi. (viz obrázek f).
15	Nedávejte dítěti žádné další jídlo po dobu následujících 2 hodin.

Jestliže jste užil(a) více přípravku SUSTIVA, než jste měl(a)

Při předávkování přípravkem SUSTIVA se obraťte na ošetřujícího lékaře nebo nejbližší pohotovost o radu. Ponechte si obal léku, abyste mohl/a snadno popsat, co jste užil/a.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek SUSTIVA

Snažte se nevynechat dávku. Pokud si přesto zapomenete vzít pravidelnou dávku, vezměte si další dávku co nejdříve, ale nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud potřebujete poradit ohledně nevhodnější doby pro užití přípravku, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek SUSTIVA

Jakmile Vám začne docházet zásoba přípravku, opatřete si další od svého lékaře nebo lékárníka. To je velmi důležité, protože v případě i krátkodobého přerušení léčby se množství viru může začít zvyšovat. Pak je léčba infekce obtížnější.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Při léčbě infekce HIV není vždy možné říci, zda jsou některé z nežádoucích účinků způsobeny přípravkem SUSTIVA nebo jinými léky, které současně užíváte, nebo samotným onemocněním HIV.

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Nejvýznamnějšími nežádoucími účinky hlášenými při užívání přípravku SUSTIVA spolu s dalšími léky proti infekci HIV jsou kožní vyrážka a neurologické příznaky.

Pokud u sebe zjistíte vyrážku, je třeba vyhledat lékaře, protože v některých případech se může jednat o závažný stav; většinou však vyrážka zmizí sama, aniž by bylo nutno měnit způsob léčby přípravkem SUSTIVA. Vyrážka se častěji vyskytuje u dětí než u dospělých léčených přípravkem SUSTIVA.

Neurologické příznaky se obvykle vyskytují při zahájení léčby, ale během několika prvních týdnů obvykle ustupují. V jedné studii se neurologické příznaky často objevovaly během prvních 1 – 3 hodin po užití dávky. Jestliže tyto účinky u sebe zpozorujete, může Vám lékař doporučit užívat přípravek SUSTIVA před spaním a nalačno. U některých pacientů mohou být tyto nežádoucí účinky závažnější a mohou ovlivňovat náladu nebo schopnost jasně uvažovat. Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Tyto obtíže se vyskytují častěji u osob s duševní nemocí v anamnéze. Pokud během

užívání přípravku SUSTIVA u sebe zjistíte uvedené příznaky nebo jakékoli nežádoucí účinky, vždy o tom neprodleně uvědomte svého lékaře.

Pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků, informujte o tom svého lékaře:

Velmi časté (postihují více než 1 pacienta z 10)

- kožní vyrážka

Časté (postihují 1 až 10 pacientů ze 100)

- abnormální sny, potíže se soustředěním, závrať, bolest hlavy, potíže se spánkem, ospalost, problémy s koordinací pohybů nebo rovnováhou
- bolest žaludku, průjem, pocit nevolnosti (nauzea), zvracení
- svědění
- únava
- pocit obav, pocit deprese

Testy mohou ukázat:

- zvýšení jaterních enzymů v krvi
- zvýšení triglyceridů (mastných kyselin) v krvi

Méně časté (postihují 1 až 10 pacientů z 1 000)

- nervozita, zapomnětlivost, zmatenost, záchvaty křečí, abnormální myšlenky
- rozostřené vidění
- pocit otáčení nebo naklánění (závrať)
- bolest v břiše (žaludku) způsobená zánětem slinivky břišní
- alergická reakce (přecitlivělost), která může způsobit těžké kožní reakce (erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom)
- žlutá kůže nebo bělmo očí, svědění nebo bolest břicha (žaludku) způsobené zánětem jater
- zvětšení prsů u mužů
- zlobné chování, ovlivnění nálady, vidiny nebo slyšení neexistujících podnětů (halucinace), mánie (duševní stav vyznačující se obdobími nadměrné aktivity, povznesené nálady nebo podrážděnosti), stihomam, sebeyražedné myšlenky, katatonie (stav, kdy pacient na nějakou dobu znehybní a zmlkne)
- pískání, zvonění nebo jiné trvalé zvuky v uších
- třes (chvění)
- zrudnutí

Testy mohou ukázat:

- zvýšení cholesterolu v krvi

Vzácné (postihují 1 až 10 pacientů z 10 000)

- svědivá vyrážka způsobená reakcí na sluneční světlo
- při užívání efavirenzu se objevilo selhání jater, v některých případech vedoucí k úmrtí nebo transplantaci jater. Většina případů se objevila u pacientů, kteří již onemocněním jater trpěli, ale existuje několik hlášení o selhání jater i u pacientů, kteří předtím onemocněním jater neměli.
- nevysvětlitelné pocity tísně, které nejsou doprovázeny halucinacemi, nicméně může být těžké myslet jasně nebo vnímavě
- sebevražda

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek SUSTIVA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na lahvičce a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek SUSTIVA obsahuje

- Léčivou látkou je efavirenzum. Jedna tvrdá tobolka obsahuje efavirenzum 100 mg.
- Pomocnými látkami jsou: natrium-lauryl-sulfát, monohydrát laktózy, magnesium-stearát a sodná sůl karboxymethylškrobu.
- Obal tobolky obsahuje: želatinu, natrium-lauryl-sulfát, oxid titaničitý (E171) a srážený oxid křemičitý.
- Tobolky jsou potišťeny inkousty, obsahujícími kyselinu karmínovou (E120), indigokarmín (E132) a oxid titaničitý (E171).

Jak přípravek SUSTIVA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Sustiva 100 mg tvrdé tobolky se dodávají v lahvičkách s 30 tobolkami.

Držitel rozhodnutí o registraci

Držitel rozhodnutí o registraci

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irsko

Výrobce

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Itálie

Aesica Queenborough Limited

North Road, Queenborough

Kent, ME11 5EL

Velká Británie

Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim,

Alfred-Nobel-Straße 10,

40789 Monheim,

Německo

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

SUSTIVA 200 mg tvrdé tobolky efavirenzum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek SUSTIVA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek SUSTIVA užívat
3. Jak se přípravek SUSTIVA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek SUSTIVA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Sustiva a k čemu se používá

Přípravek SUSTIVA, který obsahuje léčivou látku efavirenz, patří do skupiny protiretrovirových léčivých přípravků, které se nazývají nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI). Jedná se o přípravek proti retrovirům, který působí proti infekci virem lidské imunodeficiency (HIV-1) snižováním množství těchto virů v krvi. Používá se u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 3 měsíce a starších s tělesnou hmotností alespoň 3,5 kg.

Lékař Vám předepsal přípravek SUSTIVA, protože jste infikován(a) virem HIV.

Přípravek SUSTIVA užívaný v kombinaci s jinými antiretrovirovými přípravky snižuje množství tohoto viru v krvi. To posílí Váš imunitní systém a sníží riziko rozvoje nemocí souvisejících s infekcí HIV.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek SUSTIVA užívat

Neužívejte přípravek SUSTIVA:

- **jestliže jste alergický/á** na efavirenz nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.
- **jestliže trpíte závažným onemocněním jater**
- **jestliže trpíte onemocněním srdce, jako jsou změny rytmu nebo rychlosti srdečního tepu, pomalý srdeční tep nebo závažné srdeční onemocnění.**
- jestliže některý člen Vaší rodiny (rodiče, prarodiče, sourozenci) náhle zemřel kvůli srdečním problémům nebo se narodil se srdečními problémy.
- pokud Vám Váš lékař řekl, že máte vysoké nebo nízké hladiny elektrolytů např. draslíku nebo hořčíku v krvi.

- **jestliže v současné době užíváte kterýkoli z následujících léčivých přípravků (viz také „Další léčivé přípravky a přípravek Sustiva“:**
 - **astemizol nebo terfenadin** (používané k léčbě příznaků alergie)
 - **bepidil** (používaný k léčbě onemocnění srdce)
 - **cisaprid** (používaný k léčbě pálení žáhy)
 - **námelové alkaloidy** (například ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin a methylergometrin) (používané k léčbě migrény a bodavých bolestí hlavy)
 - **midazolam nebo triazolam** (používané k usnadnění usínání)
 - **pimozid, imipramin, amitriptylin nebo klomipramin** (používaný k léčbě určitých duševních poruch)
 - **elbasvir nebo grazoprevir** [používaný k léčbě hepatitidy (zánětu jater) typu C]
 - **třezalku tečkovanou** (*Hypericum perforatum*) (rostlinný prostředek používaný k léčbě depresí a úzkosti)
 - **flekainid, metoprolol** (používá se k léčbě nepravidelného srdečního rytmu)
 - **určitá antibiotika** (makrolidy, fluorochinolony, imidazol)
 - **triazolová antimykotika** (používaná k léčbě plísňových onemocnění)
 - **určitá antimalarika**
 - **methadon** (užívaný k léčbě závislosti na opiátech)

Pokud užíváte kterýkoli z těchto léků, ihned o tom uvědomte ošetřujícího lékaře. Užívání těchto léků s přípravkem SUSTIVA by mohlo vést k závažným a/nebo život ohrožujícím nežádoucím účinkům nebo by mohlo zabránit řádnému účinku přípravku SUSTIVA.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku SUSTIVA se poraďte se svým lékařem.

- **Přípravek SUSTIVA musí být užíván spolu s dalšími přípravky působícími proti viru HIV.** Pokud se přípravek SUSTIVA začne užívat proto, že Vaše nynější léčba nezabránila množení viru, je nutno začít současně užívat další přípravek, který jste předtím neužíval/a.
- Tento přípravek infekci HIV nevyčlení, přičemž se u Vás mohou dále rozvíjet infekce nebo jiné nemoci související s onemocněním HIV.
- Po dobu užívání přípravku SUSTIVA musíte zůstat pod dohledem ošetřujícího lékaře.
- **Sdělte ošetřujícímu lékaři:**
 - **pokud jste v minulosti prodělal/a duševní chorobu**, včetně deprese nebo jste užíval/a drogy nebo nadužíval/a alkohol. Okamžitě uvědomte ošetřujícího lékaře, pokud budete pociťovat depresi, budete mít sebevražedné nebo podivné myšlenky (viz bod 4, *Možné nežádoucí účinky*).
 - **pokud jste v minulosti prodělal/a záchvaty křečí** nebo jestliže jste léčen/a antiepileptiky, jako je karbamazepin, fenobarbital a fenytoin. Pokud užíváte kterýkoli z těchto léčivých přípravků, lékař může potřebovat zkontrolovat hladinu antiepileptika v krvi, aby se ujistil, že není užíváním přípravku SUSTIVA ovlivněna. Ošetřující lékař Vám může předepsat jiné antiepileptikum.
 - **pokud jste prodělal/a onemocnění jater, včetně aktivní chronické hepatitidy.** Pacienti s chronickou hepatidou B nebo C léčení kombinací antiretrovirových přípravků jsou vystaveni zvýšenému riziku závažných a potenciálně život ohrožujících problémů s játry. Váš lékař může provádět krevní testy pro kontrolu funkce jater nebo Vás může převést na jiný lék. **Pokud máte závažné onemocnění jater, přípravek SUSTIVA neužívejte** (viz bod 2, *Neužívejte přípravek SUSTIVA*).

- jestliže trpíte onemocněním srdce, jako je prodloužení QTc intervalu (změna EKG záznamu).
- **Jakmile začnete přípravek SUSTIVA užívat, sledujte, zda se u Vás neobjeví:**
 - **příznaky závratí, potíže se spánkem, ospalost, potíže se soustředěním nebo abnormální sny.** Tyto nežádoucí účinky se mohou objevit první 1 nebo 2 dny léčby a obvykle vymizí po prvních 2 až 4 týdnech.
 - **jakékoli projevy kožní vyrážky.** Pokud zpozorujete jakékoli projevy těžké kožní vyrážky s tvorbou puchýřů nebo horečkou, přestaňte přípravek SUSTIVA užívat a ihned informujte ošetřujícího lékaře. Pokud jste měl/a vyrážku při užívání jiného nukleosidového inhibitoru reverzní transkriptázy (NNRTI), může být u Vás při užívání přípravku SUSTIVA vyšší riziko vzniku vyrážky.
 - **jakékoli projevy zánětu nebo infekce.** U některých pacientů s HIV infekcí (AIDS) v pokročilém stádiu, kteří dříve prodělali oportunní infekci (infekce, které se organismus za normálních okolností dokáže bránit), se mohou brzy po zahájení anti-HIV léčby vyskytnout známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi organismu umožňující zvládat infekce, které možná byly v těle přítomné bez viditelných příznaků. Pokud zaznamenáte jakékoli projevy infekce, ihned to, prosím, sdělte svému lékaři. Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky, jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.
 - **problémy s kostmi.** U některých pacientů se může při užívání kombinované antiretrovirové terapie vyvinout kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní tkáně způsobené nedostatečným zásobením kosti krví). Délka kombinované antiretrovirové terapie, používání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Známkami osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolesti kloubů (zvláště kyčlí, kolén a ramen) a pohybové potíže. Pokud zpozorujete jakýkoliv z těchto příznaků, informujte o tom prosím svého lékaře.

Děti a dospívající

Přípravek SUSTIVA se nedoporučuje u dětí mladších než 3 měsíce nebo s tělesnou hmotností méně než 3,5 kg, protože nebyl u těchto pacientů odpovídajícím způsobem hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek SUSTIVA

S určitými léčivými přípravky nesmíte přípravek SUSTIVA užívat. Tyto léčivé přípravky jsou uvedeny v části Neužívejte přípravek SUSTIVA, na začátku bodu 2. Zahrnují určité běžné léčivé přípravky a bylinný přípravek (trezalka tečkovaná), které mohou způsobit závažné interakce.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek SUSTIVA se může ovlivňovat s jinými léky, včetně rostlinných přípravků, jako jsou výtažky z *Ginkgo biloba*. V důsledku toho mohou být ovlivněna množství přípravku SUSTIVA nebo jiných léků ve Vaší krvi. To může bránit řádnému fungování těchto léků nebo může zhoršit kterýkoli z nežádoucích účinků. V některých případech bude ošetřující lékař muset dávku upravit nebo hladiny léku v krvi zkontrolovat. **Je důležité, abyste ošetřujícího lékaře nebo lékárníka informoval/a, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků:**

- **Jiné léky užívané k léčbě infekce HIV:**
 - inhibitory proteázy: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavirem potencovaný atazanavir, sachinavir nebo fosamprenavir/sachinavir. Ošetřující lékař může zvážit podávání jiného léku nebo změnu dávky inhibitoru proteázy.
 - maravirok.
 - kombinovaný přípravek, který obsahuje efavirenz, emtricitabin a tenofovir, který je v současnosti znám jako Atripla. Přípravek SUSTIVA se s přípravkem Atripla nesmí užívat, pokud Vám to nedoporučil Váš lékař, protože obsahuje efavirenz, což je léčivá látka přípravku SUSTIVA.
- **Léky používané k léčbě infekce virem hepatitidy C:** boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glekaprevir/pibrentasvir.
- **Léky užívané k léčbě bakteriálních infekcí,** včetně tuberkulózy, a kombinaci léčiv užívaných při infekce *Mycobacterium avium* související s AIDS: klarithromycin, rifabutin, rifampicin. Ošetřující lékař může zvážit změnu dávky nebo podávání jiného antibiotika. Kromě toho Vám lékař může předepsat vyšší dávku přípravku SUSTIVA.
- **Léky užívané k léčbě plísňových infekcí (antimykotika):**
 - vorikonazol. Přípravek SUSTIVA může snižovat množství vorikonazolu v krvi a vorikonazol může zvyšovat množství přípravku SUSTIVA v krvi. Pokud tyto dva léčivé přípravky užíváte společně, musí být dávka vorikonazolu zvýšena a dávka efavirenzu musí být snížena. Musíte se napřed poradit s ošetřujícím lékařem.
 - itraconazol. Přípravek SUSTIVA může snižovat množství itraconazolu v krvi.
 - posakonazol. Přípravek SUSTIVA může snižovat množství posakonazolu v krvi.
- **Léky používané k léčbě parazitárních infekcí:**
 - prazikvantel: Přípravek SUSTIVA může snižovat množství prazikvantelu v krvi. Pokud tyto dva léčivé přípravky užíváte společně, může Vám lékař doporučit zvýšení dávky prazikvantelu, pokud je to nutné.
- **Léky používané k léčbě malárie:**
 - artemether/lumefantrin: přípravek SUSTIVA může snižovat množství artemetheru/lumefantrinu ve Vaší krvi.
 - atovachon/proguanil: přípravek SUSTIVA může snižovat množství atovachonu/proguanilu v krvi.
- **Léky používané k léčbě křečí (antiepileptika):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. Přípravek SUSTIVA může snížit nebo zvýšit množství antiepileptika v krvi. Karbamazepin může snížit účinnost přípravku SUSTIVA. Váš lékař může zvážit podávání jiného antiepileptika.
- **Léky užívané ke snížení krevních tuků (rovněž nazývané statiny):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Přípravek SUSTIVA může snížit množství statinů v krvi. Ošetřující lékař zkontroluje hladiny cholesterolu a v případě potřeby zváží změnu dávky statinu.
- **Methadon** (lék užívaný k léčbě závislosti na opiátech): ošetřující lékař Vám může doporučit alternativní léčbu.
- **Metamizol,** lék k léčbě bolesti a horečky
- **Sertralin** (lék k léčbě depresí): ošetřující lékař možná bude muset dávku sertralínu změnit.
- **Bupropion** (lék k léčbě depresí nebo usnadňující přestat s kouřením): Váš lékař možná bude muset dávku bupropionu změnit.

- **Diltiazem nebo podobné léky (nazývané blokátory vápníkového kanálu, což jsou léčiva obvykle používaná k léčbě vysokého krevního tlaku nebo problémů se srdcem):** když začnete přípravek SUSTIVA užívat, lékař možná bude muset Vaši dávku blokátoru vápníkového kanálu upravit.
- **Imunosupresiva, jako je cyklosporin, sirolimus nebo takrolimus** (léky používané k zabránění odmítnutí transplantovaného orgánu): když začnete přípravek SUSTIVA užívat nebo jej vysadíte, bude ošetřující lékař pečlivě sledovat hladiny imunosupresiva v plazmě a možná bude muset jeho dávku upravit.
- **Hormonální antikoncepce, jako jsou pilulky proti početí, injekční antikoncepce (např. Depo-Provera) nebo antikoncepční implantáty (např. Implanon):** musíte užívat také spolehlivé bariérové metody antikoncepce (viz Těhotenství, kojení a plodnost). Přípravek SUSTIVA může způsobit snížení účinku hormonální antikoncepce. Vyskytly se případy, kdy ženy užívající přípravek SUSTIVA otěhotněly, přestože používaly antikoncepční implantát, ačkoli nebylo prokázáno, že selhání antikoncepce způsobila léčba přípravkem SUSTIVA.
- **Warfarin nebo acenokumarol** (léky používané ke snížení srážlivosti krve): ošetřující lékař možná bude muset dávku warfarinu nebo acenokumarolu upravit.
- **Výtažky z *Ginkgo biloba*** (rostlinný přípravek)
- **Léky, které ovlivňují srdeční rytmus:**
 - **Léky používané k léčbě problémů se srdečním rytmem:** jako je flekainid nebo metoprolol.
 - **Léky používané k léčbě deprese,** jako jsou imipramin, amitriptylin nebo klomipramin.
 - **Antibiotika,** včetně následujících typů: makrolidy, fluorochinolony nebo imidazol.

Přípravek SUSTIVA s jídlem a pitím

Užívání přípravku SUSTIVA nalačno může snížit výskyt nežádoucích účinků. Během léčby přípravkem SUSTIVA se nesmí konzumovat grapefruitová šťáva.

Těhotenství a kojení

Ženy nesmějí během léčby přípravkem SUSTIVA a 12 týdnů poté otěhotnět. Před zahájením léčby přípravkem SUSTIVA může lékař po Vás chtít těhotenský test, aby se ujistil, že nejste těhotná.

Pokud byste během léčby přípravkem SUSTIVA mohla otěhotnět, musíte používat spolehlivou bariérovou metodu antikoncepce (například kondom) spolu s dalšími antikoncepčními metodami včetně perorální (pilulka) nebo jiné hormonální antikoncepce (například implantát, injekce). efavirenz může v krvi přetrvávat nějaký čas po ukončení léčby. Proto musíte výše uvedenou antikoncepci používat dále po dobu 12 týdnů po vysazení přípravku SUSTIVA.

Okamžitě sdělte svému lékaři, pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět. Jste-li těhotná, můžete přípravek SUSTIVA užívat pouze v případě, že spolu s lékařem dospějete k závěru, že přípravek SUSTIVA je pro Vás naprosto nutný. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

U nenarozených zvířat a u dětí žen léčených efavirenzem nebo kombinovaným lékem obsahujícím efavirenz, emtricitabin a tenofovir v těhotenství byly pozorovány závažné vrozené vady. Pokud jste přípravek SUSTIVA nebo kombinovanou tabletu obsahující efavirenz, emtricitabin a tenofovir užívala během těhotenství, může lékař požadovat pravidelné krevní testy a další diagnostické testy ke sledování vývoje dítěte.

Pokud užíváte přípravek SUSTIVA, **nesmíte kojit.**

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **porad'te se co nejdříve** se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek SUSTIVA obsahuje efavirenz a může způsobovat závrat', zhoršenou schopnost soustředění a ospalost. Pokud u sebe tyto příznaky zpozorujete, neřid'te ani nepoužívejte žádné nástroje nebo stroje.

Přípravek SUSTIVA obsahuje

Tento léčivý přípravek obsahuje 342 mg laktózy v jedné 600mg denní dávce.

Jestliže Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, vyhledejte svého lékaře dříve, než začnete tento lék užívat.

3. Jak se přípravek SUSTIVA užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem. Pokyny ohledně správného dávkování Vám dá lékař.

- Dávka pro dospělé je 600 mg jednou denně.
- Dávka přípravku SUSTIVA se možná bude muset zvýšit nebo snížit, pokud současně užíváte některé další léčivé přípravky (viz Další léčivé přípravky a přípravek SUSTIVA).
- Přípravek SUSTIVA je určen k podání ústy. Doporučuje se užívat přípravek SUSTIVA nalačno, nejlépe před spaním. To může mít za následek, že některé nežádoucí účinky (například závrat' nebo ospalost) budou méně obtěžující. Stav nalačno je obvykle definován jako 1 hodina před nebo 2 hodiny po jídle.
- Doporučuje se tobolky polykat celé a zapíjet je vodou.
- Přípravek Sustiva se musí užívat každý den.
- K léčbě infekce HIV nelze přípravek Sustiva užívat samotný. Přípravek Sustiva se musí užívat vždy spolu s dalšími přípravky určenými k léčbě HIV infekce.


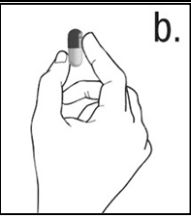
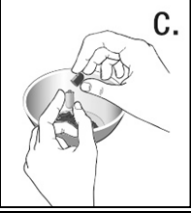
Použití u dětí a dospívajících

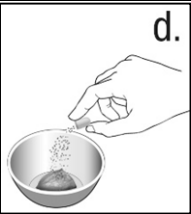
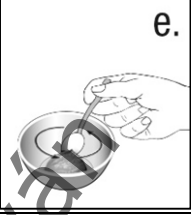
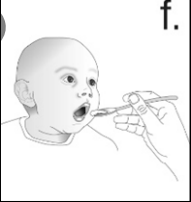
- Přípravek SUSTIVA 200 mg tvrdé tobolky mohou užívat děti a dospívající ve věku 3 měsíce a starší o tělesné hmotnosti alespoň 3,5 kg, kteří jsou schopni polykat tvrdé tobolky. U dětí, které nejsou schopny spolknout tvrdou tobolku, lze zvážít možnost otevření tobolky a smísení obsahu tobolky s malým množstvím jídla.
- Dávka pro děti a dospívající se vypočítává podle tělesné hmotnosti a užívá se jednou denně, jak je uvedeno v následující tabulce:

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka přípravku SUSTIVA (mg)	Počet tobolek nebo tablet a síla dávky k podání
3,5 až < 5	100	jedna 100 mg tobolka
5 až < 7,5	150	jedna 100 mg tobolka + jedna 50 mg tobolka
7,5 až < 15	200	jedna 200 mg tobolka
15 až < 20	250	jedna 200 mg tobolka + jedna 50 mg tobolka
20 až < 25	300	tři 100 mg tobolky
25 až < 32,5	350	tři 100 mg tobolky + jedna 50 mg tobolka
32,5 až < 40	400	dvě 200 mg tobolky
≥ 40	600	jedna 600 mg tobolka NEBO tři 200 mg tobolky

U dětí, které nejsou schopny spolknout tobolky, může lékař doporučit otevření tvrdé tobolky a smísení obsahu tobolky s malým množstvím (1–2 čajové lžičky) jídla (např. jogurt). Tobolky je nutné otvírat opatrně, aby nedošlo k rozsypaní obsahu nebo jeho rozprášení do vzduchu. Držte tobolku širším koncem (víčkem tobolky) nahoru a víčko vytáhněte směrem od těla tobolky. Pro smísení použijte malou nádobu. Směs podejte dítěti co nejdříve, maximálně za 30 minut po smísení. Dbejte, aby dítě snědlo celý objem směsi jídla a obsahu tobolky. Do prázdné nádoby, ve které byla směs připravena, přidejte malé množství (přibližně 2 čajové lžičky) jídla, promíchejte, ujistěte se, že v nádobě nejsou žádné zbytky léku a opět podejte dítěti celé množství této směsi. Dítě nesmí dostat žádné další jídlo po dobu následujících 2 hodin. Lékař může rovněž doporučit tuto metodu podání přípravku SUSTIVA u dospělých, kteří nejsou schopni polknout tobolky.

Návod na podání léčiva metodou vysypání tobolky:

1	Nepodávejte denní dávku přípravku SUSTIVA dříve než 1 hodinu po nakojení nebo nakrmení dítěte.	
2	Před vysypáním a po vysypání tobolky si umyjte a osušte ruce.	
3	Zvolte měkké jídlo, které má dítě rádo. Mezi příklady měkkých patří jablečná přesnídávka, dužina z hroznů, jogurt nebo kojenecká strava. Ve studii chuťových preferencí u dospělých byla nejlépe hodnocena směs přípravku SUSTIVA s dužinou z hroznů.	
4	Dejte 1–2 čajové lžičky jídla do malé nádoby (viz obrázek a).	
5	Tobolky SUSTIVA je nutné otvírat opatrně nad nádobkou s jídlem, jak je to popsáno v bodech 6–7, aby nedošlo k rozsypaní obsahu.	
6	S rukama nad nádobkou s jídlem přidrže tobolku víčkem nahoru (viz obrázek b).	
7	Opatrně vytáhněte víčko směrem od těla tobolky (viz obrázek c).	

8	Vysypte obsah tobolky na jídlo (viz obrázek d).	
9	Pokud denní dávka sestává z více tobolek, zopakujte body 5–8 pro každou tobolku. Nepřidávejte více jídla.	
10	Smíchejte obsah tobolky s jídlem (viz obrázek e).	
Činnosti popsané v bodech 11–14 musíte provést do 30 minut od přípravy směsi:		
11	Směs jídla a obsahu tobolky podejte dítěti. Dbejte na to, aby dítě snědlo celý objem směsi (viz obrázek f).	
12	Do prázdné nádoby, ve které byla směs připravena, přidejte malé množství jídla (přibližně 2 čajové lžičky) (viz obrázek a).	
13	Směs promíchejte tak, aby v nádobce nezůstaly žádné zbytky léku (viz obrázek e).	
14	Opět podejte dítěti celé množství této směsi. (viz obrázek f).	
15	Nedávejte dítěti žádné další jídlo po dobu následujících 2 hodin.	

Jestliže jste užil(a) více přípravku SUSTIVA, než jste měl(a)

Při předávkování přípravkem SUSTIVAs se obraťte na ošetřujícího lékaře nebo nejbližší pohotovost o radu. Ponechte si obal léku, abyste mohl/a snadno popsat, co jste užil/a.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek SUSTIVA

Snažte se nevynechat dávku. Pokud si přesto zapomenete vzít pravidelnou dávku, vezměte si další dávku co nejdříve, ale nezdvoujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud potřebujete poradit ohledně nejvhodnější doby pro užití přípravku, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek SUSTIVA

Jakmile Vám začne docházet zásoba přípravku, opatřete si další od svého lékaře nebo lékárníka. To je velmi důležité, protože v případě i krátkodobého přerušení léčby se množství viru může začít zvyšovat. Pak je léčba infekce obtížnější.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Při léčení infekce HIV není vždy možné říci, zda jsou některé z nežádoucích účinků způsobeny přípravkem SUSTIVA nebo jinými léky, které současně užíváte, nebo samotným onemocněním HIV.

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Nejvýznamnějšími nežádoucími účinky hlášenými při užívání přípravku SUSTIVA spolu s dalšími léky proti infekci HIV jsou kožní vyrážka a neurologické příznaky.

Pokud u sebe zjistíte vyrážku, je třeba vyhledat lékaře, protože v některých případech se může jednat o závažný stav; většinou však vyrážka zmizí sama, aniž by bylo nutno měnit způsob léčby přípravkem SUSTIVA. Vyrážka se častěji vyskytuje u dětí než u dospělých léčených přípravkem SUSTIVA.

Neurologické příznaky se obvykle vyskytují při zahájení léčby, ale během několika prvních týdnů obvykle ustupují. V jedné studii se neurologické příznaky často objevovaly během prvních 1 – 3 hodin po užití dávky. Jestliže tyto účinky u sebe zpozorujete, může Vám lékař doporučit užívat přípravek SUSTIVA před spaním a nalačno. U některých pacientů mohou být tyto nežádoucí účinky závažnější a mohou ovlivňovat náladu nebo schopnost jasně uvažovat. Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Tyto obtíže se vyskytují častěji u osob s duševní nemocí v anamnéze. Pokud během užívání přípravku SUSTIVA u sebe zjistíte uvedené příznaky nebo jakékoli nežádoucí účinky, vždy o tom neprodleně uvědomte svého lékaře.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři:

Velmi časté (postihují více než 1 pacienta z 10)

- kožní vyrážka

Časté (postihují 1 až 10 pacientů ze 100)

- abnormální sny, potíže se soustředěním, závrať, bolest hlavy, potíže se spánkem, ospalost, problémy s koordinací pohybů nebo rovnováhou
- bolest žaludku, průjem, pocit nevolnosti (nauzea), zvracení
- svědění
- únava
- pocit obav, pocit deprese

Testy mohou ukázat:

- zvýšení jaterních enzymů v krvi
- zvýšení triglyceridů (mastných kyselin) v krvi

Méně časté (postihují 1 až 10 pacientů z 1 000)

- nervozita, zapomnětlivost, zmatenost, záchvaty křečí, abnormální myšlenky
- rozostřené vidění
- pocit otáčení nebo naklánění (závrať)
- bolest v břiše (žaludku) způsobená zánětem slinivky břišní
- alergická reakce (přecitlivělost), která může způsobit těžké kožní reakce (erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom)
- žlutá kůže nebo bělmo očí, svědění nebo bolest břicha (žaludku) způsobené zánětem jater
- zvětšení prsů u mužů
- zlobné chování, ovlivnění nálady, vidiny nebo slyšení neexistujících podnětů (halucinace), mánie (duševní stav vyznačující se obdobími nadměrné aktivity, povznesené nálady nebo podrážděnosti), stihomam, sebevražedné myšlenky, katatonie (stav, kdy pacient na nějakou dobu znehybní a zmlkne)
- pískání, zvonění nebo jiné trvalé zvuky v uších
- třes (chvění)
- zrudnutí

Testy mohou ukázat:

- zvýšení cholesterolu v krvi

Vzácné (postihují 1 až 10 pacientů z 10 000)

- svědivá vyrážka způsobená reakcí na sluneční světlo

- při užívání efavirenzu se objevilo selhání jater, v některých případech vedoucí k úmrtí nebo transplantaci jater. Většina případů se objevila u pacientů, kteří již onemocněním jater trpěli, ale existuje několik hlášení o selhání jater i u pacientů, kteří předtím onemocněním jater neměli
- nevysvětlitelné pocity tísně, které nejsou doprovázeny halucinacemi, nicméně může být těžké myslet jasně nebo vnímavě
- sebevražda

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek SUSTIVA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek SUSTIVA obsahuje

- Léčivou látkou je efavirenzum. Jedna tvrdá tobolka obsahuje efavirenzum 200 mg.
- Pomocnými látkami jsou: natrium-lauryl-sulfát, monohydrát laktózy, magnesium-stearát a sodná sůl karboxymethylškrobu.
- Obal tobolky obsahuje: želatínu, natrium-lauryl-sulfát, žlutý oxid železitý (E172) a srážený oxid křemičitý.
- Tobolky jsou potišťeny inkousty, obsahujícími kyselinu karmínovou (E120), indigokarmín (E132) a oxid titaničitý (E171).

Jak přípravek SUSTIVA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek SUSTIVA 200 mg tobolky se dodávají v lahvičkách s 90 tobolkami a v baleních obsahujících 42 x 1 tobolku v hliníkových/PVC perforovaných jednodávkových blistrech. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15

D15 T867

Irsko

Výrobce

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Itálie

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Velká Británie

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

SUSTIVA 600 mg potahované tablety efavirenzum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek SUSTIVA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek SUSTIVA užívat
3. Jak se přípravek SUSTIVA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek SUSTIVA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek SUSTIVA a k čemu se používá

Přípravek SUSTIVA, který obsahuje léčivou látku efavirenz, patří do skupiny protiretrovirových léčivých přípravků, které se nazývají nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI). Jedná se o přípravek proti retrovirům, který působí proti infekci virem lidské imunodeficiency (HIV-1) snižováním množství těchto virů v krvi. Používá se u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 3 měsíce a starších s tělesnou hmotností alespoň 3,5 kg.

Lékař Vám předepsal přípravek SUSTIVA, protože jste infikován(a) virem HIV.

Přípravek SUSTIVA užívaný v kombinaci s jinými antiretrovirovými přípravky snižuje množství tohoto viru v krvi. To posílí Vaš imunitní systém a sníží riziko rozvoje nemocí souvisejících s infekcí HIV.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek SUSTIVA užívat

Neužívejte přípravek SUSTIVA:

- **jestliže jste alergický(á)** na efavirenz nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.
- **jestliže trpíte závažným onemocněním jater**
- **jestliže trpíte onemocněním srdce, jako jsou změny rytmu nebo rychlosti srdečního tepu, pomalý srdeční tep nebo závažné srdeční onemocnění.**
- jestliže některý člen Vaší rodiny (rodiče, prarodiče, sourozenci) náhle zemřel kvůli srdečním problémům nebo se narodil se srdečními problémy.
- pokud Vám Váš lékař řekl, že máte vysoké nebo nízké hladiny elektrolytů např. draslíku nebo hořčíku v krvi.

- **jestliže v současné době užíváte kterýkoli z následujících léčivých přípravků (viz také „Další léčivé přípravky a přípravek Sustiva“:**
 - **astemizol nebo terfenadin** (používané k léčbě příznaků alergie)
 - **bepidil** (používaný k léčbě onemocnění srdce)
 - **cisaprid** (používaný k léčbě pálení žáhy)
 - **námelové alkaloidy** (například ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin a methylergometrin) (používané k léčbě migrény a bodavých bolestí hlavy)
 - **midazolam nebo triazolam** (používané k usnadnění usínání)
 - **pimozid, imipramin, amitriptylin nebo klomipramin** (používaný k léčbě určitých duševních poruch)
 - **elbasvir nebo grazoprevir** [používaný k léčbě hepatitidy (zánětu jater) typu C]
 - **třezalku tečkovanou** (*Hypericum perforatum*) (rostlinný prostředek používaný k léčbě depresí a úzkosti)
 - **flekainid, metoprolol** (používá se k léčbě nepravidelného srdečního rytmu)
 - **určitá antibiotika** (makrolidy, fluorochinolony, imidazol)
 - **triazolová antimykotika (používaná k léčbě plísňových onemocnění) určitá antimalarika**
 - **methadon** (užívaný k léčbě závislosti na opiátech)

Pokud užíváte kterýkoli z těchto léků, ihned o tom uvědomte ošetřujícího lékaře. Užívání těchto léků s přípravkem SUSTIVA by mohlo vést k závažným a/nebo život ohrožujícím nežádoucím účinkům nebo by mohlo zabránit řádnému účinku přípravku SUSTIVA.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku SUSTIVA se poraďte se svým lékařem.

- **Přípravek SUSTIVA musí být užíván spolu s dalšími přípravky působícími proti viru HIV.** Pokud se přípravek SUSTIVA začne užívat proto, že Vaše nynější léčba nezabránila množení viru, je nutno začít současně užívat další přípravek, který jste předtím neužíval/a.
- Tento přípravek infekci HIV nevyлéčí, přičemž se u Vás mohou dále rozvíjet infekce nebo jiné nemoci související s onemocněním HIV.
- Po dobu užívání přípravku SUSTIVA musíte zůstat pod dohledem ošetřujícího lékaře.
- **Sdělte ošetřujícímu lékaři:**
 - **pokud jste v minulosti prodělal/a duševní chorobu**, včetně deprese nebo jste užíval/a drogy nebo nadužíval/a alkohol. Okamžitě uvědomte ošetřujícího lékaře, pokud budete pociťovat depresi, budete mít sebevražedné nebo podivné myšlenky (viz bod 4, *Možné nežádoucí účinky*).
 - **pokud jste v minulosti prodělal/a záchvaty křečí** nebo jestliže jste léčen/a antiepileptiky, jako je karbamazepin, fenobarbital a fenytoin. Pokud užíváte kterýkoli z těchto léčivých přípravků, lékař může potřebovat zkontrolovat hladinu antiepileptika v krvi, aby se ujistil, že není užíváním přípravku SUSTIVA ovlivněna. Ošetřující lékař Vám může předepsat jiné antiepileptikum.
 - **pokud jste prodělal/a onemocnění jater, včetně aktivní chronické hepatitidy.** Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C léčení kombinací antiretrovirových přípravků jsou vystaveni zvýšenému riziku závažných a potenciálně život ohrožujících problémů s játry. Váš lékař může provádět krevní testy pro kontrolu funkce jater nebo Vás může převést na jiný lék. **Pokud máte závažné onemocnění jater, přípravek SUSTIVA neužívejte** (viz bod 2, *Neužívejte přípravek SUSTIVA*).

- **jestliže trpíte onemocněním srdce, jako je prodloužení QTc intervalu (změna EKG záznamu).**
- **Jakmile začnete přípravek SUSTIVA užívat, sledujte, zda se u Vás neobjeví:**
 - **příznaky závratí, potíže se spánkem, ospalost, potíže se soustředěním nebo abnormální sny.** Tyto nežádoucí účinky se mohou objevit první 1 nebo 2 dny léčby a obvykle vymizí po prvních 2 až 4 týdnech.
 - **jakékoli projevy kožní vyrážky.** Pokud zpozorujete jakékoli projevy těžké kožní vyrážky s tvorbou puchýřů nebo horečkou, přestaňte přípravek SUSTIVA užívat a ihned informujte ošetřujícího lékaře. Pokud jste měl/a vyrážku při užívání jiného nukleosidového inhibitoru reverzní transkriptázy (NNRTI), může být u Vás při užívání přípravku SUSTIVA vyšší riziko vzniku vyrážky.
 - **jakékoli projevy zánětu nebo infekce.** U některých pacientů s HIV infekcí (AIDS) v pokročilém stádiu, kteří dříve prodělali oportunní infekci (infekce, které se organismus za normálních okolností dokáže bránit), se mohou brzy po zahájení anti-HIV léčby vyskytnout známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi organismu umožňující zvládat infekce, které možná byly v těle přítomné bez viditelných příznaků. Pokud zaznamenáte jakékoli projevy infekce, ihned to, prosím, sdělte svému lékaři. Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky, jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.
 - **problémy s kostmi.** U některých pacientů se může při užívání kombinované antiretrovirové terapie vyvinout kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní tkáně způsobené nedostatečným zásobením kosti krví). Délka kombinované antiretrovirové terapie, používání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Známkami osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolesti kloubů (zvláště kyčlí, kolén a ramen) a pohybové potíže. Pokud zpozorujete jakýkoliv z těchto příznaků, informujte o tom prosím svého lékaře.

Děti a dospívající

Přípravek SUSTIVA se nedoporučuje u dětí mladších než 3 měsíce s tělesnou hmotností méně než 3,5 kg, protože nebyl u těchto pacientů odpovídajícím způsobem hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek SUSTIVA

S určitými léčivými přípravky nesmíte přípravek SUSTIVA užívat. Tyto léčivé přípravky jsou uvedeny v části Neužívejte přípravek SUSTIVA, na začátku bodu 2. Zahrnují určité běžné léčivé přípravky a bylinný přípravek (trezalka tečkovaná), které mohou způsobit závažné interakce.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek SUSTIVA se může ovlivňovat s jinými léky, včetně rostlinných přípravků, jako jsou výtažky z *Ginkgo biloba*. V důsledku toho mohou být ovlivněna množství přípravku SUSTIVA nebo jiných léků ve Vaší krvi. To může bránit řádnému fungování těchto léků nebo může zhoršit kterýkoli z nežádoucích účinků. V některých případech bude ošetřující lékař muset dávku upravit nebo hladiny léku v krvi zkontrolovat. **Je důležité, abyste ošetřujícího lékaře nebo lékárníka informoval/a, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků:**

- **Jiné léky užívané k léčbě infekce HIV:**
 - inhibitory proteázy: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavirem potencovaný atazanavir, sachinavir nebo fosamprenavir/sachinavir. Ošetřující lékař může zvážit podávání jiného léku nebo změnu dávky inhibitoru proteázy.
 - maravirok.
 - kombinovaný přípravek, který obsahuje efavirenz, emtricitabin a tenofovir, který je v současnosti znám jako Atripla. Přípravek SUSTIVA se s přípravkem Atripla nesmí užívat, pokud Vám to nedoporučil Váš lékař, protože obsahuje efavirenz, což je léčivá látka přípravku SUSTIVA.
- **Léky používané k léčbě infekce virem hepatitidy C:** boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glekaprevir/pibrentasvir.
- **Léky užívané k léčbě bakteriálních infekcí,** včetně tuberkulózy, a kombinaci léčiv užívaných při infekce *Mycobacterium avium* související s AIDS: klarithromycin, rifabutin, rifampicin. Ošetřující lékař může zvážit změnu dávky nebo podávání jiného antibiotika. Kromě toho Vám lékař může předepsat vyšší dávku přípravku SUSTIVA.
- **Léky užívané k léčbě plísňových infekcí (antimykotika):**
 - vorikonazol. Přípravek SUSTIVA může snižovat množství vorikonazolu v krvi a vorikonazol může zvyšovat množství přípravku SUSTIVA v krvi. Pokud tyto dva léčivé přípravky užíváte společně, musí být dávka vorikonazolu zvýšena a dávka efavirenzu musí být snížena. Musíte se napřed poradit s ošetřujícím lékařem.
 - itraconazol. Přípravek SUSTIVA může snižovat množství itraconazolu v krvi.
 - posakonazol. Přípravek SUSTIVA může snižovat množství posakonazolu v krvi.
- **Léky používané k léčbě parazitárních infekcí:**
 - prazikvantel: Přípravek SUSTIVA může snižovat množství prazikvantelu v krvi. Pokud tyto dva léčivé přípravky užíváte společně, může Vám lékař doporučit zvýšení dávky prazikvantelu, pokud je to nutné.
- **Léky používané k léčbě malárie:**
 - artemether/lumefantrin: přípravek SUSTIVA může snižovat množství artemetheru/lumefantrinu ve Vaší krvi.
 - atovachon/proguanil: přípravek SUSTIVA může snižovat množství atovachonu/proguanilu v krvi.
- **Léky používané k léčbě křečí (antiepileptika):** karbamazepin, fenytoin, fenobarbital. Přípravek SUSTIVA může snížit nebo zvýšit množství antiepileptika v krvi. Karbamazepin může snížit účinnost přípravku SUSTIVA. Váš lékař může zvážit podávání jiného antiepileptika.
- **Léky užívané ke snížení krevních tuků (rovněž nazývané statiny):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Přípravek SUSTIVA může snížit množství statinů v krvi. Ošetřující lékař zkontroluje hladiny cholesterolu a v případě potřeby zváží změnu dávky statinu.
- **Methadon** (lék užívaný k léčbě závislosti na opiátech): ošetřující lékař Vám může doporučit alternativní léčbu.
- **Metamizol,** lék k léčbě bolesti a horečky
- **Sertralin** (lék k léčbě depresí): ošetřující lékař možná bude muset dávku sertralínu změnit.
- **Bupropion** (lék k léčbě depresí nebo usnadňující přestat s kouřením): Váš lékař možná bude muset dávku bupropionu změnit.

- **Diltiazem nebo podobné léky (nazývané blokátory vápníkového kanálu, což jsou léčiva obvykle používaná k léčbě vysokého krevního tlaku nebo problémů se srdcem):** když začnete přípravek SUSTIVA užívat, lékař možná bude muset Vaši dávku blokátoru vápníkového kanálu upravit.
- **Imunosupresiva, jako je cyklosporin, sirolimus nebo takrolimus** (léky používané k zabránění odmítnutí transplantovaného orgánu): když začnete přípravek SUSTIVA užívat nebo jej vysadíte, bude ošetřující lékař pečlivě sledovat hladiny imunosupresiva v plazmě a možná bude muset jeho dávku upravit.
- **Hormonální antikoncepce, jako jsou pilulky proti početí, injekční antikoncepce (např. Depo-Provera) nebo antikoncepční implantáty (např. Implanon):** musíte užívat také spolehlivé bariérové metody antikoncepce (viz Těhotenství, kojení a plodnost). Přípravek SUSTIVA může způsobit snížení účinku hormonální antikoncepce. Vyskytly se případy, kdy ženy užívající přípravek SUSTIVA otěhotněly, přestože používaly antikoncepční implantát, ačkoli nebylo prokázáno, že selhání antikoncepce způsobila léčba přípravkem SUSTIVA.
- **Warfarin nebo acenokumarol** (léky používané ke snížení srážlivosti krve): ošetřující lékař možná bude muset dávku warfarinu nebo acenokumarolu upravit.
- **Výtažky z *Ginkgo biloba*** (rostlinný přípravek)
- **Léky, které ovlivňují srdeční rytmus:**
 - **Léky používané k léčbě problémů se srdečním rytmem:** jako je flekainid nebo metoprolol.
 - **Léky používané k léčbě deprese,** jako jsou imipramin, amitriptylin nebo klomipramin.
 - **Antibiotika,** včetně následujících typů: makrolidy, fluorochinolony nebo imidazol.

Přípravek SUSTIVA s jídlem a pitím

Užívání přípravku SUSTIVA nalačno může snížit výskyt nežádoucích účinků. Během léčby přípravkem SUSTIVA se nesmí konzumovat grapefruitová šťáva.

Těhotenství, kojení a plodnost

Ženy nesmějí během léčby přípravkem SUSTIVA a 12 týdnů poté otěhotnět. Před zahájením léčby přípravkem SUSTIVA může lékař po Vás chtít těhotenský test, aby se ujistil, že nejste těhotná.

Pokud byste během léčby přípravkem SUSTIVA mohla otěhotnět, musíte používat spolehlivou bariérovou metodu antikoncepce (například kondom) spolu s dalšími antikoncepčními metodami včetně perorální (pilulka) nebo jiné hormonální antikoncepce (například implantát, injekce). efavirenz může v krvi přetrvávat nějaký čas po ukončení léčby. Proto musíte výše uvedenou antikoncepci používat dále po dobu 12 týdnů po vysazení přípravku SUSTIVA.

Okamžitě sdělte svému lékaři, pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět. Jste-li těhotná, můžete přípravek SUSTIVA užívat pouze v případě, že spolu s lékařem dospějete k závěru, že přípravek Sustiva je pro Vás naprosto nutný. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

U nenarozených zvířat a u dětí žen léčených efavirenzem nebo kombinovaným lékem obsahujícím efavirenz, emtricitabin a tenofovir v těhotenství byly pozorovány závažné vrozené vady. Pokud jste přípravek SUSTIVA nebo kombinovanou tabletu obsahující efavirenz, emtricitabin a tenofovir užívala během těhotenství, může lékař požadovat pravidelné krevní testy a další diagnostické testy ke sledování vývoje dítěte.

Pokud užíváte přípravek SUSTIVA, **nesmíte kojit.**

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **porad'te se co nejdříve** se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek SUSTIVA obsahuje efavirenz a může způsobovat závrat', zhoršenou schopnost soustředění a ospalost. Pokud u sebe tyto příznaky zpozorujete, neřid'te ani nepoužívejte žádné nástroje nebo stroje.

Přípravek SUSTIVA obsahuje

Tento léčivý přípravek obsahuje 250 mg laktózy v jedné 600mg denní dávce.

Jestliže Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, vyhledejte svého lékaře dříve, než začnete tento lék užívat.

3. Jak se přípravek SUSTIVA užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem. Pokyny ohledně správného dávkování Vám dá lékař.

- Dávka pro dospělé je 600 mg jednou denně.
- Dávka přípravku SUSTIVA se možná bude muset zvýšit nebo snížit, pokud současně užíváte některé další léčivé přípravky (viz Další léčivé přípravky a přípravek Sustiva).
- Přípravek SUSTIVA je určen k podání ústy. Doporučuje se užívat přípravek SUSTIVA nalačno, nejlépe před spaním. To může mít za následek, že některé nežádoucí účinky (například závrat' nebo ospalost) budou méně obtěžující. Stav nalačno je obvykle definován jako 1 hodina před nebo 2 hodiny po jídle.
- Doporučuje se tablety polykat celé a zapíjet je vodou.
- Přípravek SUSTIVA se musí užívat každý den.
- K léčbě infekce HIV nelze přípravek SUSTIVA užívat samotný. Přípravek SUSTIVA se musí užívat vždy spolu s dalšími přípravky určenými k léčbě HIV infekce.

Použití u dětí a dospívajících

- Potahované tablety SUSTIVA nejsou vhodné pro děti s tělesnou hmotností nižší než 40 kg.
- Dávka u dětí s tělesnou hmotností 40 kg a více je 600 mg jednou denně.

Jestliže jste užil(a) více přípravku SUSTIVA, než jste měl(a)

Při předávkování přípravkem SUSTIVA se obraťte na ošetřujícího lékaře nebo nejbližší pohotovost o radu. Ponechte si obal léku, abyste mohl/a snadno popsat, co jste užil/a.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek SUSTIVA

Snažte se nevynechat dávku. Pokud si přesto zapomenete vzít pravidelnou dávku, vezměte si další dávku co nejdříve, ale nezdvoujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud potřebujete poradit ohledně nevhodnější doby pro užití přípravku, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek SUSTIVA

Jakmile Vám začne docházet zásoba přípravku, opatřete si další od svého lékaře nebo lékárníka. To je velmi důležité, protože v případě i krátkodobého přerušení léčby se množství viru může začít zvyšovat. Pak je léčba infekce obtížnější.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Při léčení infekce HIV není vždy možné říci, zda jsou některé z nežádoucích účinků způsobeny přípravkem SUSTIVA nebo jinými léky, které současně užíváte, nebo samotným onemocněním HIV.

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Nejvýznamnějšími nežádoucími účinky hlášenými při užívání přípravku SUSTIVA spolu s dalšími léky proti infekci HIV jsou kožní vyrážka a neurologické příznaky.

Pokud u sebe zjistíte vyrážku, je třeba vyhledat lékaře, protože v některých případech se může jednat o závažný stav; většinou však vyrážka zmizí sama, aniž by bylo nutno měnit způsob léčby přípravkem SUSTIVA. Vyrážka se častěji vyskytuje u dětí než u dospělých léčených přípravkem SUSTIVA.

Neurologické příznaky se obvykle vyskytují při zahájení léčby, ale během několika prvních týdnů obvykle ustupují. V jedné studii se neurologické příznaky často objevovaly během prvních 1 – 3 hodin po užití dávky. Jestliže tyto účinky u sebe zpozorujete, může Vám lékař doporučit užívat přípravek SUSTIVA před spaním a nalačno. U některých pacientů mohou být tyto nežádoucí účinky závažnější a mohou ovlivňovat náladu nebo schopnost jasně uvažovat. Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Tyto obtíže se vyskytují častěji u osob s duševní nemocí v anamnéze. Pokud během užívání přípravku SUSTIVA u sebe zjistíte uvedené příznaky nebo jakékoli nežádoucí účinky, vždy o tom neprodleně uvědomte svého lékaře.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři:

Velmi časté (postihují více než 1 pacienta z 10)

- kožní vyrážka

Časté (postihují 1 až 10 pacientů ze 100)

- abnormální sny, potíže se soustředěním, závrať, bolest hlavy, potíže se spánkem, ospalost, problémy s koordinací pohybů nebo rovnováhou
- bolest žaludku, průjem, pocit nevolnosti (nauzea), zvracení
- svědění
- únava
- pocit obav, pocit deprese

Testy mohou ukázat:

- zvýšení jaterních enzymů v krvi
- zvýšení triglyceridů (mastných kyselin) v krvi

Méně časté (postihují 1 až 10 pacientů z 1 000)

- nervozita, zapomnětlivost, zmatenost, záchvaty křečí, abnormální myšlenky
- rozostřené vidění
- pocit otáčení nebo naklánění (závrať)
- bolest v břiše (žaludku) způsobená zánětem slinivky břišní
- alergická reakce (přecitlivělost), která může způsobit těžké kožní reakce (erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom)
- žlutá kůže nebo bělmo očí, svědění nebo bolest břicha (žaludku) způsobené zánětem jater
- zvětšení prsů u mužů
- zlobné chování, ovlivnění nálady, vidiny nebo slyšení neexistujících podnětů (halucinace), mánie (duševní stav vyznačující se obdobími nadměrné aktivity, povznesené nálady nebo podrážděnosti), stihomam, sebevražedné myšlenky, katatonie (stav, kdy pacient na nějakou dobu znehybní a zmlkne)

- pískání, zvonění nebo jiné trvalé zvuky v uších
- třes (chvění)
- zrudnutí

Testy mohou ukázat:

- zvýšení cholesterolu v krvi

Vzácné (postihují 1 až 10 pacientů z 10 000)

- svědivá vyrážka způsobená reakcí na sluneční světlo
- při užívání efavirenzu se objevilo selhání jater, v některých případech vedoucí k úmrtí nebo transplantaci jater. Většina případů se objevila u pacientů, kteří již onemocněním jater trpěli, ale existuje několik hlášení o selhání jater i u pacientů, kteří předtím onemocněním jater neměli
- nevysvětlitelné pocity tísně, které nejsou doprovázeny halucinacemi, nicméně může být těžké myslet jasně nebo vnímat
- sebevražda

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek SUSTIVA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek SUSTIVA obsahuje

- Léčivou látkou je efavirenzum. Jedna potahovaná tableta obsahuje efavirenzum 600 mg.
- Pomocnými látkami jádra tablety jsou: sodná sůl kroskarmelózy, mikrokrystalická celulóza, natrium-lauryl-sulfát, hyprolóza, monohydrát laktózy a magnesium-stearát.
- Potah tablety obsahuje: hypromelózu (E464), oxid titaničitý (E171), makrogol 400, žlutý oxid železitý (E172) a karnaubský vosk.
- Tablety jsou potišťeny inkousty, obsahujícími hypromelosu (E464), propylenglykol, kyselinu karmínovou (E120), indigokarmín (E132) a oxid titaničitý (E171).

Jak přípravek SUSTIVA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek SUSTIVA 600 mg potahované tablety se dodávají v lahvičkách po 30 tabletách.

Přípravek SUSTIVA 600 mg potahovaných tablet se též dodává v baleních obsahujících 30 x 1 tablet nebo multibalení o obsahu 90 (3 balení o obsahu 30 x 1) tablet v hliníkových/PVC perforovaných jednodávkových blistrech. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Velká Británie

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

Přípavek již není registrován