

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sustiva 50 mg καψάκια, σκληρά  
Sustiva 100 mg καψάκια, σκληρά  
Sustiva 200 mg καψάκια, σκληρά

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Sustiva 50 mg καψάκια, σκληρά

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg εφραβιρένζης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε καψάκιο σκληρό περιέχει 28,5 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Sustiva 100 mg καψάκια, σκληρά

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg εφραβιρένζης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε καψάκιο σκληρό περιέχει 57,0 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Sustiva 200 mg καψάκια, σκληρά

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg εφραβιρένζης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε καψάκιο σκληρό περιέχει 114 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό.

Sustiva 50 mg καψάκια, σκληρά

Σκούρο κίτρινο και λευκό τυπωμένα με τη λέξη “Sustiva” πάνω στο σκούρο κίτρινο κάλυμμα και “50 mg” στη λευκή πλευρά.

Sustiva 100 mg καψάκια, σκληρά

Λευκό τυπωμένο με τη λέξη “Sustiva” στη μία πλευρά και “100 mg” επάνω στο κάλυμμα.

Sustiva 200 mg καψάκια, σκληρά

Σκούρο κίτρινο τυπωμένο με τη λέξη “Sustiva” στη μία πλευρά και “200 mg” επάνω στο κάλυμμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Sustiva ενδείκνυται ως αντι-ικική θεραπεία συνδυασμού σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 3 μηνών και μεγαλύτερα και που ζυγίζουν τουλάχιστον 3,5 kg με λοίμωξη από τον ιό-1 της ανοσοανεπάρκειας στον άνθρωπο (HIV-1) λοίμωξη.

Το Sustiva δεν έχει μελετηθεί ικανοποιητικά σε ασθενείς με προχωρημένη HIV νόσο, δηλαδή σε ασθενείς με αριθμό κυττάρων CD4 < 50 κύτταρα/mm<sup>3</sup>, ή κατόπιν αποτυχίας θεραπευτικών σχημάτων που περιλαμβάνουν αναστολέα πρωτεάσης (PI). Αν και δεν έχει τεκμηριωθεί διασταυρούμενη ανοχή της εφραβιρένζης με PIs, προς το παρόν δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία αποτελεσματικότητας από την

επακόλουθη χρήση βασικής θεραπείας συνδυασμού με PI μετά την αποτυχία της θεραπευτικής αγωγής με Sustiva.

Για την περίληψη των κλινικών και φαρμακοδυναμικών πληροφοριών βλέπε παράγραφο 5.1.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό έμπειρο στο χειρισμό της HIV λοίμωξης.

### Δοσολογία

Η εφαιβιρένζη πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Για να βελτιωθεί η ανοχή στις ανεπιθύμητες αντιδράσεις από το νευρικό σύστημα, συνιστάται η χορήγηση πριν από την κατάκλιση (βλέπε παράγραφο 4.8).

### *Ενήλικες*

Η συνιστώμενη δόση εφαιβιρένζης σε συνδυασμό με ανάλογους νουκλεοσιδίων αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) με ή χωρίς ΑΠ (βλέπε παράγραφο 4.5) είναι 600 mg χορηγούμενο από το στόμα, μία φορά ημερησίως.

### *Αναπροσαρμογή της δόσης*

Εάν η εφαιβιρένζη συγχωρηγείται με βορικοναζόλη, η δόση συντήρησης του βορικοναζόλη πρέπει να αυξηθεί στα 400 mg κάθε 12 ώρες και η δόση της εφαιβιρένζης πρέπει να μειωθεί κατά 50 %, π.χ. στα 300 mg μία φορά ημερησίως. Όταν σταματήσει η θεραπεία με βορικοναζόλη, πρέπει να επαναφέρεται η αρχική δόση της εφαιβιρένζης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Εάν η εφαιβιρένζη συγχωρηγείται με ριφαμπικίνη σε ασθενείς βάρους 50 kg ή περισσότερα, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης της εφαιβιρένζης έως 800 mg/ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.5).

### *Παιδιά και έφηβοι (3 μηνών έως 17 ετών)*

Η συνιστώμενη δόση της εφαιβιρένζης σε συνδυασμό με ΑΠ και/ή NRTIs σε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 3 μηνών και 17 ετών περιγράφεται στον Πίνακα 1. Τα σκληρά άθικτα καψάκια εφαιβιρένζης πρέπει να χορηγούνται σε παιδιά μόνο εάν είναι σίγουρο ότι μπορούν να καταπιούν τα σκληρά καψάκια.

### **Πίνακας 1: Παιδιατρική δόση για χορήγηση μία φορά την ημέρα\***

<b>Βάρος σώματος</b> <b>kg</b>	<b>Εφαιβιρένζη</b> <b>Δόση (mg)</b>	<b>Αριθμός καψακίων ή</b> <b>δισκίων και</b> <b>περιεκτικότητα προς</b> <b>χορήγηση</b>
3,5 έως < 5	100	ένα καψάκιο 100 mg
5 έως < 7,5	150	ένα καψάκιο 100 mg + ένα καψάκιο 50 mg
7,5 έως < 15	200	ένα καψάκιο 200 mg
15 έως < 20	250	ένα καψάκιο 200 mg + ένα καψάκιο 50 mg
20 έως < 25	300	τρία καψάκια 100 mg
25 έως < 32.5	350	τρία καψάκια 100 mg + ένα καψάκιο 50 mg
32,5 έως < 40	400	δύο καψάκια 200 mg

≥ 40	600	ένα δισκίο 600 mg Η τρία καψάκια 200 mg
------	-----	--

\* Για πληροφορίες σχετικά με τη βιοδιαθεσιμότητα του περιεχομένου του καψακίου όταν αναμιγνύεται με τροφές, ανατρέξτε στην παράγραφο 5.2.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ωστόσο, λιγότερο από 1 % της δόσης της εφαιβιρένζης απεκκρίνεται αναλλοίωτο με τα ούρα, οπότε η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην απομάκρυνση της εφαιβιρένζης πρέπει να είναι ελάχιστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Ασθενείς με ήπια ηπατική νόσο μπορούν να λαμβάνουν θεραπεία με την συνήθη για αυτούς συνιστώμενη δόση εφαιβιρένζης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για δόσο-εξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως για συμπτώματα του νευρικού συστήματος (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της εφαιβιρένζης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 μηνών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 3,5 kg, δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Συνίσταται η εφαιβιρένζη να λαμβάνεται με άδειο στομάχι. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της εφαιβιρένζης που τηρούνται μετά τη χορήγηση της εφαιβιρένζης με φαγητό μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση στη συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων (βλέπε παραγράφους 4.4. και 5.2).

#### *Ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν*

Διασπορά καψακίου: για ασθενείς 3 μηνών τουλάχιστον και που ζυγίζουν τουλάχιστον 3,5 kg, οι οποίοι δεν μπορούν να καταπιούν καψάκια, το περιεχόμενο ενός καψακίου μπορεί να χορηγηθεί με μικρή ποσότητα τροφής με χρήση της μεθόδου χορήγησης με διασπορά καψακίου (βλέπε ενότητα 6.6 για οδηγίες). Δεν πρέπει να καταναλώνεται πρόσθετη τροφή για διάστημα έως 2 ωρών από τη χορήγηση της εφαιβιρένζης.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh Κατηγορία Γ) (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ταυτόχρονη χορήγηση με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη, πιμοζίδη, μεπεριδίλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβάδους όλυρας (για παράδειγμα εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη), διότι η εφαιβιρένζη ανταγωνίζεται για το CYP3A4 και αυτό μπορεί να οδηγήσει στην αναστολή του μεταβολισμού και στην πιθανή πρόκληση σοβαρών και/ή επικίνδυνων για τη ζωή ανεπιθύμητων αντιδράσεων [για παράδειγμα, καρδιακές αρρυθμίες, παρατεταμένη καταστολή ή αναπνευστική καταστολή] (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χορήγηση με ελμπασβίρη (EBR) και γραζοπρεβίρη (GZR) λόγω της πιθανότητας σημαντικών μειώσεων στις συγκεντρώσεις της EBR και της GZR στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

Φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν υπερικό ή St John's wort (*Hypericum perforatum*) λόγω του κινδύνου μειωμένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα και μειωμένων κλινικών αποτελεσμάτων της εφραβιρένζης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με:

- οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου θανάτου ή συγγενούς παράτασης του διαστήματος QTc σε ηλεκτροκαρδιογραφήματα ή με οποιαδήποτε άλλη κλινική κατάσταση η οποία είναι γνωστό ότι παρατείνει το διάστημα QTc.
- ιστορικό συμπτωματικών καρδιακών αρρυθμιών ή με κλινικά σημαντική βραδυκαρδία ή με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια συνοδευόμενη από μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας.
- σοβαρές διαταραχές της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών π.χ. υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία.

Ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (προαρρυθμικά).

Αυτά τα φάρμακα περιλαμβάνουν:

- αντιαρρυθμικά κατηγοριών IA και III,
- νευροληπτικά, αντικαταθλιπτικούς παράγοντες,
- ορισμένα αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένων μερικών παραγόντων των ακόλουθων κατηγοριών: μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, ιμιδαζολικοί και τριάζολικοί αντιμυκητιασικοί παράγοντες,
- ορισμένα μη κατασταλτικά αντισταμινικά (τερφεναδίνη, αστεμιζόλη),
- σισαπρίδη,
- φλεκαϊνίδη,
- ορισμένα ανθελονοσιακά,
- μεθαδόνη.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η εφραβιρένζη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως μεμονωμένος παράγοντας στη θεραπεία HIV ή να προστίθεται ως μοναδικός παράγοντας σε μία αποτυχημένη θεραπευτική αγωγή. Γρήγορα εμφανίζεται ανθεκτικός ιός όταν η εφραβιρένζη χορηγείται ως μονοθεραπεία. Κατά την επιλογή νέου(ων) αντιρετροϊκού (ών) παράγοντα (ων) που θα χρησιμοποιηθεί (ούν) σε συνδυασμό με την εφραβιρένζη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο της ύψους διασταυρούμενης αντοχής (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η συγχορήγηση εφραβιρένζης με ένα δισκίο σταθερού συνδυασμού που περιέχει εφραβιρένζη, εμτρισιταβίνη, και τενοφοβίρη/δισοπροξίλη, δεν συνιστάται εκτός και αν απαιτείται για ρύθμιση της δόσης (για παράδειγμα με ριφαμπικίνη).

Η συγχορήγηση σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης με εφραβιρένζη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5). Η συγχορήγηση βελπατασβίρης/σοφοσμπουβίρης/βοξιλαπρεβίρης με εφραβιρένζη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης με εφραβιρένζη ενδέχεται να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της γκλεκαπρεβίρης και της πιμπρεντασβίρης, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική επίδραση. Η συγχορήγηση γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης με εφραβιρένζη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση εκχυλισμάτων *Ginkgo biloba* δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Όταν συνταγογραφούνται φαρμακευτικά προϊόντα για ταυτόχρονη χορήγηση με εφραβιρένζη, οι γιατροί θα πρέπει να αναφέρονται στην αντίστοιχη Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Εάν διακοπεί ένα αντιρετροϊκό φαρμακευτικό προϊόν σε μία συνδυασμένη θεραπεία, λόγω υποψίας για δυσανεξία, θα πρέπει να εξετάζεται σοβαρά η ταυτόχρονη διακοπή όλων των αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων. Η χορήγηση των αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να

ξαναρχίσει την ίδια στιγμή που θα εξαφανιστούν τα συμπτώματα δυσανεξίας. Δε συνιστάται διαλείπουσα μονοθεραπεία και διαδοχική επανέναρξη των αντιρετροϊκών παραγόντων λόγω του αυξημένου ενδεχομένου επιλογής ανθεκτικών ιών.

### Εξάνθημα

Έχει αναφερθεί ελαφρό-έως- μέτριο εξάνθημα σε κλινικές μελέτες με εφαβιρένζη, το οποίο όμως υποχωρεί με τη συνέχιση της θεραπευτικής αγωγής. Κατάλληλα αντιισταμινικά ή-και κορτικοστεροειδή μπορεί να βελτιώσουν την ανοχή και να επιταχύνουν την υποχώρηση του εξανθήματος. Σοβαρής μορφής εξάνθημα που συνοδεύεται με φυσαλίδες στο δέρμα, υγρή απολέπιση ή εξέλκωση έχει αναφερθεί σε λιγότερο από 1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε αγωγή με εφαβιρένζη. Η συχνότητα πολύμορφου ερυθήματος ή Συνδρόμου Stevens-Johnson ήταν περίπου 0,1%. Πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση της εφαβιρένζης σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρής μορφής εξάνθημα συνοδευόμενο με φυσαλίδες, απολέπιση, συμμετοχή του βλεννογόνου ή πυρετό. Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας με εφαβιρένζη, θα πρέπει να μελετηθεί και η διακοπή της θεραπείας με άλλους αντι-ρετροϊκούς παράγοντες προς αποφυγή της ανάπτυξης του ανθεκτικού (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η εμπειρία με εφαβιρένζη σε ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες της κατηγορίας των NNRTIs είναι περιορισμένη (βλέπε παράγραφο 4.8). Η εφαβιρένζη δεν συνιστάται σε ασθενείς που είχαν μία δερματική αντίδραση απειλητική για τη ζωή ( π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson) ενώ λάμβαναν άλλο NNRTI.

### Ψυχιατρικά συμπτώματα

Ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν εφαβιρένζη. Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτές τις σοβαρές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ειδικότερα, η σοβαρή κατάθλιψη ήταν πιο κοινή σε αυτούς με ιστορικό κατάθλιψης. Υπήρξαν επίσης κάποιες αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για σοβαρή κατάθλιψη, θάνατο από αυτοκτονία, παραλήρημα, συμπεριφορά τύπου ψύχωσης και κατατονία. Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται οδηγία έτσι ώστε, όταν εμφανίσουν συμπτώματα όπως σοβαρή κατάθλιψη, ψύχωση ή αυτοκτονικό ιδεασμό να επικοινωνούν με τον γιατρό τους αμέσως ώστε αυτός να εκτιμήσει την πιθανότητα να συνδέονται τα συμπτώματα αυτά με τη χρήση της εφαβιρένζης και αν συμβαίνει αυτό, να σταθμίζει εάν οι κίνδυνοι της συνεχιζόμενης θεραπείας υπερσχούν του οφέλους (βλέπε παράγραφο 4.8).

### Συμπτώματα νευρικού συστήματος

Συμπτώματα που περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται μόνο σε, ζαλάδα, αϋπνία, υπνηλία, μειωμένη ικανότητα για συγκέντρωση και μη φυσιολογικά όνειρα έχουν συχνά αναφερθεί ως ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ασθενείς που λάμβαναν εφαβιρένζη 600 mg ημερησίως σε κλινικές μελέτες (βλέπε παράγραφο 4.8). Στα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της πρώτης ή των πρώτων δύο ημερών της θεραπείας και γενικά εξαφανίζονται μετά τις πρώτες δύο έως τέσσερις εβδομάδες. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι αν αυτά τα κοινά συμπτώματα εμφανιστούν, μπορούν να βελτιωθούν με τη συνέχιση της θεραπείας και δεν προϋποθέτουν την κατά συνέπεια έναρξη κάποιου από τα λιγότερο συχνά εμφανιζόμενα ψυχιατρικά συμπτώματα.

### Σπασμοί

Σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν εφαβιρένζη παρατηρήθηκαν σπασμοί, γενικά επί της παρουσίας γνωστού ιατρικού ιστορικού επιληπτικών κρίσεων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται πρωταρχικά στο ήπαρ όπως η φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και η φαινοβαρβιτάλη, μπορεί να χρειάζονται περιοδικό έλεγχο των επιπέδων στο πλάσμα. Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης, οι συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα μειώθηκαν όταν αυτή συγχορηγήθηκε με εφαβιρένζη (βλέπε παράγραφο 4.5). Απαιτείται προσοχή για οποιοδήποτε ασθενή με ιστορικό επιληπτικών σπασμών.

## Ηπατικά περιστατικά

Μερικές από τις αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για ηπατική ανεπάρκεια παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που δεν είχαν προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή άλλους αναγνωρίσιμους παράγοντες κινδύνου ( βλέπε παράγραφο 4.8). Πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο ελέγχου των ηπατικών ενζύμων για ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία ή άλλους παράγοντες κινδύνου

## Παράταση του Διαστήματος QTc

Έχει παρατηρηθεί παράταση του διαστήματος QTc με τη χρήση εφραβιρένζης (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Να εξετάζονται εναλλακτικές της εφραβιρένζης για ταυτόχρονη χορήγηση με κάποιο φάρμακο με γνωστό κίνδυνο κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου ή όταν πρόκειται να χορηγηθεί σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου.

## Η επίδραση της τροφής

Η χορήγηση της εφραβιρένζης με τροφές μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην εφραβιρένζη (βλέπε παράγραφο 5.2) και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται η εφραβιρένζη να λαμβάνεται με άδειο στομάχι κατά προτίμηση κατά την κατάκλιση.

## Σύνδρομο Επανεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία που προκαλείται από *Pneumocystis jirovecii* (πρώην γνωστό ως *Pneumocystis carinii*) Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

## Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

## Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να

ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Ηπατική νόσος*

Η εφαιβιρένζη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ( βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.2) και δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτριου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία επειδή δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να εκτιμηθεί εάν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσολογίας. Λόγω του εκτεταμένου μεταβολισμού της εφαιβιρένζης με μεσολάβηση του κυτοχρώματος P450 και λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση της εφαιβιρένζης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες δόσο-εξαρτώμενες, κυρίως συμπτώματα από το νευρικό σύστημα. Πρέπει να πραγματοποιούνται εργαστηριακές εξετάσεις για την εκτίμηση της ηπατικής νόσου σε τακτικά διαστήματα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της εφαιβιρένζης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σημαντικές προϋπάρχουσες διαταραχές του ήπατος. Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές και πιθανές θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργής ηπατίτιδας εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Εάν παρατηρηθεί επιδείνωση της ηπατικής νόσου ή επίμονα υψηλές τρανσαμινάσες στον ορό πάνω από 5 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, το όφελος της συνέχισης της θεραπείας με εφαιβιρένζη πρέπει να αντισταθμίζεται κατά των πιθανών κινδύνων σημαντικής ηπατικής τοξικότητας. Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη διακοπή ή παύση από τη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα σχετιζόμενα με την ηπατική τοξικότητα, συνιστάται επίσης παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντιϊικής θεραπείας για την ηπατίτιδα Β ή C, θα πρέπει να γίνεται αναφορά στο αντίστοιχο φύλλο οδηγιών αυτών των φαρμακευτικών σκευασμάτων.

### *Νεφρική ανεπάρκεια*

Η φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, λιγότερο από το 1% μιας δόσης της εφαιβιρένζης αποβάλλεται αμετάβλητο στα ούρα και έτσι, η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην απέκκριση της εφαιβιρένζης πρέπει να είναι ελάχιστη (βλέπε παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και για αυτό το λόγο συνιστάται στενή παρακολούθηση σε αυτόν τον πληθυσμό.

### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Ανεπαρκής αριθμός μεγαλύτερης ηλικίας ασθενών έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες για να εξακριβωθεί εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η εφαιβιρένζη δεν έχει εκτιμηθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 μηνών ή σε παιδιά βάρους κάτω των 3,5 kg. Γι' αυτό, η εφαιβιρένζη δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 μηνών.

Έχει αναφερθεί εξάνθημα σε 59 από 182 παιδιά (32 %) που έλαβαν θεραπεία με εφαιβιρένζη και ήταν σοβαρό σε έξι ασθενείς. Μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο προφύλαξης με κατάλληλα αντιϊσταμινικά πριν από την έναρξη της θεραπείας με εφαιβιρένζη σε παιδιά.



## Λακτόζη

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας της Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η εφαιβιρένζη είναι ένας *in vivo* επαγωγέας του CYP3A4, CYP2B6 και UGT1A1. Ενώσεις που είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων μπορεί να έχουν μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, όταν συγχωρηθούν με εφαιβιρένζη. *In vitro* η εφαιβιρένζη είναι επίσης αναστολέας του CYP3A4. Θεωρητικά η εφαιβιρένζη μπορεί επομένως να αυξήσει αρχικά την έκθεση σε υποστρώματα του CYP3A4 και απαιτείται προσοχή για υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό εύρος (βλ. παράγραφο 4.3). Η εφαιβιρένζη μπορεί να είναι επαγωγέας του CYP2C19 και CYP2C9. Ωστόσο αναστολή έχει επίσης παρατηρηθεί *in vitro* και η καθαρή επίδραση της συγχωρήγησης με υποστρώματα αυτών των ενζύμων δεν είναι σαφής (βλέπε παράγραφο 5.2).

Η έκθεση στην εφαιβιρένζη μπορεί να αυξηθεί όταν δίνεται με φαρμακευτικά προϊόντα (για παράδειγμα ριτοναβίρη) ή τροφή (για παράδειγμα χυμός γκρέϊπ φρουτ), τα οποία αναστέλλουν τη δραστηριότητα του CYP3A4 ή CYP2B6. Ενώσεις ή φυτικής προέλευσης σκευάσματα (για παράδειγμα εκχυλίσματα *Ginkgo biloba* και υπερικό (St. John's wort)) που επάγουν αυτά τα ένζυμα μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένες συγκεντρώσεις της εφαιβιρένζης στο πλάσμα. Ταυτόχρονη χρήση υπερικού (St. John's wort) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Ταυτόχρονη χρήση εκχυλισμάτων *Ginkgo biloba* δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Φάρμακα που Παρατείνουν το Διάστημα QT*

Η εφαιβιρένζη αντενδείκνυται για ταυτόχρονη χρήση με φάρμακα (τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν παρατεταμένο διάστημα QTc και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) όπως: αντιαρρυθμικά κατηγοριών IA και III, νευροληπτικά και αντικαταθλιπτικοί παράγοντες, ορισμένα αντιβιοτικά συμπεριλαμβανομένων μερικών παραγόντων των ακόλουθων κατηγοριών: μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, ιμιδαζολικοί και τριαζολικοί αντιμυκητιασικοί παράγοντες, ορισμένα μη κατασταλτικά αντισταμινικά (τερφεναδίνη, αστεμιζόλη), σισαπρίδη, φλεκαϊνίδη, ορισμένα ανθελονοσιακά και μεθαδόνη (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνον σε ενήλικες.

#### Αντενδείξεις ταυτόχρονης χορήγησης

Η εφαιβιρένζη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη, πιμοζίδη, μπεπριδίλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας (για παράδειγμα εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη) διότι η αναστολή του μεταβολισμού τους μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά, απειλητικά για τη ζωή επεισόδια. (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### *Ελμπασβίρη/γραζοπρεβίρη*

Η ταυτόχρονη χορήγηση εφαιβιρένζης με ελμπασβίρη/γραζοπρεβίρη με αντενδείκνυται διότι ενδέχεται να οδηγήσει σε απώλεια ιολογικής ανταπόκρισης στην ελμπασβίρη/γραζοπρεβίρη. Αυτή η απώλεια οφείλεται σε σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων ελμπασβίρης και γραζοπρεβίρης στο πλάσμα που προκαλούνται από την επαγωγή του CYP3A4. (βλ. παράγραφο 4.3).

### Υπερικό ή St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

Η συγχορήγηση της εφαβιρένζης και του St. John's wort ή φυτικών σκευασμάτων που περιέχουν St. John's wort αντενδείκνυται. Τα επίπεδα της εφαβιρένζης στο πλάσμα μπορεί να μειωθούν με την ταυτόχρονη χορήγηση του St. John's wort λόγω επαγωγής μεταβολικών ενζύμων του φαρμάκου και/ή μεταφορικών πρωτεϊνών από το St. John's wort. Εάν κάποιος ασθενής λαμβάνει ήδη St. John's wort, πρέπει να σταματήσει το St. John's wort να ελέγξει τα ιικά επίπεδα και εάν είναι δυνατόν τα επίπεδα της εφαβιρένζης. Τα επίπεδα της εφαβιρένζης μπορεί να αυξηθούν με την διακοπή του St. John's wort και η δόση της εφαβιρένζης μπορεί να χρειασθεί αναπροσαρμογή. Η επαγωγική επίδραση του St. John's wort μπορεί να παραμείνει τουλάχιστον για 2 εβδομάδες μετά την παύση της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.3).

### Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ ινδιναβίρης και αναστολέων πρωτεασών, αντιρετροϊκών παραγόντων διαφορετικών από τους αναστολείς πρωτεασών και άλλων μη- αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται παρακάτω στον Πίνακα 2 (η αύξηση συμβολίζεται ως "↑", η μείωση συμβολίζεται ως "↓", η μη μεταβολή ως "↔", και μία φορά κάθε 8 ή 12 ώρες ως "q8h" ή "q12h"). Εάν διατίθενται, 90 % ή 95 % τα διαστήματα εμπιστοσύνης παρατίθενται σε παρένθεση. Οι δοκιμές είχαν διεξαχθεί σε υγιή άτομα εκτός και εάν αναφερόταν διαφορετικά.

**Πίνακας 2: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ εφαβιρένζης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων σε ενήλικες**

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση)	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαβιρένζη
<b>ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ</b>		
<b>Αντιικά HIV</b>		
<b>Αναστολείς πρωτεασών (ΑΠ)</b>		
Αταζαναβίρη / ριτοναβίρη/Εφαβιρένζη (400 mg μία φορά ημερησίως/100 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως, χορηγούμενα όλα με τροφή).	Αταζαναβίρη (pm): AUC: ↔* (↓ 9 έως ↑ 10) C <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8 έως ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓ 31 έως ↓ 51)	Η συγχορήγηση της εφαβιρένζης με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη δεν συνιστάται. Εάν απαιτηθεί η συγχορήγηση αταζαναβίρης με ένα NNRTI, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης τόσο της αταζαναβίρης όσο και της ριτοναβίρης σε 400 mg και 200 mg αντιστοίχως, σε συνδυασμό με εφαβιρένζη και με στενή κλινική παρακολούθηση
Αταζαναβίρη / ριτοναβίρη/Εφαβιρένζη (400 mg μία φορά ημερησίως/200 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως, χορηγούμενα όλα με τροφή).	Αταζαναβίρη (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 έως ↑ 26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5 έως ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 12%/** (↓ 16 έως ↑ 49) (CYP3A4 επαγωγή). * Εάν συγκριθεί με Αταζαναβίρη 300 mg/ ριτοναβίρη 100 mg μία φορά ημερησίως το βράδυ χωρίς εφαβιρένζη. Αυτή η μείωση της C <sub>min</sub> της αταζαναβίρης μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην αποτελεσματικότητα της αταζαναβίρης. ** βάσει σύγκρισης ιστορικού.	

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη
<p>Δαρουναβίρη/ριτοναβίρη/Εφαβιρένζη (300 mg δύο φορές ημερησίως */100 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)</p> <p>*μικρότερη από τις συνιστώμενες δόσεις, παρόμοια αποτελέσματα αναμένονται με τις συνιστώμενες δόσεις</p>	<p>Δαρουναβίρη: AUC : ↓ 13% C<sub>min</sub> : ↓ 31% C<sub>max</sub>: ↓ 15% (CYP3A4 επαγωγή)</p> <p>Εφαβιρένζη: AUC : ↑21% C<sub>min</sub>: ↑17% C<sub>max</sub>: ↑ 15% (CYP3A4 αναστολή)</p>	<p>Η εφαιβιρένζη σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υποβέλτιστη C<sub>min</sub> δαρουναβίρης. Αν η εφαιβιρένζη χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί το δοσολογικό σχήμα δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 600/100 mg δύο φορές ημερησίως. Αυτός ο συνδυασμός πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή. Βλέπε επίσης παράγραφο για ριτοναβίρη παρακάτω.</p>
<p>Φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη/Εφαβιρένζη (700 mg δύο φορές ημερησίως/100 mg δύο φορές ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση</p>	<p>Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή δοσολογίας για οποιοδήποτε από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Βλέπε επίσης την αναφορά παρακάτω σχετικά με τη ριτοναβίρη.</p>
<p>Φοσαμπρεναβίρη / Νελφίναβιρη / Εφαβιρένζη</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί</p>	<p>Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.</p>
<p>Φοσαμπρεναβίρη / Σακουϊναβίρη / Εφαβιρένζη</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί</p>	<p>Δεν συνιστάται, επειδή η έκθεση και στους δύο ΑΠ αναμένεται να είναι σημαντικά μειωμένα.</p>

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>α</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
Ινδιναβίρη/Εφραβιρένζη (800 mg q8h/200 mg μία φορά ημερησίως)	<p>Ινδιναβίρη: AUC : ↓ 31% (↓ 8 έως ↓ 47) C<sub>min</sub> : ↓ 40%</p> <p>Παρόμοια μείωση παρατηρήθηκε στην έκθεση της ινδιναβίρης, όταν χορηγήθηκαν 1,000 mg q8h με εφραβιρένζη 600 mg ημερησίως. (CYP3A4 επαγωγή)</p> <p>Εφραβιρένζη: Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση</p>	<p>Ενώ δεν έχει τεκμηριωθεί η κλινική σημασία των μειωμένων συγκεντρώσεων ινδιναβίρης, πρέπει να ληφθεί υπόψιν το εύρος της φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης που παρατηρείται, όταν επιλεγεί ένα δοσολογικό σχήμα που περιέχει τόσο εφραβιρένζη όσο και ινδιναβίρη.</p>
Ινδιναβίρη/Ριτοναβίρη/Εφραβιρένζη (800 mg δύο φορές ημερησίως /100 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	<p>Ινδιναβίρη: AUC: ↓ 25% (↓ 16 έως ↓ 32)<sup>β</sup> C<sub>max</sub>: ↓ 17% (↓ 6 έως ↓ 26)<sup>β</sup> C<sub>min</sub>: ↓ 50% (↓ 40 έως ↓ 59)<sup>β</sup></p> <p>Εφραβιρένζη: Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση</p> <p>Η μέση γεωμετρική τιμή C<sub>min</sub> της ινδιναβίρης (0,33 mg/l) όταν συγχορηγείται με ριτοναβίρη και εφραβιρένζη ήταν μεγαλύτερη από τη μέση τιμή C<sub>min</sub> (0,15 mg/l) του ιστορικού, όταν η ινδιναβίρη χορηγήθηκε μόνη ως 800 mg q8h. Σε ασθενείς προσβεβλημένους με HIV-1 (n = 6), η φαρμακοκινητική της ινδιναβίρης και εφραβιρένζης ήταν γενικά συγκρίσιμη με τα στοιχεία των μη προσβεβλημένων εθελοντών</p>	<p>Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης της εφραβιρένζης, όταν συγχορηγείται με ινδιναβίρη ή ινδιναβίρη/ριτοναβίρη.</p> <p>Βλέπε επίσης την αναφορά παρακάτω σχετικά με τη ριτοναβίρη</p>

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
<p>Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη καψάκια μαλακά ή πόσιμο διάλυμα/εφραβιρένζη</p> <p>Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη δισκία /εφραβιρένζη (400/100 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως) (500mg/125 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>Σημαντική μείωση στην έκθεση λοπιναβίρης.</p> <p>Συγκεντρώσεις λοπιναβίρης ↓ 30 - 40%</p> <p>Συγκεντρώσεις λοπιναβίρης παρόμοιες με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές ημερησίως χωρίς εφραβιρένζη.</p>	<p>Με εφραβιρένζη, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο μίας αύξησης των δόσεων λοπιναβίρη /ριτοναβίρη μαλακών καψακίων ή πόσιμου διαλύματος κατά 33% (4 καψάκια /~6,5 mL δύο φορές ημερησίως αντί των 3 καψακίων /5 mL δύο φορές ημερησίως). Απαιτείται προσοχή επειδή αυτή η αναπροσαρμογή της δόσης μπορεί να μην είναι επαρκής σε ορισμένους ασθενείς. Η δοσολογία λοπιναβίρη/ριτοναβίρη δισκία πρέπει να αυξηθεί σε 500/125mg δύο φορές ημερησίως εάν συγχορηγηθεί με εφραβιρένζη 600 mg μία φορά ημερησίως. Βλέπε επίσης παρακάτω σχετικά με τη ριτοναβίρη.</p>
<p>Νελφίναβιρη/Εφραβιρένζη (750 mg q8h/600 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>Νελφίναβιρη: AUC: ↑ 20% (↑ 8 έως ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↑ 21% (↑ 10 έως ↑ 33) Ο συνδυασμός ήταν γενικά καλά ανεκτός.</p>	<p>Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.</p>

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
Ριτοναβίρη/Εφραβιρένζη (500 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	<p>Ριτοναβίρη:            Πρωί AUC: ↑ 18% (↑ 6 έως ↑ 33)            Βράδυ AUC: ↔            Πρωί C<sub>max</sub>: ↑ 24% (↑ 12 έως ↑ 38)            Βράδυ C<sub>max</sub>: ↔            Πρωί C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 9 έως ↑ 86)<sup>β</sup>            Βράδυ C<sub>min</sub>: ↑ 24% (↑ 3 έως ↑ 50)<sup>β</sup></p> <p>Εφραβιρένζη:            AUC: ↑ 21% (↑ 10 έως ↑ 34)            C<sub>max</sub>: ↑ 14% (↑ 4 έως ↑ 26)            C<sub>min</sub>: ↑ 25% (↑ 7 έως ↑ 46)<sup>β</sup></p> <p>(αναστολή του CYP- που γίνεται μέσω του οξειδωτικού μεταβολισμού)            Όταν η εφραβιρένζη χορηγήθηκε με ριτοναβίρη 500 mg ή 600 mg δύο φορές ημερησίως, ο συνδυασμός δεν ήταν καλά ανεκτός (για παράδειγμα παρουσιάστηκαν ζάλη, ναυτία, παραισθησία, και αυξημένα ηπατικά ένζυμα). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα σχετικά με την ανεκτικότητα της εφραβιρένζης με μικρές δόσεις ριτοναβίρης (100 mg, μία φορά ή δύο φορές ημερησίως).</p>	<p>Όταν χορηγηθεί η εφραβιρένζη με μικρή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα αύξησης της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την εφραβιρένζη λόγω πιθανής φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης.</p>
Σακουίναβίρη/ριτοναβίρη/Εφραβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση.	<p>Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα προκειμένου να γίνει σύσταση μιας δοσολογίας. Βλέπε επίσης παραπάνω σχετικά με τη ριτοναβίρη. Χορήγηση της εφραβιρένζης σε συνδυασμό με σακουίναβίρη ως το μοναδικό αναστολέα πρωτεασών δεν συνιστάται.</p>
<b>Ανταγωνιστής CCR5</b>		
Μαραβιρόκη/ Εφραβιρένζη (100 mg δύο φορές ημερησίως / 600 mg μία φορά ημερησίως)	<p>Μαραβιρόκη:            AUC<sub>12</sub>: ↓ 45% (↓ 38 έως ↓ 51)            C<sub>max</sub>: ↓ 51% (↓ 37 έως ↓ 62)</p> <p>Δεν μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις της εφραβιρένζης, δεν αναμένεται καμία επίδραση.</p>	<p>Ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει μαραβιρόκη.</p>

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαβιρένζη
<b>Αναστολείς της μεταφοράς της αλυσίδας της ιντεγκράσης</b>		
Ραλτεγκραβίρη/ Εφαβιρένζη (400 mg εφάπαξ δόση / - )	Ραλτεγκραβίρη: AUC: ↓ 36% C <sub>12</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (UGT1A1 επαγωγή)	Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για τη ραλτεγκραβίρη
<b>NRTIs και NNRTIs</b>		
NRTIs/Εφαβιρένζη	Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης με εφαβιρένζη και NRTIs διαφορετικές από ότι με λαμβουδίνη, ζιδοβουδίνη και τενοφοβίρη δισοπροξίλη. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις επειδή οι NRTIs μεταβολίζονται μέσω μίας διαφορετικής οδού από ότι η εφαβιρένζη και δεν είναι πιθανό να ανταγωνίζεται τα ίδια ένζυμα μεταβολισμού και τις οδούς αποβολής.	Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
NNRTIs/Εφαβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση	Επειδή η χορήγηση δύο NNRTIs δεν απεδείχθη ωφέλιμη σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, η συγχορήγηση της εφαβιρένζης και άλλου NNRTI δεν συνιστάται.
<b>Αντιικά Ηπατίτιδας C</b>		
Μποσεπρεβίρη/Εφαβιρένζη (800 mg 3 φορές ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)	Μποσεπρεβίρη: AUC: ↔ 19 %* C <sub>max</sub> : ↔ 8 % C <sub>min</sub> : ↓ 44 % Εφαβιρένζη: AUC: ↔ 20 % C <sub>max</sub> : ↔ 11 % (CYP3A επαγωγή – επίδραση στη μποσεπρεβίρη) *0-8 ώρες Καμία επίδραση (↔) ισοδυναμεί με μια μείωση στη μέση εκτιμώμενη αναλογία ≤20 % ή αύξηση στη μέση εκτιμώμενη αναλογία ≤25%	Οι ελάχιστες συγκεντρώσεις της μποσεπρεβίρης στο πλάσμα μειώθηκαν όταν χορηγήθηκε με εφαβιρένζη. Η κλινική έκβαση της μείωσης που παρατηρείται στις ελάχιστες συγκεντρώσεις μποσεπρεβίρης δεν έχει αξιολογηθεί άμεσα.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
Τελαπρεβίρη/Εφραβιρένζη (1,125 mg q8h/600 mg μία φορά ημερησίως)	Τελαπρεβίρη (σε σχέση με τα 750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 έως ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14% (↓ 3 έως ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25% (↓ 14 έως ↓ 34)% Εφραβιρένζη: AUC: ↓ 18% (↓ 10 έως ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 15 έως ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10% (↑ 1 έως ↓ 19)% (CYP3A επαγωγή από την εφραβιρένζη)	Εάν η εφραβιρένζη και η τελαπρεβίρη συγχορηγούνται, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν 1,125 mg τελαπρεβίρης κάθε 8 ώρες.
Σιμεπρεβίρη/Εφραβιρένζη (150 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)	Σιμεπρεβίρη: AUC: ↓ 71% (↓ 67 έως ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 46 έως ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91% (↓ 88 έως ↓ 92) Εφραβιρένζη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Καμία επίδραση (↔) ισοδυναμεί με μία μείωση στη μέση εκτιμώμενη αναλογία ≤20% ή αύξηση στη μέση εκτιμώμενη αναλογία ≤25% (επαγωγή ενζύμου CYP3A4)	Ταυτόχρονη χορήγηση της σιμεπρεβίρης με εφραβιρένζη είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της σιμεπρεβίρης στο πλάσμα λόγω επαγωγής του CYP3A4 από την εφραβιρένζη, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής επίδρασης της σιμεπρεβίρης. Συγχορήγηση της σιμεπρεβίρης με εφραβιρένζη δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας έχει λήξει και δεν είναι πλέον σε ισχύ



Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαβιρένζη
Σοφοσμπουβίρη / βελπατασβίρη	↔σοφοσμπουβίρη ↓βελπατασβίρη ↔εφαβιρένζη	Η ταυτόχρονη χορήγηση σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης με εφαβιρένζη οδήγησε σε μείωση (περίπου 50%) στη συστηματική έκθεση σε βελπατασβίρη. Ο μηχανισμός επίδρασης στη βελπατασβίρη είναι η επαγωγή του CYP3A και του CYP2B6 από την εφαβιρένζη. Η συγχορήγηση σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης με εφαβιρένζη δεν συνιστάται. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για τη σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη για περισσότερες πληροφορίες.
Βελπατασβίρη / σοφοσμπουβίρη/βοξилаπρεβίρη	↓βελπατασβίρη ↓βοξилаπρεβίρη	Η ταυτόχρονη χορήγηση βελπατασβίρης/σοφοσμπουβίρης/βοξилаπρεβίρης με εφαβιρένζη δεν συνιστάται, καθώς ενδέχεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις βελπατασβίρης και βοξилаπρεβίρης. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για τη βελπατασβίρη/σοφοσμπουβίρη/βοξилаπρεβίρη για περισσότερες πληροφορίες.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
Αναστολέας πρωτεάσης : Ελμπασβίρη / γραζοπρεβίρη	↓ελμπασβίρη ↓γραζοπρεβίρη ↔εφραβιρένζη	Η ταυτόχρονη χορήγηση εφραβιρένζης με ελμπασβίρη/γραζοπρεβίρη αντενδείκνυται διότι ενδέχεται να οδηγήσει σε απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης στην ελμπασβίρη/γραζοπρεβίρη. Αυτή η απώλεια οφείλεται στις σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις πλάσματος της ελμπασβίρης και γραζοπρεβίρης που προκαλούνται από την επαγωγή του CYP3A4. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για την ελμπασβίρη/γραζοπρεβίρη για περισσότερες πληροφορίες.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας έχει λήξει ή είναι πλέον σε ισχύ

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη
Γκλεκαπρεβίρη/ πιμπρεντασβίρη	↓γκλεκαπρεβίρη ↓πιμπρεντασβίρη	Η ταυτόχρονη χορήγηση της γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης με εφαιβιρένζη ενδέχεται να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της γκλεκαπρεβίρης και της πιμπρεντασβίρης στο πλάσμα, προκαλώντας μειωμένη θεραπευτική επίδραση. Η συγχορήγηση γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης με εφαιβιρένζη δεν συνιστάται. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για την γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη για περισσότερες πληροφορίες.
<b>Αντιβιοτικά</b>		
Αζιθρομυκίνη /Εφαιβιρένζη (600 mg εφάπαξ δόση /400 mg μία φορά ημερησίως)	Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση φαρμακοκινητικής.	Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
Κλαριθρομυκίνη/Εφραβιρένζη (500 mg q12h/400 mg μία φορά ημερησίως)	Κλαριθρομυκίνη AUC: ↓ 39% (↓ 30 έως ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26% (↓ 15 έως ↓ 35) Κλαριθρομυκίνη 14-υδροξυμεταβολίτης: AUC: ↑ 34% (↑ 18 έως ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49% (↑ 32 έως ↑ 69) Εφραβιρένζη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 3 έως ↑ 19) (CYP3A4 επαγωγή) Παρουσιάστηκε εξάνθημα στο 46% των μη προσβεβλημένων εθελοντών που έλαβαν εφραβιρένζη και κλαριθρομυκίνη	Η κλινική σημασία αυτών των αλλαγών στα επίπεδα της κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα δεν είναι γνωστή. Πρέπει να ληφθούν υπόψιν εναλλακτικές θεραπείες της κλαριθρομυκίνης (π.χ. αζιθρομυκίνη). Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης για την εφραβιρένζη.
Άλλα μακρολιδικά αντιβιοτικά (π.χ., ερυθρομυκίνη)/Εφραβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση.	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα προκειμένου να γίνει σύσταση μιας δοσολογίας
<b>Αντιμυκοβακτηριακά</b>		
Ριφαμπουτίνη /Εφραβιρένζη (300 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Ριφαμπουτίνη: AUC: ↓ 38% (↓ 28 έως ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32% (↓ 15 έως ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45% (↓ 31 έως ↓ 56) Εφραβιρένζη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12% (↓ 24 έως ↑ 1) (CYP3A4 επαγωγή)	Η ημερήσια δόση της ριφαμπουτίνης πρέπει να αυξηθεί κατά 50% όταν χορηγείται με εφραβιρένζη. Να εξετασθεί το ενδεχόμενο διπλάσιας δόσης ριφαμπουτίνης σε σχήματα όπου η ριφαμπουτίνη χορηγείται 2 ή τρεις φορές την εβδομάδα σε συνδυασμό με εφραβιρένζη. Η κλινική επίδραση αυτής της ρύθμισης της δόσης δεν έχει αξιολογηθεί επαρκώς. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν η ατομική ανεκτικότητα και η ιολογική ανταπόκριση όταν γίνεται η ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

<b>Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται<sup>a</sup> (μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη</b>
Ριφαμπικίνη /Εφαβιρένζη (600 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Εφαβιρένζη: AUC: ↓ 26% (↓ 15 έως ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 έως ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 έως ↓ 46) (CYP3A4 και CYP2B6 επαγωγή)	Όταν λαμβάνεται με ριφαμπικίνη από ασθενείς βάρους 50 kg ή μεγαλύτερου, η αύξηση της ημερήσιας δόσης της εφαιβιρένζης σε 800 mg μπορεί να οδηγήσει σε έκθεση παρόμοια με αυτή της ημερήσιας δόσης των 600 mg όταν ληφθεί χωρίς ριφαμπικίνη. Το κλινικό αποτέλεσμα αυτής της αναπροσαρμογής της δοσολογίας δεν έχει εκτιμηθεί επαρκώς. Πρέπει να ληφθεί υπόψιν η ατομική ανεκτικότητα και η ιολογική απόκριση, κατά την αναπροσαρμογή της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης για τη ριφαμπικίνη, συμπεριλαμβανομένων των 600 mg.
<b>Αντιμυκητιασικά</b> Ιτρακοναζόλη/Εφαβιρένζη (200 mg q12h/600 mg μία φορά ημερησίως)	Ιτρακοναζόλη: AUC: ↓ 39% (↓ 21 έως ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20 έως ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27 έως ↓ 58) (μείωση των συγκεντρώσεων ιτρακοναζόλης: CYP3A4 επαγωγή) Υδροξυιτρακοναζόλη: AUC: ↓ 37% (↓ 14 έως ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12 έως ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18 έως ↓ 60) Εφαβιρένζη: Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλλαγή.	Επειδή δεν μπορεί να γίνει σύσταση δοσολογίας για την ιτρακοναζόλη, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο εναλλακτικής αντιμυκητιασικής θεραπείας.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>α</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη
Ποσακοναζόλη/ Εφαβιρένζη --/400 mg μία φορά ημερησίως	Ποσακοναζόλη: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (UDP-G επαγωγή)	Ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης και εφαιβιρένζης πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το όφελος του ασθενούς υπερτερεί του κινδύνου.
Βορικοναζόλη/Εφαβιρένζη (200 mg δύο φορές ημερησίως/ 400 mg μία φορά ημερησίως)  Βορικοναζόλη /Εφαβιρένζη (400 mg δύο φορές ημερησίως /300 mg μία φορά ημερησίως)	Βορικοναζόλη: AUC: ↓ 77% C <sub>max</sub> : ↓ 61% Εφαβιρένζη: AUC: ↑ 44% C <sub>max</sub> : ↑ 38% Βορικοναζόλη: AUC: ↓ 7% (↓ 23 έως ↑ 13) * C <sub>max</sub> : ↑ 23% (↓ 1 έως ↑ 53) * Εφαβιρένζη: AUC: ↑ 17% (↑ 6 έως ↑ 29) ** C <sub>max</sub> : ↔** *σε σύγκριση με 200 mg δύο φορές ημερησίως μόνον ** σε σύγκριση με 600 mg μία φορά ημερησίως μόνον (ανταγωνιστική αναστολή του οξειδωτικού μεταβολισμού.)	Όταν η εφαιβιρένζη συγχορηγείται με βορικοναζόλη, η δόση συντήρησης της βορικοναζόλης πρέπει να αυξηθεί σε 400 mg δύο φορές ημερησίως και η δόση της εφαιβιρένζης πρέπει να μειωθεί κατά 50%, π.χ. σε 300 mg μία φορά ημερησίως. Εάν σταματήσει η θεραπεία με βορικοναζόλη, πρέπει να επαναφερθεί η αρχική δοσολογία της εφαιβιρένζης
Φλουκοναζόλη /Εφαβιρένζη (200 mg μία φορά ημερησίως /400 mg μία φορά ημερησίως)	Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση	Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
Κετοκοναζόλη και άλλα αντιμυκητιασικά ιμιδαζόλης	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα προκειμένου να γίνει σύσταση δοσολογίας.
<b>Ανθελονοσιακά</b>		

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
Αρτεμεθέρη/λουμεφαντρίνη/Εφραβιρένζη (20/120 mg δισκίο, 6 δόσεις των 4 δισκίων η καθεμία, για μια περίοδο 3 ημερών/600 mg μία φορά ημερησίως)	Αρτεμεθέρη: AUC: ↓ 51% C <sub>max</sub> : ↓ 21% Διυδροαρτεμισινίνη: AUC: ↓ 46% C <sub>max</sub> : ↓ 38% Λουμεφαντρίνη: AUC: ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↔ Εφραβιρένζη: AUC: ↓ 17% C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A4 επαγωγή)	Εφόσον μειωμένες συγκεντρώσεις αρτεμεθέρης, διυδροαρτεμισινίνης ή λουμεφαντρίνης μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της ανθελνοσιακής αποτελεσματικότητας, συνιστάται προσοχή όταν συγχρηγούνται η εφραβιρένζη και τα δισκία αρτεμεθέρης/λουμεφαντρίνης.
Ατοβακόνη και υδροχλωρική προγουανίλη/Εφραβιρένζη (250/100 mg εφάπαξ δόση/600 mg μία φορά ημερησίως)	Ατοβακόνη: AUC: ↓ 75% (↓ 62 έως ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20 έως ↓ 61)  Προγουανίλη: AUC: ↓ 43% (↓ 7 έως ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Ταυτόχρονη χορήγηση ατοβακόνης/προγουανίλης με εφραβιρένζη θα πρέπει να αποφεύγεται.
<b>Ανθελμινθικά</b>		
Πραζικουαντέλη/εφραβιρένζη (εφάπαξ δόση)	Πραζικουαντέλη: AUC: ↓ 77%	Η ταυτόχρονη χρήση με εφραβιρένζη δεν συνιστάται λόγω της σημαντικής μείωσης των συγκεντρώσεων της πραζικουαντέλης στο πλάσμα, με κίνδυνο θεραπευτικής αποτυχίας λόγω αυξημένου ηπατικού μεταβολισμού από την εφραβιρένζη. Σε περίπτωση που απαιτείται ο συνδυασμός, θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο αυξημένης δόσης πραζικουαντέλης.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη
<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΟΞΥΤΗΤΑΣ</b>		
Αντιόξινο υδροξειδίου του αλουμινίου – υδροξειδίου του μαγνησίου - σιμεθικόνης /Εφαβιρένζη (30 mL εφάπαξ δόση /400mg εφάπαξ δόση) Φαμοτιδίνη/Εφαβιρένζη (40 mg εφάπαξ δόση /400 mg εφάπαξ δόση)	Ούτε τα αντιόξινα Υδροξείδιο του αλουμινίου /μαγνησίου ούτε η φαμοτιδίνη μετέβαλαν την απορρόφηση της εφαιβιρένζης.	Η συγχορήγηση της εφαιβιρένζης με φαρμακευτικά προϊόντα που αλλάζουν το γαστρικό pH δεν αναμένεται να επηρεάσει την απορρόφηση της εφαιβιρένζης.
<b>ΑΓΧΟΛΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>		
Λοραζεπάμη/Εφαβιρένζη (2 mg εφάπαξ δόση /600 mg μία φορά ημερησίως)	Λοραζεπάμη: AUC: ↑ 7% (↑ 1 έως ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 2 έως ↑ 32) Αυτές οι αλλαγές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
<b>ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ</b>		
Βαρφαρίνη/Εφαβιρένζη Ασенокουμαρόλη/Εφαβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα και οι επιδράσεις της βαρφαρίνης ή της ασенокουμαρόλης πιθανόν να είναι αυξημένες ή μειωμένες από την εφαιβιρένζη.	Μπορεί να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης της βαρφαρίνης ή της ασенокουμαρόλης.
<b>ΑΝΤΙΣΠΑΣΜΩΔΙΚΑ</b>		
Καρβαμαζεπίνη /Εφαβιρένζη (400 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)	Καρβαμαζεπίνη: AUC: ↓ 27% (↓ 20 έως ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15 έως ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24 έως ↓ 44) Εφαβιρένζη: AUC: ↓ 36% (↓ 32 έως ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15 έως ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41 έως ↓ 53) (μείωση των συγκεντρώσεων καρβαμαζεπίνης: CYP3A4 επαγωγή, μείωση των συγκεντρώσεων εφαιβιρένζης: CYP3A4 και CYP2B6 επαγωγή) Η AUC, C <sub>max</sub> και C <sub>min</sub> στη σταθερή κατάσταση του ενεργού μεταβολίτη εποξειδίου καρβαμαζεπίνης παρέμεινε αμετάβλητη. Η συγχορήγηση μεγάλων δόσεων της εφαιβιρένζης ή καρβαμαζεπίνης δεν έχει μελετηθεί.	Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δόση. Πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο μίας εναλλακτικής θεραπείας αντισπασμωδικού. Τα επίπεδα καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα πρέπει να παρακολουθούνται σε περιοδικά διαστήματα.



Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
Φαινυτοΐνη, Φαινοβαρβιτάλη, και άλλα αντισπασμωδικά που είναι υποστρώματα των ισοενζύμων CYP450.	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Υπάρχει πιθανότητα μείωσης ή αύξησης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της φαινυτοΐνης, φαινοβαρβιτάλης και άλλων αντισπασμωδικών που είναι υποστρώματα των ισοενζύμων του CYP450 όταν χορηγηθούν με εφραβιρένζη.	Όταν η εφραβιρένζη συγχορηγείται με ένα αντισπασμωδικό που είναι υπόστρωμα των ισοενζύμων του CYP450 πρέπει να γίνεται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του αντισπασμωδικού
Βαλπροϊκό οξύ / Εφραβιρένζη (250 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εφραβιρένζης. Περιορισμένα δεδομένα υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του βαλπροϊκού οξέος.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για την εφραβιρένζη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για έλεγχο σπασμών.
Βιγκαπατρίνη/Εφραβιρένζη Γκαμπαπεντίνη/Εφραβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις, επειδή η βιγκαπατρίνη και η γκαμπαπεντίνη αποβάλλονται αποκλειστικά αμετάβλητα από τα ούρα και δεν είναι πιθανόν να ανταγωνίζονται τα ίδια ένζυμα μεταβολισμού και οδούς αποβολής όπως η εφραβιρένζη.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.
<b>ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ</b>		
<b>Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπόληψης σεροτονίνης (SSRIs)</b>		
Σερτραλίνη/Εφραβιρένζη (50 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Σερτραλίνη: AUC: ↓ 39% (↓ 27 έως ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 έως ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 έως ↓ 58) Εφραβιρένζη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 έως ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4 επαγωγή)	Οι αυξήσεις των δόσεων της σερτραλίνης πρέπει να ρυθμίζονται σύμφωνα με την κλινική απόκριση. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για την εφραβιρένζη.
Παροξετίνη/Εφραβιρένζη (20 mg μία φορά ημερησίως /600mg μία φορά ημερησίως)	Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
Φλουοξετίνη/Εφραβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Επειδή η φλουοξετίνη παρουσιάζει παρόμοιο μεταβολικό προφίλ με αυτό της παροξετίνης, για παράδειγμα ισχυρή ανασταλτική επίδραση του CYP2D6, παρόμοια έλλειψη αλληλεπίδρασης θα αναμενόταν για τη φλουοξετίνη.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
<b>Αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης</b>		
Βουπροπιόνη/Εφραβιρένζη [150 mg εφάπαξ δόση (παρατεταμένη αποδέσμευση)/600 mg μία φορά ημερησίως]	Βουπροπιόνη: AUC: ↓ 55% (↓ 48 έως ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 έως ↓ 47) Υδροξυβουπροπιόνη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 έως ↑ 80) (CYP2B6 επαγωγή)	Αυξήσεις στη δοσολογία της βουπροπιόνης θα πρέπει να καθοδηγούνται από την κλινική απόκριση, αλλά δεν θα πρέπει να ξεπεραστεί η μέγιστη συνιστώμενη δόση της βουπροπιόνης. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της εφραβιρένζης.
<b>ΑΝΤΙΪΣΤΑΜΙΝΙΚΑ</b>		
Σετιριζίνη /Εφραβιρένζη (10 mg εφάπαξ δόση /600 mg μία φορά ημερησίως)	Σετιριζίνη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 18 έως ↓ 30) Αυτές οι αλλαγές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Εφραβιρένζη: Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>α</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
<b>ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>		
<b>Αναστολείς των διαύλων ασβεστίου</b>		
<p>Διλτιαζέμη/Εφραβιρένζη (240 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>Διλτιαζέμη: AUC: ↓ 69% (↓ 55 έως ↓ 79) C<sub>max</sub>: ↓ 60% (↓ 50 έως ↓ 68) C<sub>min</sub>: ↓ 63% (↓ 44 έως ↓ 75) Δεσακετυλ- διλτιαζέμη: AUC: ↓ 75% (↓ 59 έως ↓ 84) C<sub>max</sub>: ↓ 64% (↓ 57 έως ↓ 69) C<sub>min</sub>: ↓ 62% (↓ 44 έως ↓ 75) N-μονοδεσμεθυλ- διλτιαζέμη: AUC: ↓ 37% (↓ 17 έως ↓ 52) C<sub>max</sub>: ↓ 28% (↓ 7 έως ↓ 44) C<sub>min</sub>: ↓ 37% (↓ 17 έως ↓ 52) Εφραβιρένζη: AUC: ↑ 11% (↑ 5 έως ↑ 18) C<sub>max</sub>: ↑ 16% (↑ 6 έως ↑ 26) C<sub>min</sub>: ↑ 13% (↑ 1 έως ↑ 26) (CYP3A4 επαγωγή) Η αύξηση των παραμέτρων φαρμακοκινητικής της εφραβιρένζης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική</p>	<p>Οι αναπροσαρμογές της δόσης της διλτιαζέμης πρέπει να γίνονται σύμφωνα με την κλινική απόκριση (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της διλτιαζέμης). Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για την εφραβιρένζη.</p>
<p>Βεραπαμίλη, Φελοδιπίνη, Νιφεδιπίνη και Νικαρδιπίνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Όταν η εφραβιρένζη συγχορηγείται με ένα αναστολέα διαύλων ασβεστίου που είναι υπόστρωμα του ενζύμου CYP3A4, υπάρχει πιθανότητα μείωσης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα του αναστολέα διαύλων ασβεστίου.</p>	<p>Οι αναπροσαρμογές της δόσης του αναστολέα διαύλων ασβεστίου πρέπει να γίνονται σύμφωνα με την κλινική απόκριση (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του αναστολέα διαύλων ασβεστίου).</p>

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
<b>ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΜΕΙΩΝΟΥΝ ΤΑ ΛΙΠΙΔΙΑ</b>		
<b>Αναστολείς της HMG Co-A αναγωγής</b>		
Ατορβαστατίνη /Εφραβιρένζη (10 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 43% (↓ 34 έως ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12% (↓ 1 έως ↓ 26) 2-υδροξυ ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 35% (↓ 13 έως ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (↓ 0 έως ↓ 23) 4-υδροξυ ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 4% (↓ 0 έως ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 9 έως ↓ 51) Συνολικά ενεργοί αναστολείς της HMG Co-A αναγωγής: AUC: ↓ 34% (↓ 21 έως ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 2 έως ↓ 26)	Τα επίπεδα της χοληστερόλης πρέπει να ελέγχονται περιοδικά. Μπορεί να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης της ατορβαστατίνης (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ατορβαστατίνης). Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της εφραβιρένζης.
Πραβαστατίνη/Εφραβιρένζη (40 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Πραβαστατίνη: AUC: ↓ 40% (↓ 26 έως ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 έως ↑ 12)	Τα επίπεδα της χοληστερόλης πρέπει να ελέγχονται περιοδικά. Μπορεί να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης της πραβαστατίνης (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πραβαστατίνης). Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της εφραβιρένζης.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας έχει λήξει ή είναι πλέον σε ισχύ

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
Σιμβαστατίνη /Εφραβιρένζη (40 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Σιμβαστατίνη: AUC: ↓ 69% (↓ 62 έως ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63 έως ↓ 79) Οξύ της σιμβαστατίνης: AUC: ↓ 58% (↓ 39 έως ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32 έως ↓ 58) Συνολικά ενεργοί αναστολείς της HMG Co-A αναγωγάσης: AUC: ↓ 60% (↓ 52 έως ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55 έως ↓ 78) (CYP3A4 επαγωγή) Η συγχορήγηση της εφραβιρένζης με ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, ή σιμβαστατίνη δεν επηρέασε τις τιμές AUC ή C <sub>max</sub> της εφραβιρένζης.	Τα επίπεδα της χοληστερόλης πρέπει να ελέγχονται περιοδικά. Μπορεί να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης της σιμβαστατίνης (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της σιμβαστατίνης). Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της εφραβιρένζης.
Ροσουβαστατίνη /Εφραβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Η ροσουβαστατίνη απεκκρίνεται αμετάβλητη εκτενώς μέσω των κοπράνων, γι' αυτό δεν αναμένεται αλληλεπίδραση με την εφραβιρένζη.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
<b>ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Από του στόματος χορηγούμενο: Αιθινυλοιστραδιόλη + Νοργεστιμάτη /Εφραβιρένζη (0,035 mg+0,25 mg μία φορά ημερησίως/ 600 mg μία φορά ημερησίως)	Αιθινυλοιστραδιόλη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8 % (↑ 14 έως ↓ 25) Νορελγεστρομίνη (ενεργός μεταβολίτης): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 έως ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46 % (↓ 39 έως ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82 % (↓ 79 έως ↓ 85) Λεβονοργεστρέλη (ενεργός μεταβολίτης): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 έως ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80 % (↓ 77 έως ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86 % (↓ 80 έως ↓ 90) (επαγωγή του μεταβολισμού) Εφραβιρένζη: καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση. Η κλινική σημασία αυτών των επιδράσεων δεν είναι γνωστή.	Πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης με διάφραγμα επιπρόσθετα στα ορμονικά αντισυλληπτικά (βλέπε παράγραφο 4.6).

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη
Ενέσιμο: Μεδροξυπρογεστερόνη οξική βραδείας αποδέσμευσης (DMPA)/ Εφαιβιρένζη (150 mg IM εφάπαξ δόση DMPA)	Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων 3-μηνών, δεν έχουν βρεθεί σημαντικές διαφορές στις MPA παραμέτρους φαρμακοκινητικής μεταξύ ατόμων που έλαβαν αντιρετροϊκή θεραπεία που περιλαμβάνει εφαιβιρένζη και ατόμων που δεν έλαβαν αντιρετροϊκή θεραπεία. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν από άλλους ερευνητές, παρόλο που τα επίπεδα MPA στο πλάσμα ήταν περισσότερο μεταβλητά στη δεύτερη μελέτη. Και στις δύο μελέτες, τα επίπεδα προγεστερόνης στο πλάσμα στα άτομα που έλαβαν εφαιβιρένζη και DMPA παρέμειναν χαμηλά σε συμφωνία με την καταστολή της ωορρηξίας.	Βάσει των περιορισμένων διαθέσιμων πληροφοριών, πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης με διάφραγμα, επιπρόσθετα στα ορμονικά αντισυλληπτικά (βλέπε παράγραφο 4.6).
Εμφύτευμα : Ετονογεστρέλη/ Εφαιβιρένζη	Μπορεί να αναμένεται μειωμένη έκθεση στην ετονογεστρέλη (CYP3A4 επαγωγή). Έχουν γίνει περιστασιακές αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σχετικά με την αποτυχία της αντισύλληψης με ετονογεστρέλη σε ασθενείς που εκτέθηκαν στην εφαιβιρένζη.	Πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης με διάφραγμα, επιπρόσθετα στα ορμονικά αντισυλληπτικά (βλέπε παράγραφο 4.6).
<b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ</b>		
Ανοσοκατασταλτικά που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους)/ Εφαιβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Μπορεί να αναμένεται μειωμένη έκθεση στο ανοσοκατασταλτικό (CYP3A4 επαγωγή). Αυτά τα ανοσοκατασταλτικά δεν αναμένεται να επηρεάσουν την έκθεση στην εφαιβιρένζη.	Μπορεί να απαιτηθούν αναπροσαρμογές δοσολογίας των ανοσοκατασταλτικών. Συνιστάται στενή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων των ανοσοκατασταλτικών τουλάχιστον για 2 εβδομάδες (έως ότου επιτευχθούν σταθερές συγκεντρώσεις), όταν αρχίζει ή σταματά η θεραπεία με εφαιβιρένζη.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>α</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη
<b>ΜΗ ΟΠΙΟΕΙΔΗ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ</b>		
Μεταμιζόλη/ Εφαβιρένζη	Η συγχορήγηση εφαιβιρένζης με μεταμιζόλη, η οποία είναι επαγωγέας μεταβολικών ενζύμων, μεταξύ των οποίων τα CYP2B6 και CYP3A4, μπορεί να προκαλέσει μείωση των συγκεντρώσεων της εφαιβιρένζης στο πλάσμα, με πιθανή μείωση της κλινικής αποτελεσματικότητας.	Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η μεταμιζόλη και η εφαιβιρένζη χορηγούνται ταυτόχρονα. Η κλινική απόκριση και/ή τα επίπεδα του φαρμάκου στον οργανισμό θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.
<b>ΟΠΙΟΕΙΔΗ</b>		
Μεθαδόνη /Εφαβιρένζη (σταθερή συντήρηση, 35-100 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Μεθαδόνη: AUC: ↓ 52% (↓ 33 έως ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25 έως ↓ 59) (CYP3A4 επαγωγή) Σε μία μελέτη με προσβεβλημένους από HIV χρήστες ενδοφλέβιων φαρμάκων, η συγχορήγηση εφαιβιρένζης με μεθαδόνη οδήγησε σε μειωμένα επίπεδα στο πλάσμα της μεθαδόνης και σημεία στέρησης οπιοειδών. Η δόση της μεθαδόνης αυξήθηκε κατά μέσο ποσοστό 22 % ώστε να μετριαστούν τα συμπτώματα στέρησης από τα οπιοειδή.	Η ταυτόχρονη χορήγηση με εφαιβιρένζη θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου παράτασης του διαστήματος QTc (βλ. παράγραφο 4.3).
Μπουπρενορφίνη/ ναλοξόνη/εφαβιρένζη	Μπουπρενορφίνη: AUC: ↓ 50% Νορμπουπρενορφίνη: AUC: ↓ 71% Εφαβιρένζη: Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση στη φαρμακοκινητική	Παρά τη μείωση της έκθεσης στη μπουπρενορφίνη, κανένας ασθενής δεν παρουσίασε συμπτώματα στέρησης. Μπορεί να μην είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δοσολογίας της μπουπρενορφίνης ή της εφαιβιρένζης όταν συγχορηγούνται.

<sup>α</sup> 90% διαστήματα εμπιστοσύνης εκτός και αν αναφέρεται διαφορετικά.

<sup>β</sup> 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

Άλλες αλληλεπιδράσεις: η εφαιβιρένζη δεν δεσμεύεται στους υποδοχείς των κανναβινοειδών. Έχουν αναφερθεί ψευδή θετικά αποτελέσματα αναλύσεων στα ούρα για κανναβινοειδή σε μερικές μεθόδους ελέγχου σε μη προσβεβλημένα και σε μολυσμένα από τον HIV άτομα που λαμβάνουν εφαιβιρένζη. Έλεγχος επιβεβαίωσης από μία πιο ειδική μέθοδο όπως αέρια χρωματογραφία/φασματομετρία μάζας συνιστάται σε τέτοιες περιπτώσεις.

## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και θηλασμό

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Βλέπε παρακάτω και παράγραφο 5.3. Η εφαιβιρένζη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί αυτή τη θεραπεία. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να υποβάλλονται σε τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με εφαιβιρένζη.

### *Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες*

Πρέπει να εφαρμόζεται πάντοτε αντισύλληψη με φραγμό σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους αντισύλληψης (για παράδειγμα, από το στόμα χορηγούμενα ή άλλα ορμονικά αντισυλληπτικά, βλέπε παράγραφο 4.5). Λόγω της μεγάλης ημίσειας ζωής της εφαιβιρένζης, συνιστάται η χρήση επαρκών αντισυλληπτικών μέτρων για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της εφαιβιρένζης.

### Κύηση

Η εφαιβιρένζη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της ασθενούς απαιτεί τέτοια θεραπεία. Γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να κάνουν έλεγχο για εγκυμοσύνη πριν από την έναρξη της χορήγησης της εφαιβιρένζης (βλέπε παράγραφο 5.3).

Υπήρξαν επτά αναδρομικά αναφερθείσες αναφορές ευρημάτων που αντιστοιχούν σε ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένης της μηνιγγομυελόκηλης, όλα σε μητέρες που είχαν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο σε δοσολογικά σχήματα που περιέχουν εφαιβιρένζη (εξαιρουμένων οποιωνδήποτε δισκίων σταθερού συνδυασμού που περιέχουν εφαιβιρένζη). Δύο πρόσθετες περιπτώσεις (1 προοπτική και 1 αναδρομική) συμπεριλαμβανομένων των περιστατικών με ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα έχουν αναφερθεί με δισκίο σταθερού συνδυασμού που περιέχει εφαιβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπροξίλη φαρμακική. Δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση αυτών των περιστατικών με τη χρήση της εφαιβιρένζης, και ο κοινός αιτιολογικός παράγοντας δεν είναι γνωστός. Επειδή οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα εμφανίζονται εντός των πρώτων 4 εβδομάδων της ανάπτυξης του εμβρύου (κατά το οποίο διάστημα οι νευρικοί πόροι είναι κλειστοί), αυτός ο πιθανός κίνδυνος μπορεί να αφορά γυναίκες που έχουν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης σε εφαιβιρένζη.

Μέχρι τον Ιούλιο 2013, το Μητρώο Κυήσεων υπό Αντιρετροϊικά (MKYA) είχε λάβει προοπτικές αναφορές 904 κυήσεων που είχαν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο σε δοσολογικά σχήματα που περιέχουν εφαιβιρένζη και είχαν ως αποτέλεσμα 766 ζώσες γεννήσεις. Αναφέρθηκε ότι ένα παιδί είχε ανωμαλία του νευρικού σωλήνα, και η συχνότητα και η εικόνα άλλων γενετικών ανωμαλιών ήταν παρόμοια με αυτή που παρουσιάστηκε σε παιδιά που είχαν εκτεθεί σε δοσολογικά σχήματα που δεν περιέχουν εφαιβιρένζη, καθώς επίσης και με εκείνων της ομάδας ελέγχου αρνητικών σε HIV. Η συχνότητα ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα στον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 0,5-1 περιστατικό ανά 1.000 ζώσες γεννήσεις.

Έχουν παρατηρηθεί δυσμορφίες σε έμβρυα πιθήκων που έλαβαν θεραπεία με εφαιβιρένζη (βλέπε παράγραφο 5.3).

### Θηλασμός

Η εφαιβιρένζη έχει δείχθει ότι εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις της εφαιβιρένζης στα νεογέννητα/βρέφη. Ο κίνδυνος για το έμβρυο δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εφαιβιρένζη. Συνιστάται οι γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV.



## Γονιμότητα

Η επίδραση της εφαιβιρένζης στη γονιμότητα των αρσενικών και θηλυκών αρουραίων έχει αξιολογηθεί μόνο σε δόσεις με τις οποίες επετεύχθησαν συστηματικές εκθέσεις στο φάρμακο ισοδύναμες με ή κάτω από αυτές που καταγράφηκαν σε ανθρώπους που έλαβαν τις συνιστώμενες δόσεις εφαιβιρένζης. Σε αυτές τις μελέτες, η εφαιβιρένζη δεν παρέβλαψε το ζευγάρι ή τη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων (δόσεις έως 100 mg/kg/bid) και δεν επηρέασε το σπέρμα ή τους απογόνους των αρουραίων που έλαβαν θεραπεία (δόσεις έως 200 mg/bid). Η αναπαραγωγική επίδοση σε απογόνους των θηλυκών αρουραίων που έλαβαν εφαιβιρένζη δεν είχε επηρεασθεί.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η εφαιβιρένζη μπορεί να προκαλέσει ζάλη, ελάττωση της ικανότητας συγκέντρωσης ή-και υπνηλία. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται ότι σε περίπτωση που παρουσιάσουν αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες ενέργειες όπως το οδήγημα και τη χρήση μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η εφαιβιρένζη έχει μελετηθεί σε περισσότερους από 9.000 ασθενείς. Σε μία υποομάδα 1.008 ενηλίκων ασθενών οι οποίοι σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες έλαβαν 600 mg εφαιβιρένζη την ημέρα σε συνδυασμό με ΑΠ και/ή με NRTIs, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας που αναφέρθηκαν σε τουλάχιστον 5 % των ασθενών, ήταν εξάνθημα (11,6 %), ζάλη (8,5 %), ναυτία (8,0 %), κεφαλαλγία (5,7 %) και κόπωση (5,5 %). Οι πλέον αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την εφαιβιρένζη είναι εξάνθημα και συμπτώματα του νευρικού συστήματος. Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως ξεκινούν κατά την έναρξη της θεραπείας και γενικά υποχωρούν μετά τις πρώτες 2 – 4 εβδομάδες. Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις όπως σύνδρομο Stevens-Johnson και πολύμορφο ερύθημα, ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριλαμβάνουν σοβαρή κατάθλιψη, θάνατο από αυτοκτονία, και συμπεριφορά ψυχωσικού τύπου, και σπασμούς, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εφαιβιρένζη. Η χορήγηση της εφαιβιρένζης με τροφή μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην εφαιβιρένζη και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το προφίλ ασφάλειας μακράς διάρκειας των δοσολογικών σχημάτων που περιέχουν εφαιβιρένζη αξιολογήθηκε σε μία ελεγχόμενη μελέτη (006), όπου οι ασθενείς έλαβαν εφαιβιρένζη +ζιδοβουδίνη +λαμιβουδίνη (n = 412, διάμεση διάρκεια 180 εβδομάδες), εφαιβιρένζη +ινδιναβίρη ((n = 415, διάμεση διάρκεια 102 εβδομάδες), ή ινδιναβίρη +ζιδοβουδίνη +λαμιβουδίνη (n = 401, διάμεση διάρκεια 76 εβδομάδες). Η μακροχρόνια χρήση της εφαιβιρένζης σ' αυτή τη μελέτη δεν συσχετίστηκε με οποιαδήποτε νέα ανησυχητικά θέματα ασφάλειας.

#### Ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μέτριας ή μεγαλύτερης σοβαρότητας με πιθανή τουλάχιστον σχέση με το θεραπευτικό σχήμα (βάσει της αξιολόγησης των ερευνητών) που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες με εφαιβιρένζη στη συνιστώμενη δοσολογία στη συνδυασμένη θεραπεία (n = 1.008) παρατίθενται παρακάτω. Επίσης στον πίνακα αναφέρονται με πλάγια γραφή ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σε συσχέτισμό με αντιρετροϊκά θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν εφαιβιρένζη.

Η συχνότητα ορίζεται βάσει της ακόλουθης σχέσης: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), ή πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ),

<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
όχι συχνές	υπερευαισθησία
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
συχνές	υπερτριγλυκεριδαιμία*
όχι συχνές	υπερχοληστερολαιμία*
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
συχνές:	μη φυσιολογικά όνειρα, ανησυχία, καταθλιψη, αϋπνία*
όχι συχνές	συγκινησιακή αστάθεια, επιθετικότητα, κατάσταση σύγχυσης, διάθεση-ευφορίας, ψευδαίσθηση, μανία, παράνοια, ψύχωση <sup>‡</sup> , απόπειρα αυτοκτονίας, αυτοκτονικός ιδεασμός, κατατονία*
σπάνιες	παραλήρημα <sup>‡‡</sup> , νεύρωση <sup>‡‡</sup> , πράξη αυτοκτονίας <sup>‡‡*</sup>
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Συχνές	διαταραχές παρεγκεφαλικού συντονισμού και ισορροπίας <sup>‡</sup> , διαταραχές στην προσοχή (3,6 %), ζάλη (8,5 %), κεφαλαλγία (5,7 %), υπνηλία(2,0%)*
όχι συχνές	διέγερση, αμνησία, αταξία, μη φυσιολογικός πρόσανατολισμός, σπασμοί, μη φυσιολογική σκέψη, τρόμος <sup>‡</sup> .
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
όχι συχνές	θολή όραση
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
όχι συχνές	εμβοές <sup>‡</sup> , ίλιγγος
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
όχι συχνές	έξαψη <sup>‡</sup>
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
συχνές	κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, έμετος
όχι συχνές	παγκρεατίτιδα
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
συχνές	ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη*, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) αυξημένη*, γ-γλουταμυλτρανσφεράση (GGT) αυξημένη*
όχι συχνές	οξεία ηπατίτιδα
σπάνιες	ηπατική ανεπάρκεια <sup>‡‡*</sup>
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
πολύ συχνές	εξάνθημα (11.6%)*
συχνές	κνησμός
όχι συχνές	πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson*
σπάνιες	φωτοαλλεργική δερματίτιδα <sup>‡</sup>

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
όχι συχνές	γυναικομαστία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
συχνές	κόπωση

\* ‡, †† Για περισσότερες πληροφορίες βλέπε παράγραφο *Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων*.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

*Πληροφορίες σχετικά με την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου*

‡ Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταυτοποιήθηκαν μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Ωστόσο, οι συχνότητες προσδιορίστηκαν σύμφωνα με τα δεδομένα από 16 κλινικές δοκιμές (n=3.969).

† Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταυτοποιήθηκαν μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου αλλά δεν αναφέρθηκαν ως περιστατικά σχετιζόμενα με το φάρμακο για τους ασθενείς που έλαβαν εφαιβιρένζη σε 16 κλινικές δοκιμές. Η κατηγορία συχνότητας ως «σπάνιες» ορίστηκε σύμφωνα με την Οδηγία Α στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) (αναθεώρηση 2, Σεπτ. 2009) βάσει μίας εκτιμώμενης ανώτερης τιμής του 95 % του διαστήματος εμπιστοσύνης για 0 περιστατικά δοθέντος του αριθμού των ασθενών που έλαβαν εφαιβιρένζη σε αυτές τις κλινικές δοκιμές (n=3.969).

#### *Εξάνθημα*

Σε κλινικές μελέτες, 26 % των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε δόση 600 mg εφαιβιρένζης εμφάνισαν δερματικό εξάνθημα σε σύγκριση με 17 % των ασθενών στις ομάδες ελέγχου. Το δερματικό εξάνθημα θεωρήθηκε ότι είναι σχετιζόμενο με την αγωγή σε 18 % των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εφαιβιρένζη. Σοβαρού βαθμού εξάνθημα σημειώθηκε σε λιγότερο από 1 % των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εφαιβιρένζη και 1,7 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω του εξανθήματος. Η συχνότητα εμφάνισης πολύμορφου ερυθήματος ή συνδρόμου Stevens-Johnson ήταν περίπου 0,1 %.

Τα εξανθήματα είναι συνήθως ήπιες έως μέτριες κηλιδοβλατιδώδεις δερματικές βλάβες οι οποίες σημειώνονται κατά τις πρώτες δύο εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας με εφαιβιρένζη. Στους περισσότερους ασθενείς το εξάνθημα υποχωρεί με τη συνέχιση της θεραπείας με εφαιβιρένζη εντός ενός μηνός. Η θεραπεία με εφαιβιρένζη μπορεί να ξαναρχίσει σε ασθενείς στους οποίους διεκόπη λόγω του εξανθήματος. Συνιστάται η χρήση κατάλληλων αντιισταμινικών ή-και κορτικοστεροειδών κατά την επανέναρξη της θεραπείας με εφαιβιρένζη.

Η εμπειρία με ασθενείς σε θεραπεία με εφαιβιρένζη οι οποίοι διέκοψαν τη θεραπεία με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες της κατηγορίας NNRTI είναι περιορισμένη. Η συχνότητα επανεμφανιζόμενου εξανθήματος, που αναφέρθηκε, μετά την αλλαγή της θεραπείας από νεβιραπίνη σε εφαιβιρένζη, με βάση κυρίως, αναδρομικά δεδομένα κοόρτης από δημοσιευμένη βιβλιογραφία, κυμαίνεται από 13 έως 18 % , συγκρίσιμη με τη συχνότητα που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εφαιβιρένζη σε κλινικές μελέτες ( Βλέπε παράγραφο 4.4).

#### *Ψυχιατρικά συμπτώματα*

Σοβαρές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν εφαιβιρένζη. Σε ελεγχόμενες μελέτες η συχνότητα ειδικών σοβαρών ψυχιατρικών συμβαμάτων ήταν:

	Αγωγή με Εφαβιρένζη (n=1.008)	Αγωγή ελέγχου (n=635)
- σοβαρή κατάθλιψη	1,6 %	0,6 %
- αυτοκτονικός ιδεασμός	0,6 %	0,3 %
- μη θανατηφόρες απόπειρες αυτοκτονίας	0,4 %	0 %
- επιθετική συμπεριφορά	0,4 %	0,3 %
- αντιδράσεις παράνοιας	0,4 %	0,3 %
- αντιδράσεις μανίας	0,1 %	0 %

Ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν αυτές τις σοβαρές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητες για καθένα από τα παραπάνω συμβάματα να κυμαίνονται από 0,3 % για αντιδράσεις μανίας μέχρι 2,0 % και για τα δύο τη σοβαρή κατάθλιψη και τον αυτοκτονικό ιδεασμό. Έχουν επίσης γίνει αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για θάνατο από αυτοκτονία, παραλήρημα, συμπεριφορά ψυχωσικού τύπου και κατατονία.

#### *Συμπτώματα από το νευρικό σύστημα*

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, αναφέρθηκαν συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριελάμβαναν, χωρίς να περιορίζονται σ' αυτά: ζάλη, αϋπνία, υπνηλία, ελάττωση της ικανότητας συγκέντρωσης και διαταραχές στα όνειρα. Συμπτώματα από το νευρικό σύστημα μέτριας έως σοβαρής έντασης παρουσιάστηκαν στο 19 % (σοβαρά 2,0%) των ασθενών σε σύγκριση με 9 % (σοβαρά 1 %) των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία ελέγχου. Σε κλινικές μελέτες 2, % των ασθενών, που έλαβαν εφαβιρένζη, διέκοψαν τη θεραπευτική αγωγή λόγω τέτοιων συμπτωμάτων.

Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως ξεκινούν κατά την πρώτη ή τις δύο πρώτες ημέρες της θεραπείας και γενικά υποχωρούν μετά τις πρώτες 2 - 4 εβδομάδες. Σε μία μελέτη εθελοντών που δεν είχαν λοίμωξη, ένα αντιπροσωπευτικό σύμπτωμα του νευρικού συστήματος είχε ένα μέσο χρόνο έναρξης 1 ώρα μετά τη χορήγηση και μία μέση διάρκεια 3 ωρών. Συμπτώματα από το νευρικό σύστημα μπορεί να εμφανισθούν πολύ συχνότερα όταν η εφαβιρένζη λαμβάνεται ταυτόχρονα με γεύματα πιθανόν λόγω των αυξημένων επιπέδων εφαβιρένζης στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 5.2). Η λήψη των δόσεων κατά την κατάκλιση δείχνει να βελτιώνει την ανοχή αυτών των συμπτωμάτων και αυτό συνιστάται κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας και σε ασθενείς που συνεχίζουν να παρουσιάζουν αυτά τα συμπτώματα (βλέπε παράγραφο 4.2). Η μείωση των δόσεων ή ο κερματισμός της ημερήσιας δόσης δεν έχει δείξει να ωφελεί.

Η ανάλυση των μακράς διάρκειας δεδομένων έδειξε ότι, πέραν των 24 εβδομάδων, οι συχνότητες έναρξης νέων συμπτωμάτων του νευρικού συστήματος, ήταν γενικά παρόμοιες μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν εφαβιρένζη και αυτών της ομάδας ελέγχου.

#### *Ηπατική ανεπάρκεια*

Μερικές από τις αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για ηπατική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων ασθενών χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή άλλους παράγοντες κινδύνου, χαρακτηρίστηκαν από αιφνίδια εξέλιξη, που οδήγησε σε ορισμένες περιπτώσεις σε μεταμόσχευση ή θάνατο.

#### *Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος*

Σε HIV - οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

## Οστεονέκρωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων

**Ηπατικά ένζυμα:** Αυξήσεις της AST και της ALT μεγαλύτερες από πέντε φορές το ανώτερο όριο των φυσιολογικών τιμών (ULN) παρατηρήθηκαν σε 3 % από τους 1.008 ασθενείς που έλαβαν 600 mg εφραβιρένζη (5 -8 % μετά από θεραπεία μακράς διάρκειας στη μελέτη -006). Παρόμοιες αυξήσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς, που έλαβαν σχήματα ελέγχου (5 % μετά από θεραπεία μακράς διάρκειας). Αυξήσεις της GGT μεγαλύτερες από πέντε φορές του ULN παρατηρήθηκαν στο 4 % του συνόλου των ασθενών που έλαβαν 600 mg εφραβιρένζη και στο 1,5-2 % των ασθενών που έλαβαν σχήματα ελέγχου (7 % των ασθενών που έλαβαν εφραβιρένζη και 3 % των ασθενών που έλαβαν σχήματα ελέγχου μετά από θεραπεία μακράς διάρκειας). Μεμονωμένες αυξήσεις της GGT σε ασθενείς που ελάμβαναν εφραβιρένζη μπορεί να οφείλονται σε επαγωγή ενζύμου. Στη μελέτη μακράς διάρκειας (006), 1 % των ασθενών σε κάθε ομάδα θεραπείας διέκοψε λόγω ηπατικών ή διαταραχών του χοληφόρου συστήματος.

**Αμυλάση:** έχουν παρατηρηθεί, σε μία υποομάδα κλινικής μελέτης με 1.008 ασθενείς, ασυμπτωματικές αυξήσεις στα επίπεδα της αμυλάσης του ορού μεγαλύτερες από 1,5 φορές από τα ανώτερα όρια του φυσιολογικού στο 10 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εφραβιρένζη και 6 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα ελέγχου. Η κλινική σημασία των ασυμπτωματικών αυξήσεων της αμυλάσης του ορού, είναι άγνωστη.

### Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ανεπιθύμητες ενέργειες στα παιδιά ήταν γενικά παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων ασθενών. Εξάνθημα έχει αναφερθεί πολύ συχνότερα στα παιδιά (59 από 182 (32%) που έλαβαν θεραπεία με εφραβιρένζη) και ήταν πολύ συχνότερα μεγαλύτερου βαθμού από ότι σε ενήλικες (αναφέρθηκε σοβαρό εξάνθημα σε 6 από 182 (3,3%) των παιδιών). Μπορεί να ληφθεί υπόψιν προφύλαξη στα παιδιά με κατάλληλα αντιισταμινικά πριν από την έναρξη της θεραπείας με εφραβιρένζη.

### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

**Ηπατικά ένζυμα σε ασθενείς που είναι προσβεβλημένοι και από ηπατίτιδα Β ή C:** από στοιχεία της μακράς διάρκειας μελέτης 006, 137 ασθενείς που έλαβαν σχήματα με εφραβιρένζη (μέση διάρκεια θεραπείας, 68 εβδομάδες) και 84 που έλαβαν σχήμα ελέγχου (διάμεση διάρκεια θεραπείας, 56 εβδομάδες) ήταν οροθετικοί για ηπατίτιδα Β (θετικοί στο αντιγόνο επιφάνειας) και/ή για την C (θετικοί για τα αντισώματα της ηπατίτιδας C). Ανάμεσα στους συν-μολυσμένους ασθενείς της μελέτης 006, αυξήσεις της AST μεγαλύτερες από πέντε φορές του ULN εμφανίστηκαν σε 13 % των ασθενών που έλαβαν εφραβιρένζη και στο 7 % στις ομάδες ελέγχου και αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από πέντε φορές του ULN εμφανίστηκαν σε 20 % και 7 % αντιστοίχως. Ανάμεσα στους συν-μολυσμένους ασθενείς, 3 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εφραβιρένζη και 2 % στην ομάδα ελέγχου διέκοψαν εξαιτίας ηπατικών διαταραχών (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Μερικοί ασθενείς οι οποίοι πήραν τυχαίως 600 mg δύο φορές ημερησίως ανέφεραν αυξημένα συμπτώματα από το νευρικό σύστημα. Ένας ασθενής εμφάνισε ακούσιες μυϊκές συσπάσεις.

Η αντιμετώπιση της υπέρ της δόσης με εφαιβιρένζη πρέπει να αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα, στα οποία περιλαμβάνονται η παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να βοηθήσει στην προσπάθεια απομάκρυνσης της εφαιβιρένζης που δεν έχει απορροφηθεί. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με εφαιβιρένζη. Καθώς η εφαιβιρένζη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες, η κάθαρση είναι απίθανο να απομακρύνει σημαντική ποσότητα αυτού από το αίμα.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικά για συστηματική χορήγηση, μη-νουκλεοσιδικό αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.  
Κωδικός ATC: J05A G03

#### Μηχανισμός δράσης

Η εφαιβιρένζη είναι ένας NNRTI του HIV-1. Η εφαιβιρένζη είναι ένας μη-ανταγωνιστικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) του HIV-1 και δεν αναστέλλει σημαντικά την ανάστροφη μεταγραφάση (RT) του HIV-2 ή τις κυτταρικές DNA πολυμεράσες (α, β, γ ή δ).

#### Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

Η επίδραση της εφαιβιρένζης στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μια ανοικτού σχεδιασμού, θετικά ελεγχόμενη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σταθερής μονής αλληλουχίας, 3 περιόδων, 3 θεραπειών διασταυρούμενη μελέτη QT σε έναν πληθυσμό 58 υγιών ατόμων με υψηλό ποσοστό έκφρασης πολυμορφισμών CYP2B6. Η μέση  $C_{max}$  της εφαιβιρένζης σε άτομα με γονότυπο CYP2B6 \*6/\*6, έπειτα από χορήγηση ημερήσιας δόσης 600 mg επί 14 ημέρες, ήταν 2,25 φορές μεγαλύτερη από τη μέση  $C_{max}$  που παρατηρήθηκε σε άτομα με γονότυπο CYP2B6 \*1/\*1. Παρατηρήθηκε θετική σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης εφαιβιρένζης και της παράτασης του διαστήματος QTc. Με βάση τη σχέση συγκέντρωσης-QTc, η μέση παράταση του διαστήματος QTc και η ανώτερη τιμή του 90% διαστήματος εμπιστοσύνης της είναι 8,7 ms και 11,3 ms σε άτομα με γονότυπο CYP2B6 \*6/\*6, έπειτα από χορήγηση ημερήσιας δόσης 600 mg επί 14 ημέρες (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Αντιική δράση

Η συγκέντρωση της αδέσμευτης εφαιβιρένζης που απαιτείται για 90 έως 95 % αναστολή του φυσιολογικού τύπου ή των εργαστηριακά ανθεκτικών στο ζιδοβουδίνη και κλινικά απομονωμένων στελεχών *in vitro* κυμαίνονταν από 0,46 έως 6,8 nM σε σειρές λεμφοβλαστοειδών κυττάρων, περιφερικών μονοπύρηνων κυττάρων του αίματος (PBMC) και σε καλλιέργειες μακροφάγων/μονοκυττάρων.

## Ανθεκτικότητα

Η ισχύς της εφραβιρένζης σε καλλιέργεια κυττάρων έναντι ιικών παραλλαγών με υποκαταστάσεις αμινοξέων στις θέσεις 48, 108, 179, 181 ή 236 της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) ή έναντι παραλλαγών με υποκαταστάσεις αμινοξέων στην πρωτεάση ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε έναντι ιικών στελεχών φυσιολογικού τύπου. Οι απλές υποκαταστάσεις οι οποίες οδήγησαν στη μεγαλύτερη αντοχή στην εφραβιρένζη, σε κυτταρική καλλιέργεια, αντιστοιχούν σε αλλαγή μίας λευκίνης-προς-ισολευκίνη στη θέση 100 (L100I, αντίσταση 17 έως 22 φορές) και μια λυσίνη προς-ασπαραγίνη στη θέση 103 (K103N, αντίσταση 18 έως 33 φορές). Μεγαλύτερη από 100 φορές απώλεια ευαισθησίας παρατηρήθηκε έναντι παραλλαγών του HIV που εκφράζουν την K103N επιπλέον άλλων υποκαταστάσεων αμινοξέων στην ανάστροφη μεταγραφάση (RT).

Η K103N ήταν η πιο συχνά παρατηρούμενη υποκατάσταση RT σε ιικά απομονωμένα στελέχη από ασθενείς στους οποίους σημειώθηκε μία σημαντική απότομη αύξηση στο ιικό φορτίο κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με εφραβιρένζη σε συνδυασμό με ιντανιβίρη ή ζιδοβουδίνη + λαμβουδίνη. Η μετάλλαξη αυτή παρατηρήθηκε στο 90% των ασθενών που έλαβαν εφραβιρένζη και είχαν αποτυχημένο ιολογικό έλεγχο. Παρατηρήθηκαν επίσης υποκαταστάσεις στις θέσεις 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ή 225 της RT αλλά με μικρότερη συχνότητα, και συχνά μόνο σε συνδυασμό με την K103N. Το σχήμα των υποκαταστάσεων αμινοξέων στην RT σχετιζόμενων με αντίσταση στην εφραβιρένζη ήταν ανεξάρτητο από τα άλλα αντι-ικά φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό με την εφραβιρένζη.

## Διασταυρούμενη αντοχή

Το προφίλ διασταυρούμενης αντοχής στην εφραβιρένζη, στη νεβιραπίνη και στη ντελαβιρίνη, σε κυτταρική καλλιέργεια έδειξε ότι η K103N υποκατάσταση προσδίδει απώλεια ευαισθησίας και στους τρεις αναστολείς NNRTI. Δύο από τα τρία κλινικά απομονωμένα στελέχη με αντίσταση στη ντελαβιρίνη που εξετάστηκαν είχαν διασταυρούμενη αντίσταση στην εφραβιρένζη και περιείχαν την υποκατάσταση K103N. Ένα τρίτο απομονωμένο στέλεχος το οποίο έφερε μία υποκατάσταση στη θέση 236 της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) δεν είχε διασταυρούμενη αντίσταση στην εφραβιρένζη.

Ιικά απομονωμένα στελέχη από περιφερικά μονοπύρνα κύτταρα στο αίμα (PBMC) ασθενών που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες της εφραβιρένζης και τα οποία παρουσίασαν στοιχεία αποτυχίας της θεραπευτικής αγωγής (απότομη αύξηση του ιικού φορτίου), εκτιμήθηκαν ως προς την ευαισθησία σε μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI). Δεκατρία απομονωμένα στελέχη που είχαν προηγουμένως χαρακτηριστεί ως ανθεκτικά στην εφραβιρένζη ήταν επίσης ανθεκτικά και στα νεβιραπίνη και ντελαβιρίνη. Πέντε από αυτά τα απομονωμένα στελέχη με αντοχή σε NNRTI βρέθηκαν να έχουν K103N ή υποκατάσταση από βαλίνη-προς-ισολευκίνη στη θέση 108 (V108I) στην ανάστροφη μεταγραφάση (RT). Τρία από τα απομονωμένα στελέχη που εξετάστηκαν και στα οποία σημειώθηκε αποτυχία της θεραπείας με εφραβιρένζη βρέθηκε σε κυτταρική καλλιέργεια ότι παρέμειναν ευαίσθητα στην εφραβιρένζη καθώς επίσης ευαίσθητα και στη νεβιραπίνη και ντελαβιρίνη.

Η πιθανότητα διασταυρούμενης αντοχής μεταξύ της εφραβιρένζης και των ΑΠ είναι χαμηλή, λόγω των διαφορετικών ενζύμων στόχων που εμπλέκονται. Η πιθανότητα για διασταυρούμενη αντίσταση ανάμεσα στην εφραβιρένζη και στα NRTI είναι χαμηλή λόγω των διαφορετικών θέσεων δέσμευσης στο στόχο και του διαφορετικού μηχανισμού δράσης.

## Κλινική αποτελεσματικότητα

Η εφραβιρένζη δεν έχει μελετηθεί σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με προχωρημένη HIV νόσο, δηλαδή σε ασθενείς με αριθμό CD4 κυττάρων < 50 κύτταρα/mm<sup>3</sup> ή σε ασθενείς που έχουν προηγούμενα λάβει PI ή NNRTI. Είναι περιορισμένη η εμπειρία από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με συνδυασμένα θεραπευτικά σχήματα που περιλαμβάνουν διδανοσίνη ή ζαλσιταβίνη.

Δύο ελεγχόμενες μελέτες (006 και ACTG 364) διάρκειας περίπου ενός έτους με εφραβιρένζη σε συνδυασμό με NRTIs και/ή ΑΠ, κατέδειξαν μείωση του ιικού φορτίου κάτω από τα όρια ποσοτικής

μέτρησης της ανάλυσης και αύξησαν τα CD4 λεμφοκύτταρα σε ασθενείς με HIV λοίμωξη που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε αντιρετροϊκή θεραπεία και σε ασθενείς στους οποίους είχε χορηγηθεί αγωγή με NRTI. Η μελέτη 020 έδειξε παρόμοια δράση στους ασθενείς με λοίμωξη στους οποίους είχε χορηγηθεί αγωγή με NRTI σε όλη τη διάρκεια των 24 εβδομάδων. Σε αυτές τις μελέτες, η δόση της εφαιβιρένζης ήταν 600 mg μία φορά την ημέρα, η δόση της ινδιναβίρης ήταν 1.000 mg κάθε 8 ώρες όταν χρησιμοποιήθηκε μαζί με εφαιβιρένζη και 800 mg κάθε 8 ώρες όταν χρησιμοποιήθηκε χωρίς την εφαιβιρένζη. Η δόση της νελφιναβίρης ήταν 750 mg τρεις φορές την ημέρα. Οι συνήθειες δόσεις των NRTI χορηγούμενων κάθε 12 ώρες χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε μια από αυτές τις μελέτες.

Στη μελέτη 006, μία ανοιχτή τυχαιοποιημένη μελέτη, συγκρίθηκε εφαιβιρένζη + ζιδοβουδίνη + λαμβουδίνη ή εφαιβιρένζη + ινδιναβίρη με ινδιναβίρη + ζιδοβουδίνη + λαμβουδίνη σε 1.266 ασθενείς όπου απαιτείτο να μην είχαν λάβει προηγουμένως εφαιβιρένζη-, λαμβουδίνη-, NNRTI- και PI- κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη. Η μέση αρχική τιμή των κυττάρων CD4 ήταν 341 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και η μέση αρχική τιμή του επιπέδου HIV-RNA ήταν 60.250 αντίγραφα/mL. Τα στοιχεία της αποτελεσματικότητας για την μελέτη 006 σε μία υποομάδα 614 ασθενών οι οποίοι εισήχθησαν τουλάχιστον για 48 εβδομάδες παρατίθενται στον πίνακα 3. Στην ανάλυση των ποσοστών ανταπόκρισης (οι μη ολοκληρώσαντες ισοδυναμούν με αποτυχία ανάλυσης [(NC = F)], ασθενείς που διέκοψαν την μελέτη νωρίς για οποιοδήποτε λόγο ή ασθενείς στους οποίους παραλήφθηκε μία μέτρηση HIV-RNA, η οποία είχε προηγηθεί ή ήταν ακόλουθη της μέτρησης πάνω από το ποσοτικό όριο, θεωρήθηκαν με HIV-RNA πάνω από 50 ή πάνω από 400 αντίγραφα/mL για τα χρονικά σημεία που παραλήφθηκαν.

**Πίνακας 3: Στοιχεία αποτελεσματικότητας από την μελέτη 006**

		Ποσοστά ανταπόκρισης (NC = F <sup>a</sup> ) HIV-RNA πλάσματος		Μέση αλλαγή από τις αρχικές τιμές-Μετρήσεις κυττάρων CD4 κύτταρα/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>c</sup> )
		< 400 αντίγραφα/mL (95% C.I. <sup>b</sup> )	< 50 αντίγραφα/mL (95% C.I. <sup>b</sup> )	
Θεραπευτικό ό σχήμα <sup>d</sup>	n	48 εβδομάδες	48 εβδομάδες	48 εβδομάδες
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%,73%)	62% (55%,69%)	187 (11.8)
EFV + IDV	206	54% (47%,61%)	48% (41%,55%)	177 (11.3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%,52%)	40% (34%,47%)	153 (12.3)

<sup>a</sup> NC = F, noncompleter = failure.

<sup>b</sup> C.I., διάστημα εμπιστοσύνης για την αναλογία των ασθενών που ανταποκρίθηκαν.

<sup>c</sup> S.E.M., standard error of the mean (τυπικό σφάλμα από τη μέση τιμή).

<sup>d</sup> EFV, efavirenz; ZDV, ζιδοβουδίνη; 3TC, lamivudine; IDV, indinavir.

Τα αποτελέσματα μακράς διάρκειας της μελέτης 006 κατά την διάρκεια των 168 εβδομάδων (160 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη της θεραπείας με EFV+IDV, 196 ασθενείς με EFV + ZDV + 3TC και 127 ασθενείς με IDV + ZDV + 3TC, αντιστοίχως), υποστηρίζουν σταθερότητα στην ανταπόκριση από απόψεως αναλογιών των ασθενών με HIV RNA < 400 αντίγραφα/mL, HIV RNA < 50 αντίγραφα/mL και από απόψεως κύριας αλλαγής από τον αρχικό αριθμό των κυττάρων CD4.

Τα στοιχεία της αποτελεσματικότητας των μελετών ACTG 364 και 020, παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Στην μελέτη ACTG 364 εντάχθηκαν 196 ασθενείς, οι οποίοι είχαν λάβει NRTIs αλλά όχι με ΑΠ ή NNRTIs. Στην μελέτη 020 εντάχθηκαν 327 ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει NRTIs αλλά όχι ΑΠ ή NNRTIs. Οι θεράποντες γιατροί μπορούσαν να αλλάξουν το NRTI σχήμα των ασθενών τους μετά την είσοδό τους στην μελέτη. Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν υψηλότερα στους ασθενείς που άλλαξαν τη θεραπεία των NRTIs.



**Πίνακας 4: Στοιχεία αποτελεσματικότητας από τις μελέτες ACTG 364 και 020**

Αριθμός μελέτης/ Θεραπευτικά σχήματα <sup>b</sup>	n	Ποσοστά ανταπόκρισης (NC = F <sup>a</sup> ) HIV-RNA πλάσματος				Μέση αλλαγή από τις αρχικές τιμές-Μετρήσεις κυττάρων CD4	
		%	(95% C.I. <sup>c</sup> )	%	(95% C.I.)	κύτταρα/ mm <sup>3</sup>	(S.E.M. <sup>d</sup> )
Μελέτη ACTG 364 48 εβδομάδες		< 500 αντίγραφα/mL		< 50 αντίγραφα/mL			
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Μελέτη 020 24 εβδομάδες		< 400 αντίγραφα/mL		< 50 αντίγραφα/mL			
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

<sup>a</sup> NC = F, noncompleter = failure.

<sup>b</sup> EFV, efavirenz; ZDV, ζιδοβουδίνη; 3TC, lamivudine; IDV, indinavir; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NFV, nelfinavir.

<sup>c</sup> C.I., διάστημα εμπιστοσύνης για την αναλογία των ασθενών που ανταποκρίθηκαν.

<sup>d</sup> S.E.M., standard error of the mean (τοπικό σφάλμα από τη μέση τιμή).

---, δεν μελετήθηκε.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η μελέτη AI266922 ήταν μία ανοικτής επισήμανσης μελέτη για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής, της ασφάλειας, της ανεκτικότητας και της αντι-ικικής δράσης του SUSTIVA σε συνδυασμό με διδανασίνη και εμτρισταβίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς με και χωρίς πρότερη αντιρετροϊκή εμπειρία. Τριάντα επτά ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως 6 ετών (διάμεσος 0,7 έτη) έλαβαν θεραπεία με SUSTIVA. Κατά την έναρξη, το διάμεσο HIV-1 RNA στο πλάσμα ήταν 5,88 log<sub>10</sub> αντίγραφα/mL, ο διάμεσος αριθμός των κυττάρων CD4+ ήταν 1144 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και το διάμεσο ποσοστό των CD4+ ήταν 25%. Ο διάμεσος χρόνος στη θεραπεία της μελέτης ήταν 132 εβδομάδες. Το 27% των ασθενών διακόπηκαν πριν από την Εβδομάδα 48. Με χρήση της ανάλυσης ITT, τα συνολικά ποσοστά ασθενών με HIV RNA <400 αντίγραφα/mL και <50 αντίγραφα/mL κατά την Εβδομάδα 48 ήταν 57% (21/37) και 46% (17/37), αντιστοίχως. Η διάμεση αύξηση του αριθμού των CD4+ από την έναρξη στις 48 εβδομάδες ήταν 215 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και η διάμεση αύξηση του ποσοστού των CD4+ ήταν 6%.

Η μελέτη PACTG 1021 ήταν μία ανοικτής επισήμανσης μελέτη για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής, της ασφάλειας, της ανεκτικότητας και της αντι-ικικής δράσης του SUSTIVA σε συνδυασμό με διδανασίνη και εμτρισταβίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς χωρίς πρότερη αντιρετροϊκή εμπειρία. Σαράντα τρεις ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως 21 ετών (διάμεση ηλικία 9,6 ετών) έλαβαν δόση SUSTIVA. Κατά την έναρξη, το διάμεσο HIV-1 RNA στο πλάσμα ήταν 4,8 log<sub>10</sub> αντίγραφα/mL, ο διάμεσος αριθμός των κυττάρων CD4+ ήταν 367 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και το διάμεσο ποσοστό των CD4+ ήταν 18%. Ο διάμεσος χρόνος στη θεραπεία της μελέτης ήταν 181 εβδομάδες. Το 16% των ασθενών διακόπηκαν πριν από την Εβδομάδα 48. Με χρήση της ανάλυσης ITT, τα συνολικά ποσοστά ασθενών με HIV RNA <400 αντίγραφα/mL και <50 αντίγραφα/mL κατά την Εβδομάδα 48 ήταν 77% (33/43) και 70% (30/43), αντιστοίχως. Η διάμεση αύξηση του αριθμού των CD4+ από την έναρξη στις 48 εβδομάδες ήταν 238 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και η διάμεση αύξηση του ποσοστού των CD4+ ήταν 13%.

Η μελέτη PACTG 382 ήταν μία ανοικτής επισήμανσης μελέτη για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής, της ασφάλειας, της ανεκτικότητας και της αντι-ικικής δράσης του SUSTIVA σε συνδυασμό με νεφριναβίρη και ένα NRTI σε παιδιατρικούς ασθενείς χωρίς πρότερη αντιρετροϊκή

εμπειρία και με πρότερη εμπειρία με NRTI. Εκατόν δύο ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως 16 ετών (διάμεση ηλικία 5,7 ετών) έλαβαν θεραπεία με SUSTIVA. Ογδόντα επτά τοις εκατό των ασθενών είχαν λάβει πρότερη αντιρετροϊκή θεραπεία. Κατά την έναρξη, το διάμεσο HIV-1 RNA στο πλάσμα ήταν 4,57 log<sub>10</sub> αντίγραφα/mL, ο διάμεσος αριθμός των κυττάρων CD4+ ήταν 755 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και το διάμεσο ποσοστό των CD4+ ήταν 30%. Ο διάμεσος χρόνος στη θεραπεία της μελέτης ήταν 118 εβδομάδες. Το 25% των ασθενών διακόπηκαν πριν από την Εβδομάδα 48. Με χρήση της ανάλυσης ITT, τα συνολικά ποσοστά ασθενών με HIV RNA <400 αντίγραφα/mL και <50 αντίγραφα/mL κατά την Εβδομάδα 48 ήταν 57% (58/102) και 43% (44/102), αντιστοίχως. Η διάμεση αύξηση του αριθμού των CD4+ από την έναρξη στις 48 εβδομάδες ήταν 128 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και η διάμεση αύξηση του ποσοστού των CD4+ ήταν 5%.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της εφαιβιρένζης στο πλάσμα 1,6 - 9,1 μM επιτεύχθηκαν εντός 5 ωρών μετά από τη χορήγηση εφάπαξ δόσεων από το στόμα από 100 mg έως 1.600 mg σε μη μολυσμένους εθελοντές. Δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C<sub>max</sub>) και στην περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης AUC παρατηρήθηκαν για δόσεις έως 1.600 mg. Οι αυξήσεις ήταν λιγότερο από αναλογικές γεγονός που υπονοεί μειωμένη απορρόφηση σε υψηλότερες δόσεις. Ο χρόνος μέχρι τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (3 - 5 ώρες) δεν μεταβλήθηκε μετά από πολλαπλές δόσεις και οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν σε 6 - 7 ημέρες.

Σε προσβεβλημένους με HIV - ασθενείς σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι μέσες τιμές συγκεντρώσεως C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub>, και AUC ήταν γραμμικές με ημερήσιες δόσεις 200 mg, 400 mg και 600 mg. Σε 35 ασθενείς που έπαιρναν 600 mg εφαιβιρένζη μία φορά την ημέρα, οι συγκεντρώσεις C<sub>max</sub> σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 12,9 μM ± 3,7 μM (29%) [μέσες συγκεντρώσεις ± S.D. (% C.V.)], οι ελάχιστες συγκεντρώσεις C<sub>min</sub> σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 5,6 μM ± 3.2 μM (57%) και AUC ήταν 184 ± 73 μM·h.(40%).

### Επίδραση της τροφής

Η βιοδιαθεσιμότητα μιας εφάπαξ δόσης 600 mg σκληρών καψακίων εφαιβιρένζης σε μη μολυσμένους εθελοντές αυξήθηκε σε 22 % και 17 %, αντίστοιχα, όταν δόθηκε μαζί με γεύμα υψηλών λιπαρών ή κανονικής σύνθεσης, σε σχέση με την βιοδιαθεσιμότητα δόσης 600 mg που δόθηκε σε συνθήκες νηστείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Βιοδιαθεσιμότητα του περιεχομένου του σκληρού καψακίου όταν αναμειγνύεται με τροφές

Σε υγιείς ενήλικες ασθενείς, η τιμή AUC της εφαιβιρένζης όταν χορηγείται ως το περιεχόμενο τριών σκληρών καψακίων των 200 mg αναμειγμένων με 2 κουταλιές του γλυκού ορισμένων τροφών (πουρές μήλων, ζελέ σταφυλιού, γιαούρτι ή φόρμουλα για βρέφη) πληροί τα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας για την AUC ολόκληρου του καψακίου όταν χορηγείται σε συνθήκες νηστείας.

### Κατανομή

Η εφαιβιρένζη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό (περίπου 99,5 - 99,75%) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, κυρίως με την αλβουμίνη. Σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη (n = 9), οι οποίοι έλαβαν 200 έως 600 mg εφαιβιρένζη μία φορά την ημέρα για τουλάχιστον ένα μήνα, οι συγκεντρώσεις στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό κυμαίνονταν από 0,26 έως 1,19% (μέσος όρος 0,69%) των αντίστοιχων συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Αυτή η αναλογία είναι κατά προσέγγιση 3 φορές μεγαλύτερη από το μη δεσμευμένο με πρωτεΐνες (ελεύθερο) κλάσμα της εφαιβιρένζης στο πλάσμα.

### Βιομετασχηματισμός

Μελέτες στον άνθρωπο και μελέτες *in vitro* που χρησιμοποιούν μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος, έχουν επιδείξει ότι την εφαιβιρένζη μεταβολίζεται κυρίως από το σύστημα P450 του κυτοχρώματος σε υδροξυλιωμένους μεταβολίτες και ακολουθεί γλυκουρονίδωση αυτών των υδροξυλιωμένων μεταβολιτών. Αυτοί οι μεταβολίτες είναι ουσιαστικά ανενεργοί έναντι του HIV-1. Οι *in vitro* μελέτες υποδηλώνουν ότι τα CYP3A4 και CYP2B6 είναι τα κύρια ισοένζυμα που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό της εφαιβιρένζης και ότι αυτό αναστέλλει στο P450 τα ισοένζυμα 2C9, 2C19 και 3A4. Στις *in vitro* μελέτες, την εφαιβιρένζη δεν ανέστειλε το CYP2E1 και ανέστειλε το CYP2D6 και το CYP1A2, μόνο σε συγκεντρώσεις πολύ πάνω από αυτές που επιτυγχάνονται κλινικά.

Η έκθεση του πλάσματος στην εφαιβιρένζη μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με ομοζυγωτική γενετική παραλλαγή G516T του ισοενζύμου CYP2B6. Οι κλινικές επιπλοκές αυτού του είδους συσχέτισης δεν είναι γνωστές. Ωστόσο, η πιθανότητα για αυξημένη συχνότητα εμφάνισης και σοβαρότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την εφαιβιρένζη, δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Η εφαιβιρένζη έχει δειχθεί ότι επάγει τα CYP3A4 και CYP2B6, με αποτέλεσμα την επαγωγή του ίδιου του μεταβολισμού τους, που μπορεί να έχει κλινική σημασία σε ορισμένους ασθενείς. Σε μη προσβεβλημένους εθελοντές, πολλαπλές δόσεις των 200 - 400 mg την ημέρα για 10 ημέρες είχαν ως αποτέλεσμα μικρότερη από την προβλεπόμενη έκταση της συσσώρευσης (22 - 42 % χαμηλότερη) και μικρότερο τελικό χρόνο ημιζωής σε σύγκριση με την χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης (βλέπε παρακάτω). Η εφαιβιρένζη έχει επίσης δειχθεί ότι επάγει το UGT1A1. Οι εκθέσεις στη ραλτεγκραβίρη (ένα υπόστρωμα του UGT1A1) μειώνονται με την παρουσία της εφαιβιρένζης (βλέπε παράγραφο 4.5, πίνακας 2).

Αν και τα *in vitro* δεδομένα υποδηλώνουν ότι η εφαιβιρένζη αναστέλλει τα CYP2C9 και CYP2C19, υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές τόσο για αυξημένες όσο και για μειωμένες εκθέσεις στα υποστρώματα αυτών των ενζύμων όταν συγχωρηγούνται *in vivo* με εφαιβιρένζη. Η καθαρή επίδραση της συγχωρήγησης δεν είναι σαφής.

#### Αποβολή

Η εφαιβιρένζη έχει σχετικά μεγάλη τελική ημιζωή τουλάχιστον 52 έως 76 ώρες μετά από εφάπαξ δόσεις και 40 - 55 ώρες μετά από πολλαπλές δόσεις. Περίπου 14 - 34 % μιας ραδιοσημασμένης δόσης του εφαιβιρένζης ανακτήθηκε στα ούρα και λιγότερο από 1 % της δόσης αποβλήθηκε στα ούρα ως αναλλοίωτη εφαιβιρένζη.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη εφάπαξ δόσης, η ημίσεια ζωή διπλασιάστηκε στον ένα ασθενή με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία Γ), δείχνοντας μία πιθανότητα για μεγαλύτερου βαθμού συσσώρευση. Μία μελέτη πολλαπλών δόσεων δεν έδειξε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία Α), σε σύγκριση με μάρτυρες. Δεν υπήρξαν επαρκή δεδομένα ώστε να προσδιορισθεί εάν η μέτρια ή η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία Β ή Γ) επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης.

#### Φύλο, φυλή, ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική του εφαιβιρένζης σε ασθενείς φαίνεται να είναι όμοια μεταξύ γυναικών και ανδρών και μεταξύ των φυλετικών ομάδων ασθενών, που μελετήθηκαν. Αν και περιορισμένα στοιχεία, αναφέρουν ότι γυναίκες καθώς και Ασιάτες ασθενείς και ασθενείς από την Νήσο του Ειρηνικού (Pacific Island) μπορεί να έχουν υψηλότερη έκθεση στη εφαιβιρένζη, δεν εμφανίζονται να είναι λιγότερο ανεκτικοί στη εφαιβιρένζη. Δεν έχουν γίνει μελέτες φαρμακοκινητικής σε ηλικιωμένους.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι για την εφαιβιρένζη σταθερής κατάστασης σε παιδιατρικούς ασθενείς είχαν προβλεφθεί από ένα φαρμακοκινητικό πληθυσμιακό μοντέλο και συνοψίζονται στον Πίνακα 5 ανά εύρος βάρους που αντιστοιχεί στις συνιστώμενες δόσεις.

**Πίνακας 5: Προβλεπόμενη φαρμακοκινητική εφαιβιρένζης σταθερής κατάστασης (καψάκια/διασπορά καψακίου) σε παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη HIV**

Σωματικό βάρος	Δόση	Μέση AUC <sub>(0-24)</sub> μΜ·h	Μέση C <sub>max</sub> μg/mL	Μέση C <sub>min</sub> μg/mL
3,5-5 kg	100 mg	220,52	5,81	2,43
5-7,5 kg	150 mg	262,62	7,07	2,71
7,5-10 kg	200 mg	284,28	7,75	2,87
10-15 kg	200 mg	238,14	6,54	2,32
15-20 kg	250 mg	233,98	6,47	2,3
20-25 kg	300 mg	257,56	7,04	2,55
25-32,5 kg	350 mg	262,37	7,12	2,68
32,5-40 kg	400 mg	259,79	6,96	2,69
>40 kg	600 mg	254,78	6,57	2,82

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η εφαιβιρένζη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή μιτογόνος σε συμβατικές μεθόδους προσδιορισμού γονοτοξικότητας.

Η εφαιβιρένζη προκάλεσε εμβρυϊκή απορρόφηση σε αρουραίους. Έχουν παρατηρηθεί δυσπλασίες σε 3 από 20 έμβρυα-νεογέννητα κυνομολγών πιθήκων στους οποίους οι δόσεις που χορηγήθηκαν είχαν ως αποτέλεσμα συγκεντρώσεις της εφαιβιρένζης στο πλάσμα παρόμοιες με εκείνες που εμφανίζονται στον άνθρωπο. Παρατηρήθηκαν ανεγκεφαλία και ετερόπλευρη ανοφθαλμία με δευτερογενή διόγκωση της γλώσσας σε ένα έμβρυο, μικροφθαλμία σε ένα άλλο και λυκόστομα σε ένα τρίτο. Δεν παρατηρήθηκαν δυσπλασίες σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών που τους χορηγήθηκε εφαιβιρένζη.

Παρατηρήθηκε υπερπλασία των χοληφόρων στο ήπαρ κυνομολγών πιθήκων στους οποίους χορηγήθηκε εφαιβιρένζη για  $\geq 1$  έτος σε δόση που είχε ως αποτέλεσμα μέσες τιμές AUC περίπου 2 φορές μεγαλύτερες από εκείνες στον άνθρωπο όταν χορηγείται η συνιστώμενη δόση. Η υπερπλασία των χοληφόρων στο ήπαρ υποχώρησε με τη διακοπή της δόσολογίας. Ίνωση των χοληφόρων έχει παρατηρηθεί σε αρουραίους. Παρατηρήθηκαν μη συνεχείς σπασμοί σε μερικούς πιθήκους στους οποίους χορηγήθηκε εφαιβιρένζη για  $\geq 1$  έτος, σε δόσεις που οδήγησαν σε τιμές AUC στο πλάσμα 4 ως 13 φορές υψηλότερες από αυτές στους ανθρώπους στους οποίους χορηγήθηκε η συνιστώμενη δόση (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Σε μελέτες καρκινογένεσης παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα ηπατικών και πνευμονικών όγκων σε θηλυκά ποντίκια αλλά όχι στα αρσενικά ποντίκια. Ο μηχανισμός σχηματισμού όγκων και η ενδεχόμενη συσχέτιση με τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή.

Οι μελέτες καρκινογένεσης στα αρσενικά ποντίκια και στους αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους ήταν αρνητικές. Ενώ η ενδεχόμενη καρκινογένεση στους ανθρώπους δεν είναι γνωστή, τα στοιχεία αυτά δεικνύουν ότι το κλινικό όφελος της εφαιβιρένζης υπερτερεί του κινδύνου ενδεχόμενης καρκινογένεσης στους ανθρώπους.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Sustiva 50 mg καψάκια, σκληρά

Πυρήνας καψακίου: Νάτριο λαουρυλοθειικό, Μονοϋδρική λακτόζη, Στεατικό μαγνήσιο, Άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίου

Κέλυφος των καψακίων: Ζελατίνη, Νάτριο λαουρυλοθειικό, Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), διοξείδιο του τιτανίου (E171), Διοξείδιο του πυριτίου (E551)

Μελάνι εκτύπωσης: Πορφυρό καρμινικό οξύ (E120), Ινδικοκαρμίνιο (E132), Διοξείδιο του τιτανίου (E171).

#### Sustiva 100 mg καψάκια, σκληρά

Πυρήνας καψακίου: Νάτριο λαουρυλοθειικό, Μονοϋδρική λακτόζη, Στεατικό μαγνήσιο, Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο

Κέλυφος των καψακίων: Ζελατίνη, Νάτριο λαουρυλοθειικό, Διοξείδιο του τιτανίου (E171), Διοξείδιο του πυριτίου(E 551)

Μελάνι εκτύπωσης: Πορφυρό καρμινικό οξύ (E120), Ινδικοκαρμίνιο (E132), Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

#### Sustiva 200 mg καψάκια, σκληρά

Πυρήνας καψακίου: Νάτριο λαουρυλοθειικό, Μονοϋδρική λακτόζη, Στεατικό μαγνήσιο, Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο

Κέλυφος των καψακίων: Ζελατίνη, Νάτριο λαουρυλοθειικό, Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), Διοξείδιο του πυριτίου(E 551)

Μελάνι εκτύπωσης: Πορφυρό καρμινικό οξύ (E120), Ινδικοκαρμίνιο (E132), Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

Sustiva 50 mg καψάκια, σκληρά

Sustiva 100 mg καψάκια, σκληρά  
3 χρόνια.

Sustiva 200 mg καψάκια, σκληρά

Για τις φιάλες: 3 χρόνια.

Για τις κυψέλες: 2 χρόνια.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Sustiva 50 mg καψάκια, σκληρά

Φιάλες από HDPE με καπάκι ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιάλη με 30 σκληρά καψάκια.

Sustiva 100 mg καψάκια, σκληρά

Φιάλες από HDPE με καπάκι ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιάλη με 30 σκληρά καψάκια.

Sustiva 200 mg καψάκια, σκληρά

Φιάλες από HDPE με καπάκι ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιάλη με 90 σκληρά καψάκια.

Συσκευασίες των 42 x 1 σκληρά καψάκια σε διάτρητες κυψέλες αλουμινίου, μονάδων δόσης.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

### Χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό

Για ασθενείς ηλικίας 3 μηνών τουλάχιστον και που ζυγίζουν τουλάχιστον 3,5 kg, οι οποίοι δεν μπορούν να καταπιούν καψάκια, το περιεχόμενο ενός καψακίου μπορεί να χορηγηθεί με μικρή ποσότητα (1-2 κουταλιές του γλυκού) τροφής με χρήση της μεθόδου χορήγησης με διασπορά καψακίου. Πρέπει να παρέχονται οδηγίες στους ασθενείς και στους φροντιστές τους για το προσεχτικό άνοιγμα του καψακίου ώστε να αποφεύγεται η απόχυση ή η διασπορά του περιεχομένου του καψακίου στον αέρα. Συνιστάται η διατήρηση του καψακίου με το καπάκι προς τα επάνω και η αφαίρεση του καπακιού από το σώμα του καψακίου. Στη συνέχεια, το περιεχόμενο του καψακίου αναμειγνύεται με την τροφή σε ένα μικρό δοχείο. Το μίγμα πρέπει να χορηγείται το συντομότερο, όχι περισσότερο από 30 λεπτά μετά την ανάμιξη. Μετά τη χορήγηση του μίγματος εφραβιρένζης-τροφής, πρέπει να προστεθεί μία μικρή επιπλέον ποσότητα (2 κουταλιές του γλυκού περίπου) τροφής στο άδειο δοχείο, να ανακατευθεί για τη διασπορά του εναπομείναντος φαρμάκου και να χορηγηθεί στον ασθενή. Δεν πρέπει να καταναλώνεται πρόσθετη τροφή για διάστημα έως 2 ωρών από τη χορήγηση της εφραβιρένζης.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/99/110/001 - 004

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Μαΐου 1999

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Απρίλιος 2014

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Δεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sustiva 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg εφাবιρένζη.

### Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 249,6 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Σκούρο κίτρινο, σχήμα καψακίου, με τυπωμένο το νούμερο “Sustiva” και στις δύο πλευρές.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Sustiva ενδείκνυται ως αντι-ικική θεραπεία συνδυασμού σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 3 μηνών και μεγαλύτερα και που ζυγίζουν τουλάχιστον 3,5 kg με λοίμωξη από τον ιό-1 της ανοσοανεπάρκειας στον άνθρωπο (HIV-1) λοίμωξη.

Το Sustiva δεν έχει μελετηθεί ικανοποιητικά σε ασθενείς με προχωρημένη HIV νόσο, δηλαδή σε ασθενείς με αριθμό κυττάρων CD4 < 50 κύτταρα/mm<sup>3</sup>, ή κατόπιν αποτυχίας θεραπευτικών σχημάτων που περιλαμβάνουν PIs. Αν και δεν έχει τεκμηριωθεί διασταυρούμενη ανοχή της εφাবιρένζης με αναστολείς πρωτεάσης, προς το παρόν δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία αποτελεσματικότητας από την επακόλουθη χρήση βασικής θεραπείας συνδυασμού PI μετά την αποτυχία της θεραπευτικής αγωγής με Sustiva.

Για περίληψη των κλινικών και φαρμακοδυναμικών πληροφοριών, βλέπε παράγραφο 5.1.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό έμπειρο στο χειρισμό της HIV λοίμωξης.

#### Δοσολογία

Η εφাবιρένζη πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Για να βελτιωθεί η ανοχή στις ανεπιθύμητες αντιδράσεις από το νευρικό σύστημα, συνιστάται η χορήγηση πριν από την κατάκλιση (βλέπε παράγραφο 4.8).

*Ενήλικες και έφηβοι που ζυγίζουν περισσότερο από 40 κιλά*

Η συνιστώμενη δόση εφাবιρένζης σε συνδυασμό με ανάλογους νουκλεοσιδίων αναστολείς της αναστροφής μεταγραφάσης (NRTIs) με ή χωρίς ΑΠ (βλέπε παράγραφο 4.5) είναι 600 mg χορηγούμενο από το στόμα, μία φορά ημερησίως.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία εφραβιρένζη δεν ενδείκνυται για παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 40 kg. Τα σκληρά καψάκια εφραβιρένζης είναι διαθέσιμα για αυτούς τους ασθενείς.

#### *Αναπροσαρμογή της δόσης*

Εάν η εφραβιρένζη συγχωρηγείται με βορικοναζόλη, η δόση συντήρησης του βορικοναζόλη πρέπει να αυξηθεί στα 400 mg κάθε 12 ώρες και η δόση της εφραβιρένζης πρέπει να μειωθεί κατά 50 %, π.χ. στα 300 mg μία φορά ημερησίως. Όταν σταματήσει η θεραπεία με βορικοναζόλη, πρέπει να επαναφέρεται η αρχική δόση της εφραβιρένζης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Εάν η εφραβιρένζη συγχωρηγείται με ριφαμπικίνη σε ασθενείς βάρους 50 kg ή άνω, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης της εφραβιρένζης σε 800 mg/ ημερησίως (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική της εφραβιρένζης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ωστόσο, λιγότερο από 1 % της δόσης της εφραβιρένζης απεκκρίνεται αναλλοίωτο με τα ούρα, οπότε η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην απομάκρυνση της εφραβιρένζης πρέπει να είναι ελάχιστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Ασθενείς με ήπια ηπατική νόσο μπορούν να λαμβάνουν θεραπεία με την συνήθη για αυτούς συνιστώμενη δόση εφραβιρένζης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για δόσο-εξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως για συμπτώματα του νευρικού συστήματος (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της εφραβιρένζης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 μηνών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 3,5 kg, δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Συνιστάται η εφραβιρένζη να λαμβάνεται με άδειο στομάχι. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της εφραβιρένζης που τηρούνται μετά τη χορήγηση της εφραβιρένζης με φαγητό μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση στη συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων (βλέπε παραγράφους 4.4. και 5.2).

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh Κατηγορία Γ) (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ταυτόχρονη χορήγηση με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη, πιμοζίδη, μεπεριδίλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβάδους όλυρας (για παράδειγμα εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη), διότι η εφραβιρένζη ανταγωνίζεται για το CYP3A4 και αυτό μπορεί να οδηγήσει στην αναστολή του μεταβολισμού και στην πιθανή πρόκληση σοβαρών και/ή επικίνδυνων για τη ζωή ανεπιθύμητων αντιδράσεων [για παράδειγμα, καρδιακές αρρυθμίες, παρατεταμένη καταστολή ή αναπνευστική καταστολή] (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χορήγηση με ελμπασβίρη (EBR) και γραζοπρεβίρη (GZR) λόγω της πιθανότητας σημαντικών μειώσεων στις συγκεντρώσεις της EBR και της GZR στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).



Φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν υπερικό ή St John's wort (*Hypericum perforatum*) λόγω του κινδύνου μειωμένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα και μειωμένων κλινικών αποτελεσμάτων της εφραβιρένζης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με:

- οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου θανάτου ή συγγενούς παράτασης του διαστήματος QTc σε ηλεκτροκαρδιογραφήματα ή με οποιαδήποτε άλλη κλινική κατάσταση η οποία είναι γνωστό ότι παρατείνει το διάστημα QTc.
- ιστορικό συμπτωματικών καρδιακών αρρυθμιών ή με κλινικά σημαντική βραδυκαρδία ή με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια συνοδευόμενη από μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας.
- σοβαρές διαταραχές της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών π.χ. υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία.

Ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (προαρρυθμικά).

Αυτά τα φάρμακα περιλαμβάνουν:

- αντιαρρυθμικά κατηγοριών IA και III,
- νευροληπτικά, αντικαταθλιπτικούς παράγοντες,
- ορισμένα αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένων μερικών παραγόντων των ακόλουθων κατηγοριών: μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, ιμιδαζολικοί και τριαζολικοί αντιμυκητιασικοί παράγοντες,
- ορισμένα μη κατασταλτικά αντιισταμινικά (τερφεναδίνη, αστεμιζόλη),
- σισαπρίδη,
- φλεκαϊνίδη,
- ορισμένα ανθελονοσιακά,
- μεθαδόνη.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η εφραβιρένζη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως μεμονωμένος παράγοντας στη θεραπεία HIV ή να προστίθεται ως μοναδικός παράγοντας σε μία αποτυχημένη θεραπευτική αγωγή. Ανθεκτικός ιός εμφανίζεται γρήγορα όταν η εφραβιρένζη χορηγείται ως μονοθεραπεία. Κατά την επιλογή νέου(ων) αντιρετροϊκού(ών) παράγοντα(ων) που θα χρησιμοποιηθεί(ούν) σε συνδυασμό με την εφραβιρένζη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο της ύψους διασταυρούμενης αντοχής (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η συγχορήγηση εφραβιρένζης με ένα δισκίο σταθερού συνδυασμού που περιέχει εφραβιρένζη, εμπρισιταβίνη, και τενοφοβίρη δισπροξίλη, δεν συνιστάται εκτός και αν απαιτείται για ρύθμιση της δόσης (για παράδειγμα με ριφαμπικίνη).

Η συγχορήγηση σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης με εφραβιρένζη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5). Η συγχορήγηση βελπατασβίρης/σοφοσμπουβίρης/βοξιλανπρεβίρης με εφραβιρένζη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης με εφραβιρένζη ενδέχεται να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της γκλεκαπρεβίρης και της πιμπρεντασβίρης, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική επίδραση. Η συγχορήγηση γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης με εφραβιρένζη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση εκχυλισμάτων *Ginkgo biloba* δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Όταν συνταγογραφούνται φαρμακευτικά προϊόντα για ταυτόχρονη χορήγηση με εφραβιρένζη, οι γιατροί θα πρέπει να αναφέρονται στην αντίστοιχη Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Εάν διακοπεί ένα αντιρετροϊκό φαρμακευτικό προϊόν σε μία συνδυασμένη θεραπεία, λόγω υποψίας για δυσανεξία, θα πρέπει να εξετάζεται σοβαρά η ταυτόχρονη διακοπή όλων των αντιρετροϊκών

φαρμακευτικών προϊόντων. Η χορήγηση των αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να ξαναρχίσει την ίδια στιγμή που θα εξαφανιστούν τα συμπτώματα δυσανεξίας. Δε συνιστάται διαλείπουσα μονοθεραπεία και διαδοχική επανέναρξη των αντιρετροϊκών παραγόντων λόγω του αυξημένου ενδεχομένου επιλογής ανθεκτικών ιών.

### Εξάνθημα

Έχει αναφερθεί ελαφρό-έως- μέτριο εξάνθημα σε κλινικές μελέτες με εφαιβιρένζη, το οποίο όμως υποχωρεί με τη συνέχιση της θεραπευτικής αγωγής. Κατάλληλα αντιισταμινικά ή-και κορτικοστεροειδή μπορεί να βελτιώσουν την ανοχή και να επιταχύνουν την υποχώρηση του εξανθήματος. Σοβαρής μορφής εξάνθημα που συνοδεύεται με φυσαλίδες στο δέρμα, υγρή απολέπιση ή εξέλκωση έχει αναφερθεί σε λιγότερο από 1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε αγωγή με εφαιβιρένζη. Η συχνότητα πολύμορφου ερυθήματος ή Συνδρόμου Stevens-Johnson ήταν περίπου 0,1%. Πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση της εφαιβιρένζης σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρής μορφής εξάνθημα συνοδευόμενο με φυσαλίδες, απολέπιση, συμμετοχή του βλεννογόνου ή πυρετό. Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας με εφαιβιρένζη, θα πρέπει να μελετηθεί και η διακοπή της θεραπείας με άλλους αντι-ρετροϊκούς παράγοντες προς αποφυγή της ανάπτυξης ιού ανθεκτικού (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η εμπειρία με εφαιβιρένζη σε ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες της κατηγορίας των NNRTIs είναι περιορισμένη (βλέπε παράγραφο 4.8). Η εφαιβιρένζη δεν συνιστάται σε ασθενείς που είχαν μία δερματική αντίδραση απειλητική για τη ζωή ( π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson) ενώ λάμβαναν άλλο NNRTI.

### Ψυχιατρικά συμπτώματα

Ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν εφαιβιρένζη. Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτές τις σοβαρές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ειδικότερα, η σοβαρή κατάθλιψη ήταν πιο κοινή σε αυτούς με ιστορικό κατάθλιψης. Υπήρξαν επίσης κάποιες αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για σοβαρή κατάθλιψη, θάνατο από αυτοκτονία, παραλήρημα, συμπεριφορά τύπου ψύχωσης και κατατονία. Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται οδηγία έτσι ώστε, όταν εμφανίσουν συμπτώματα όπως σοβαρή κατάθλιψη, ψύχωση ή αυτοκτονικό ιδεασμό να επικοινωνούν με τον γιατρό τους αμέσως ώστε αυτός να εκτιμήσει την πιθανότητα να συνδέονται τα συμπτώματα αυτά με τη χρήση της εφαιβιρένζης και αν συμβαίνει αυτό, να σταθμίζει εάν οι κίνδυνοι της συνεχιζόμενης θεραπείας υπερσχούν του οφέλους (βλέπε παράγραφο 4.8).

### Συμπτώματα νευρικού συστήματος:

Συμπτώματα που περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται μόνο σε, ζάλη, αϋπνία, υπνηλία, μειωμένη ικανότητα για συγκέντρωση και μη φυσιολογικά όνειρα, έχουν συχνά αναφερθεί ως ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ασθενείς που έλαβαν εφαιβιρένζη 600 mg ημερησίως σε κλινικές μελέτες (βλέπε παράγραφο 4.8). Στα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της πρώτης ή των πρώτων δύο ημερών της θεραπείας και γενικά εξαφανίζονται μετά τις πρώτες δύο έως τέσσερις εβδομάδες. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι αν αυτά τα κοινά συμπτώματα εμφανιστούν, μπορούν να βελτιωθούν με τη συνέχιση της θεραπείας και δεν προδικάζουν την επακόλουθη εμφάνιση κάποιου από τα λιγότερο συχνά εμφανιζόμενα ψυχιατρικά συμπτώματα.

### Σπασμοί

Σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν εφαιβιρένζη παρατηρήθηκαν σπασμοί, γενικά επί της παρουσίας γνωστού ιατρικού ιστορικού επιληπτικών κρίσεων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται πρωταρχικά στο ήπαρ όπως η φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και η φαινοβαρβιτάλη, μπορεί να χρειάζονται περιοδικό έλεγχο των επιπέδων στο πλάσμα. Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης, οι συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα μειώθηκαν όταν αυτή συγχωρηγήθηκε με εφαιβιρένζη (βλέπε παράγραφο 4.5). Απαιτείται προσοχή για οποιοδήποτε ασθενή με ιστορικό επιληπτικών σπασμών.

## Ηπατικά περιστατικά

Μερικές από τις αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για ηπατική ανεπάρκεια παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που δεν είχαν προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή άλλους αναγνωρίσιμους παράγοντες κινδύνου ( βλέπε παράγραφο 4.8). Πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο ελέγχου των ηπατικών ενζύμων για ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία ή άλλους παράγοντες κινδύνου

## Παράταση του Διαστήματος QTc

Έχει παρατηρηθεί παράταση του διαστήματος QTc με τη χρήση εφαβιρένζης (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Να εξετάζονται εναλλακτικές της εφαβιρένζης για ταυτόχρονη χορήγηση με κάποιο φάρμακο με γνωστό κίνδυνο κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου ή όταν πρόκειται να χορηγηθεί σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου.

## Η επίδραση της τροφής

Η χορήγηση της εφαβιρένζης με τροφές μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην εφαβιρένζη (βλέπε παράγραφο 5.2) και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται η εφαβιρένζη να λαμβάνεται με άδειο στομάχι κατά προτίμηση κατά την κατάκλιση

## Σύνδρομο Επανεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία που προκαλείται από *Pneumocystis jiroveci* (πρώην γνωστό ως *Pneumocystis carinii*) Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

## Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

## Οστεονέκρωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να

ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Ηπατική νόσος*

Η εφαβιρένζη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ( βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.2) και δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτριου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία επειδή δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να εκτιμηθεί εάν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσολογίας. Λόγω του εκτεταμένου μεταβολισμού της εφαβιρένζης με μεσολάβηση του κυτοχρώματος P450 και λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση της εφαβιρένζης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες δόσο-εξαρτώμενες, κυρίως συμπτώματα από το νευρικό σύστημα. Πρέπει να πραγματοποιούνται εργαστηριακές εξετάσεις για την εκτίμηση της ηπατικής νόσου σε τακτικά διαστήματα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της εφαβιρένζης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σημαντικές προϋπάρχουσες διαταραχές του ήπατος. Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές και πιθανές θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργής ηπατίτιδας εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Εάν παρατηρηθεί επιδείνωση της ηπατικής νόσου ή επίμονα υψηλές τρανσαμινάσες στον ορό πάνω από 5 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, το όφελος της συνέχισης της θεραπείας με εφαβιρένζη πρέπει να αντισταθμίζεται κατά των πιθανών κινδύνων σημαντικής ηπατικής τοξικότητας. Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη διακοπή ή παύση από τη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα σχετιζόμενα με την ηπατική τοξικότητα, συνιστάται επίσης παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντιϊικής θεραπείας για την ηπατίτιδα Β ή C, θα πρέπει να γίνεται αναφορά στο αντίστοιχο φύλλο οδηγιών αυτών των φαρμακευτικών σκευασμάτων.

### *Νεφρική ανεπάρκεια*

Φαρμακοκινητική της εφαβιρένζης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, λιγότερο από το 1% μιας δόσης της εφαβιρένζης αποβάλλεται αμετάβλητο στα ούρα και έτσι, η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην απέκκριση της εφαβιρένζης πρέπει να είναι ελάχιστη (βλέπε παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και για αυτό το λόγο συνιστάται στενή παρακολούθηση σε αυτόν τον πληθυσμό.

### *Μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς*

Ανεπαρκής αριθμός μεγαλύτερης ηλικίας ασθενών έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες για να εξακριβωθεί εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η εφαβιρένζη δεν έχει εκτιμηθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 μηνών ή σε παιδιά βάρους κάτω των 3,5 kg. Γι' αυτό, η εφαβιρένζη δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 μηνών. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία εφαβιρένζης δεν ενδείκνυται για παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 40 kg.

Έχει αναφερθεί εξάνθημα σε 59 από 182 παιδιά (32%) που έλαβαν θεραπεία με εφραβιρένζη και ήταν σοβαρό σε έξι ασθενείς. Μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο προφύλαξης με κατάλληλα αντιϊσταμινικά πριν από την έναρξη της θεραπείας με εφραβιρένζη σε παιδιά.

### Λακτόζη

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας της Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η εφραβιρένζη είναι ένας *in vivo* επαγωγέας του CYP3A4, CYP2B6 και UGT1A1. Ενώσεις που είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων μπορεί να έχουν μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, όταν συγχωρηγούνται με εφραβιρένζη. *In vitro* η εφραβιρένζη είναι επίσης αναστολέας του CYP3A4. Θεωρητικά η εφραβιρένζη μπορεί επομένως να αυξήσει αρχικά την έκθεση σε υποστρώματα του CYP3A4 και απαιτείται προσοχή για υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό εύρος (βλ. παράγραφο 4.3). Η εφραβιρένζη μπορεί να είναι επαγωγέας του CYP2C19 και CYP2C9. Ωστόσο αναστολή έχει επίσης παρατηρηθεί *in vitro* και η καθαρή επίδραση της συγχωρήγησης με υποστρώματα αυτών των ενζύμων δεν είναι σαφής (βλέπε παράγραφο 5.2).

Η έκθεση στην εφραβιρένζη μπορεί να αυξηθεί όταν δίνεται με φαρμακευτικά προϊόντα (για παράδειγμα ριτοναβίρη) ή τροφή (για παράδειγμα χυμός γκρέιπ φρουτ), τα οποία αναστέλλουν τη δραστηριότητα του CYP3A4 ή CYP2B6. Ενώσεις ή φυτικής προέλευσης σκευάσματα (για παράδειγμα εκχυλίσματα *Ginkgo biloba* και υπερικό (St. John's wort)) που επάγουν αυτά τα ένζυμα μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένες συγκεντρώσεις της εφραβιρένζης στο πλάσμα. Ταυτόχρονη χρήση υπερικού (St. John's wort) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Ταυτόχρονη χρήση εκχυλισμάτων *Ginkgo biloba* δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

### Φάρμακα που Παρατείνουν το Διάστημα QT

Η εφραβιρένζη αντενδείκνυται για ταυτόχρονη χρήση με φάρμακα (τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν παρατεταμένο διάστημα QTc και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριτιδίου) όπως: αντιαρρυθμικά κατηγοριών IA και III, νευροληπτικά και αντικαταθλιπτικοί παράγοντες, ορισμένα αντιβιοτικά συμπεριλαμβανομένων μερικών παραγόντων των ακόλουθων κατηγοριών: μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, μιδαζολικοί και τριαζολικοί αντιμυκητιασικοί παράγοντες, ορισμένα μη κατασταλτικά αντισταμινικά (τερφεναδίνη, αστεμιζόλη), σισαπρίδη, φλεκαϊνίδη, ορισμένα ανθελονοσιακά και μεθαδόνη (βλ. παράγραφο 4.3).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνον σε ενήλικες.

### Αντενδείξεις ταυτόχρονης χορήγησης

Η εφραβιρένζη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη, πιμοζίδη, μεπριδίλη ή αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας (για παράδειγμα εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη) διότι η αναστολή του μεταβολισμού τους μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά, απειλητικά για τη ζωή επεισόδια (βλέπε παράγραφο 4.3).

### Ελμπασβίρη/γραζοπρεβίρη

Η ταυτόχρονη χορήγηση εφραβιρένζης με ελμπασβίρη/γραζοπρεβίρη αντενδείκνυται διότι ενδέχεται να οδηγήσει σε απώλεια ιολογικής ανταπόκρισης στην ελμπασβίρη/γραζοπρεβίρη. Αυτή η απώλεια οφείλεται σε σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων ελμπασβίρης και γραζοπρεβίρης στο πλάσμα που προκαλούνται από την επαγωγή του CYP3A4. (βλ. παράγραφο 4.3).

### St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

Η συγχορήγηση της εφαιβιρένζης και του St. John's wort ή φυτικών σκευασμάτων που περιέχουν St. John's wort αντενδείκνυται. Τα επίπεδα της εφαιβιρένζης στο πλάσμα μπορεί να μειωθούν με την ταυτόχρονη χορήγηση του St. John's wort λόγω επαγωγής μεταβολικών ενζύμων του φαρμάκου και/ή μεταφορικών πρωτεϊνών από το St. John's wort. Εάν κάποιος ασθενής λαμβάνει ήδη St. John's wort, πρέπει να σταματήσει το St. John's wort να ελέγξει τα ιικά επίπεδα και εάν είναι δυνατόν τα επίπεδα της εφαιβιρένζης. Τα επίπεδα της εφαιβιρένζης μπορεί να αυξηθούν με την διακοπή του St. John's wort και η δόση της εφαιβιρένζης μπορεί να χρειασθεί αναπροσαρμογή. Η επαγωγική επίδραση του St. John's wort μπορεί να παραμείνει τουλάχιστον για 2 εβδομάδες μετά την παύση της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.3).

### Άλλες αλληλεπιδράσεις

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ εφαιβιρένζης και αναστολέων πρωτεασών, αντιρετροϊκών παραγόντων διαφορετικών από τους αναστολείς πρωτεασών και άλλων μη- αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται παρακάτω στον Πίνακα 1 (η αύξηση συμβολίζεται ως "↑", η μείωση συμβολίζεται ως "↓", η μη μεταβολή ως "↔", και μία φορά κάθε 8 ή 12 ώρες ως "q8h" ή "q12h"). Εάν διατίθενται, 90 % ή 95 % τα διαστήματα εμπιστοσύνης παρατίθενται σε παρένθεση. Οι μελέτες είχαν διεξαχθεί σε υγιή άτομα εκτός και εάν αναφερόταν διαφορετικά.

**Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ εφαιβιρένζης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων σε ενήλικες**

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση)	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη
<b>ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ</b>		
<b>Αντιικά HIV</b>		
<b>Αναστολείς πρωτεασών (ΑΠ)</b>		
Αταζαναβίρη / ριτοναβίρη/Εφαιβιρένζη (400 mg μία φορά ημερησίως/100 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως, χορηγούμενα όλα με τροφή).	Αταζαναβίρη (pm): AUC: ↔* (↓ 9 έως ↑ 10) C <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8 έως ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓ 31 έως ↓ 51)	Η συγχορήγηση της εφαιβιρένζης με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη δεν συνιστάται. Εάν απαιτηθεί η συγχορήγηση αταζαναβίρης με ένα
Αταζαναβίρη / ριτοναβίρη/Εφαιβιρένζη (400 mg μία φορά ημερησίως/200 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως, χορηγούμενα όλα με τροφή).	Αταζαναβίρη (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 έως ↑ 26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5 έως ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 12*/** (↓ 16 έως ↑ 49) (CYP3A4 επαγωγή). * Εάν συγκριθεί με Αταζαναβίρη 300 mg/ ριτοναβίρη 100 mg μία φορά ημερησίως το βράδυ χωρίς εφαιβιρένζη. Αυτή η μείωση της C <sub>min</sub> της αταζαναβίρης μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην αποτελεσματικότητα της αταζαναβίρης. ** βάσει σύγκρισης ιστορικού.	NNRTI, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης τόσο της αταζαναβίρης όσο και της ριτοναβίρης σε 400 mg και 200 mg αντιστοίχως, σε συνδυασμό με εφαιβιρένζη και με στενή κλινική παρακολούθηση

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαβιρένζη
<p>Δαρουναβίρη/ριτοναβίρη/Εφαβιρένζη (300 mg δύο φορές ημερησίως */100 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)</p> <p>*μικρότερη από τις συνιστώμενες δόσεις, παρόμοια αποτελέσματα αναμένονται με τις συνιστώμενες δόσεις</p>	<p>Δαρουναβίρη: AUC : ↓ 13% C<sub>min</sub> : ↓ 31% C<sub>max</sub>: ↓ 15% (CYP3A4 επαγωγή) Efavirenz: AUC : ↑21% C<sub>min</sub>: ↑17% C<sub>max</sub>: ↑ 15% (CYP3A4 αναστολή)</p>	<p>Η εφαβιρένζη σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά ημερησίως μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υποβέλτιστη C<sub>min</sub> δαρουναβίρης. Αν η εφαβιρένζη χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί το δοσολογικό σχήμα δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 600/100 mg δύο φορές ημερησίως. Αυτός ο συνδυασμός πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή. Βλέπε επίσης παράγραφο για ριτοναβίρη παρακάτω.</p>
<p>Φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη/Εφαβιρένζη (700 mg δύο φορές ημερησίως/100 mg δύο φορές ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση</p>	<p>Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή δοσολογίας για οποιοδήποτε από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Βλέπε επίσης την αναφορά παρακάτω σχετικά με τη ριτοναβίρη</p>
<p>Φοσαμπρεναβίρη / Νελφιναβίρη / Εφαβιρένζη</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί</p>	<p>Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.</p>
<p>Φοσαμπρεναβίρη / Σακουϊναβίρη / Εφαβιρένζη</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί</p>	<p>Δεν συνιστάται, επειδή η έκθεση και στους δύο ΑΠ αναμένεται να είναι σημαντικά μειωμένη.</p>
<p>Ινδιναβίρη/Εφαβιρένζη (800 mg q8h/200 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>Ινδιναβίρη: AUC : ↓ 31% (↓ 8 έως ↓ 47) C<sub>min</sub> : ↓ 40% Παρόμοια μείωση παρατηρήθηκε στην έκθεση της ινδιναβίρης, όταν χορηγήθηκαν 1,000 mg q8h με εφαβιρένζη 600 mg ημερησίως. (CYP3A4 επαγωγή)</p> <p>Εφαβιρένζη: Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση</p>	<p>Ενώ δεν έχει τεκμηριωθεί η κλινική σημασία των μειωμένων συγκεντρώσεων ινδιναβίρης, πρέπει να ληφθεί υπόψιν το εύρος της φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης που παρατηρείται, όταν επιλεχθεί ένα δοσολογικό σχήμα που περιέχει τόσο εφαβιρένζη όσο και ινδιναβίρη.</p>

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
<p>Ινδιναβίρη/ΡΙτοναβίρη/Εφραβιρένζη (800 mg δύο φορές ημερησίως /100 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>Ινδιναβίρη: AUC: ↓ 25% (↓ 16 έως ↓ 32)<sup>β</sup> C<sub>max</sub>: ↓ 17% (↓ 6 έως ↓ 26)<sup>β</sup> C<sub>min</sub>: ↓ 50% (↓ 40 έως ↓ 59)<sup>β</sup> Εφραβιρένζη: Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση Η μέση γεωμετρική τιμή C<sub>min</sub> της ινδιναβίρης (0,33 mg/l) όταν συγχορηγείται με ριτοναβίρη και εφραβιρένζη ήταν μεγαλύτερη από τη μέση τιμή C<sub>min</sub> (0,15 mg/l) του ιστορικού, όταν η ινδιναβίρη χορηγήθηκε μόνη ως 800 mg q8h. Σε ασθενείς προσβεβλημένους με HIV-1 (n = 6), η φαρμακοκινητική της ινδιναβίρης και εφραβιρένζης ήταν γενικά συγκρίσιμη με τα στοιχεία των μη προσβεβλημένων εθελοντών</p>	<p>Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης της εφραβιρένζης, όταν συγχορηγείται με ινδιναβίρη ή ινδιναβίρη/ριτοναβίρη.  Βλέπε επίσης την αναφορά παρακάτω σχετικά με τη ριτοναβίρη</p>
<p>Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη καψάκια μαλακά ή πόσιμο διάλυμα/εφραβιρένζη</p> <p>Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη δισκία /εφραβιρένζη</p> <p>(400/100 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)</p> <p>(500mg/125 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>Σημαντική μείωση στην έκθεση λοπιναβίρης.</p> <p>Συγκεντρώσεις λοπιναβίρης ↓ 30 - 40%</p> <p>Συγκεντρώσεις λοπιναβίρης παρόμοιες με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές ημερησίως χωρίς εφραβιρένζη.</p>	<p>Με εφραβιρένζη, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο μίας αύξησης των δόσεων λοπιναβίρη /ριτοναβίρη μαλακών καψακίων ή πόσιμου διαλύματος κατά 33% (4 καψάκια /~6,5 mL δύο φορές ημερησίως αντί των 3 καψακίων /5 mL δύο φορές ημερησίως). Απαιτείται προσοχή επειδή αυτή η αναπροσαρμογή της δόσης μπορεί να μην είναι επαρκής σε ορισμένους ασθενείς. Η δοσολογία λοπιναβίρη/ριτοναβίρη δισκία πρέπει να αυξηθεί σε 500/125mg δύο φορές ημερησίως εάν συγχορηγηθεί με εφραβιρένζη 600 mg μία φορά ημερησίως Βλέπε επίσης παρακάτω σχετικά με τη ριτοναβίρη.</p>
<p>Νελφιναβίρη/Εφραβιρένζη (750 mg q8h/600 mg μία φορά ημερησίως)</p>	<p>Νελφιναβίρη: AUC: ↑ 20% (↑ 8 έως ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↑ 21% (↑ 10 έως ↑ 33) Ο συνδυασμός ήταν γενικά καλά ανεκτός.</p>	<p>Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.</p>



Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
Ριτοναβίρη/Εφραβιρένζη (500 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	<p>Ριτοναβίρη:            Πρωί AUC: ↑ 18% (↑ 6 έως ↑ 33)            Βράδυ AUC: ↔            Πρωί C<sub>max</sub>: ↑ 24% (↑ 12 έως ↑ 38)            Βράδυ C<sub>max</sub>: ↔            Πρωί C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 9 έως ↑ 86)<sup>β</sup>            Βράδυ C<sub>min</sub>: ↑ 24% (↑ 3 έως ↑ 50)<sup>β</sup></p> <p>Εφραβιρένζη:            AUC: ↑ 21% (↑ 10 έως ↑ 34)            C<sub>max</sub>: ↑ 14% (↑ 4 έως ↑ 26)            C<sub>min</sub>: ↑ 25% (↑ 7 έως ↑ 46)<sup>β</sup>            (αναστολή του CYP- που γίνεται μέσω του οξειδωτικού μεταβολισμού)</p> <p>Όταν η εφραβιρένζη χορηγήθηκε με ριτοναβίρη 500 mg ή 600 mg δύο φορές ημερησίως, ο συνδυασμός δεν ήταν καλά ανεκτός (για παράδειγμα παρουσιάστηκαν ζάλη, ναυτία, παραισθησία, και αυξημένα ηπατικά ένζυμα). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα σχετικά με την ανεκτικότητα της εφραβιρένζης με μικρές δόσεις ριτοναβίρης (100 mg, μία φορά ή δύο φορές ημερησίως).</p>	<p>Όταν χορηγηθεί η εφραβιρένζη με μικρή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα αύξησης της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την εφραβιρένζη λόγω πιθανής φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης.</p>
Σακουϊναβίρη/ριτοναβίρη/Εφραβιρένζη	<p>Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση.</p>	<p>Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα προκειμένου να γίνει σύσταση μιας δοσολογίας. Βλέπε επίσης παραπάνω σχετικά με τη ριτοναβίρη. Χορήγηση της εφραβιρένζης σε συνδυασμό με σακουϊναβίρη ως το μοναδικό αναστολέα πρωτεασών δεν συνιστάται.</p>
<b>Ανταγωνιστής CCR5</b>		
Μαραβιρόκη/ Εφραβιρένζη (100 mg δύο φορές ημερησίως / 600 mg μία φορά ημερησίως)	<p>Μαραβιρόκη:            AUC<sub>12</sub>: ↓ 45% (↓ 38 έως ↓ 51)            C<sub>max</sub>: ↓ 51% (↓ 37 έως ↓ 62)            Δεν μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις της εφραβιρένζης, δεν αναμένεται καμία επίδραση.</p>	<p>Ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει μαραβιρόκη.</p>
<b>Αναστολείς της μεταφοράς της αλυσίδας της ιντεγκράσης</b>		
Ραλτεγκραβίρη/ Εφραβιρένζη (400 mg εφάπαξ δόση / - )	<p>Ραλτεγκραβίρη:            AUC: ↓ 36%            C<sub>12</sub>: ↓ 21%            C<sub>max</sub>: ↓ 36%            (UGT1A1 επαγωγή)</p>	<p>Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για τη ραλτεγκραβίρη</p>

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
<b>NRTIs και NNRTIs</b>		
NRTIs/Εφραβιρένζη	Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης με εφραβιρένζη και NRTIs διαφορετικές από ότι με λαμβουδίνη, ζιδοβουδίνη και τενοφοβίρη δισοπροξίλη. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις επειδή οι NRTIs μεταβολίζονται μέσω μίας διαφορετικής οδού από ότι η εφραβιρένζη και δεν είναι πιθανόν να ανταγωνίζεται τα ίδια ένζυμα μεταβολισμού και τις οδούς αποβολής.	Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
NNRTIs/Εφραβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση	Επειδή η χορήγηση δύο NNRTIs δεν απεδείχθη ωφέλιμη σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, η συγχορήγηση της εφραβιρένζης και άλλου NNRTI δεν συνιστάται.
<b>Αντιικά Ηπατίτιδας C</b>		
Μποσεπρεβίρη/Εφραβιρένζη (800 mg 3 φορές ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)	Μποσεπρεβίρη: AUC: ↔ 19 %* C <sub>max</sub> : ↔ 8 % C <sub>min</sub> : ↓ 44 % Εφραβιρένζη: AUC: ↔ 20 % C <sub>max</sub> : ↔ 11 % (CYP3A επαγωγή – επίδραση στη μποσεπρεβίρη) *0-8 ώρες Καμία επίδραση (↔) ισοδυναμεί με μια μείωση στη μέση εκτιμώμενη αναλογία ≤20 % ή αύξηση στη μέση εκτιμώμενη αναλογία ≤25%	Οι ελάχιστες συγκεντρώσεις της μποσεπρεβίρης στο πλάσμα μειώθηκαν όταν χορηγήθηκε με εφραβιρένζη. Η κλινική έκβαση της μείωσης που παρατηρείται στις ελάχιστες συγκεντρώσεις μποσεπρεβίρης δεν έχει αξιολογηθεί άμεσα.
Τελαπρεβίρη/Εφραβιρένζη (1,125 mg q8h/600 mg μία φορά ημερησίως)	Τελαπρεβίρη (σε σχέση με τα 750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 έως ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14% (↓ 3 έως ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25% (↓ 14 έως ↓ 34)% Εφραβιρένζη: AUC: ↓ 18% (↓ 10 έως ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 15 έως ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10% (↑ 1 έως ↓ 19)% (CYP3A επαγωγή από την εφραβιρένζη)	Εάν η εφραβιρένζη και η τελαπρεβίρη συγχορηγούνται, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν 1,125 mg τελαπρεβίρης κάθε 8 ώρες.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
Σιμεπρεβίρη/Εφραβιρένζη (150 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)	Σιμεπρεβίρη: AUC: ↓ 71% (↓ 67 έως ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 46 έως ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91% (↓ 88 έως ↓ 92) Εφραβιρένζη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Καμία επίδραση (↔) ισοδυναμεί με μία μείωση στη μέση εκτιμώμενη αναλογία ≤20% ή αύξηση στη μέση εκτιμώμενη αναλογία ≤25% (επαγωγή ενζύμου CYP3A4)	Ταυτόχρονη χορήγηση της σιμεπρεβίρης με εφραβιρένζη είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της σιμεπρεβίρης στο πλάσμα λόγω επαγωγής του CYP3A4 από την εφραβιρένζη, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής επίδρασης της σιμεπρεβίρης. Συγχορήγηση της σιμεπρεβίρης με εφραβιρένζη δεν συνιστάται.
Σοφοσμπουβίρη / βελπατασβίρη	↔σοφοσμπουβίρη ↓βελπατασβίρη ↔εφραβιρένζη	Η ταυτόχρονη χορήγηση σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης με εφραβιρένζη οδήγησε σε μείωση (περίπου 50%) στη συστηματική έκθεση σε βελπατασβίρη. Ο μηχανισμός επίδρασης στη βελπατασβίρη είναι η επαγωγή του CYP3A και του CYP2B6 από την εφραβιρένζη. Η συγχορήγηση σοφοσμπουβίρης/βελπατασβίρης με εφραβιρένζη δεν συνιστάται. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για τη σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη για περισσότερες πληροφορίες.
Βελπατασβίρη / σοφοσμπουβίρη/βοξилаπρεβίρη	↓βελπατασβίρη ↓βοξилаπρεβίρη	Η ταυτόχρονη χορήγηση βελπατασβίρης/σοφοσμπουβίρης/βοξилаπρεβίρης με εφραβιρένζη δεν συνιστάται, καθώς ενδέχεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις βελπατασβίρης και βοξилаπρεβίρης. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για τη βελπατασβίρη/σοφοσμπουβίρη/βοξилаπρεβίρη για περισσότερες πληροφορίες.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>α</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
Αναστολέας πρωτεάσης : Ελμπασβίρη / γραζοπρεβίρη	↓ελμπασβίρη ↓γραζοπρεβίρη ↔εφραβιρένζη	Η ταυτόχρονη χορήγηση εφραβιρένζης με ελμπασβίρη/γραζοπρεβίρη αντενδείκνυται διότι ενδέχεται να οδηγήσει σε απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης στην ελμπασβίρη/γραζοπρεβίρη. Αυτή η απώλεια οφείλεται στις σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις πλάσματος της ελμπασβίρης και γραζοπρεβίρης που προκαλούνται από την επαγωγή του CYP3A4. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για την ελμπασβίρη/γραζοπρεβίρη για περισσότερες πληροφορίες.
Γκλεκαπρεβίρη / πιμπρεντασβίρη	↓γκλεκαπρεβίρη ↓πιμπρεντασβίρη	Η ταυτόχρονη χορήγηση της γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης με εφραβιρένζη ενδέχεται να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης στο πλάσμα, προκαλώντας μειωμένη θεραπευτική επίδραση. Η συγχορήγηση γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης με εφραβιρένζη δεν συνιστάται. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για την γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη για περισσότερες πληροφορίες.
<b>Αντιβιοτικά</b>		
Αζιθρομυκίνη /Εφραβιρένζη (600 mg εφάπαξ δόση /400 mg μία φορά ημερησίως)	Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση φαρμακοκινητικής.	Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
Κλαριθρομυκίνη/Εφραβιρένζη (500 mg q12h/400 mg μία φορά ημερησίως)	Κλαριθρομυκίνη AUC: ↓ 39% (↓ 30 έως ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26% (↓ 15 έως ↓ 35) Κλαριθρομυκίνη 14-υδροξυμεταβολίτης: AUC: ↑ 34% (↑ 18 έως ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49% (↑ 32 έως ↑ 69) Εφραβιρένζη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 3 έως ↑ 19) (CYP3A4 επαγωγή) Παρουσιάστηκε εξάνθημα στο 46% των μη προσβεβλημένων εθελοντών που έλαβαν εφραβιρένζη και κλαριθρομυκίνη	Η κλινική σημασία αυτών των αλλαγών στα επίπεδα της κλαριθρομυκίνης στο πλάσμα δεν είναι γνωστή. Πρέπει να ληφθούν υπόψιν εναλλακτικές θεραπείες της κλαριθρομυκίνης (π.χ. αζιθρομυκίνη). Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης για την εφραβιρένζη.
Άλλα μακρολιδικά αντιβιοτικά (π.χ., ερυθρομυκίνη)/Εφραβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση.	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα προκειμένου να γίνει σύσταση μιας δοσολογίας

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
<b>Αντιμυκοβακτηριακά</b>		
Ριφαμπουτίνη /Εφραβιρένζη (300 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Ριφαμπουτίνη: AUC: ↓ 38% (↓ 28 έως ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32% (↓ 15 έως ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45% (↓ 31 έως ↓ 56) Εφραβιρένζη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12% (↓ 24 έως ↑ 1) (CYP3A4 επαγωγή)	Η ημερήσια δόση της ριφαμπουτίνης πρέπει να αυξηθεί κατά 50% όταν χορηγείται με εφραβιρένζη. Να εξετασθεί το ενδεχόμενο διπλάσιας δόσης ριφαμπουτίνης σε σχήματα όπου η ριφαμπουτίνη χορηγείται 2 ή τρεις φορές την εβδομάδα σε συνδυασμό με εφραβιρένζη. Η κλινική επίδραση αυτής της ρύθμισης της δόσης δεν έχει αξιολογηθεί επαρκώς. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν η ατομική ανεκτικότητα και η ιολογική ανταπόκριση όταν γίνεται η ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).
Ριφαμπικίνη /Εφραβιρένζη (600 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Εφραβιρένζη: AUC: ↓ 26% (↓ 15 έως ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 έως ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 έως ↓ 46) (CYP3A4 και CYP2B6 επαγωγή)	Όταν λαμβάνεται με ριφαμπικίνη από ασθενείς βάρους 50 kg ή μεγαλύτερου, η αύξηση της ημερήσιας δόσης της εφραβιρένζης σε 800 mg μπορεί να οδηγήσει σε έκθεση παρόμοια με αυτή της ημερήσιας δόσης των 600 mg όταν ληφθεί χωρίς ριφαμπικίνη. Το κλινικό αποτέλεσμα αυτής της αναπροσαρμογής της δόσης δεν έχει εκτιμηθεί επαρκώς. Πρέπει να ληφθεί υπόψιν η ατομική ανεκτικότητα και η ιολογική απόκριση, κατά την αναπροσαρμογή της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης για τη ριφαμπικίνη, συμπεριλαμβανομένων των 600 mg.
<b>Αντιμυκητιασικά</b>		
Ιτρακοναζόλη/Εφραβιρένζη (200 mg q12h/600 mg μία φορά ημερησίως)	Ιτρακοναζόλη: AUC: ↓ 39% (↓ 21 έως ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20 έως ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27 έως ↓ 58) (μείωση των συγκεντρώσεων ιτρακοναζόλης: CYP3A4 επαγωγή) Υδροξυιτρακοναζόλη: AUC: ↓ 37% (↓ 14 έως ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12 έως ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18 έως ↓ 60) Εφραβιρένζη: Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλλαγή.	Επειδή δεν μπορεί να γίνει σύσταση δόσολογίας για την ιτρακοναζόλη, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο εναλλακτικής αντιμυκητιασικής θεραπείας.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη
Ποσακοναζόλη/ Εφαβιρένζη --/400 mg μία φορά ημερησίως	Ποσακοναζόλη: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (UDP-G επαγωγή)	Ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης και εφαιβιρένζης πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το όφελος του ασθενούς υπερτερεί του κινδύνου.
Βορικοναζόλη/Εφαβιρένζη (200 mg δύο φορές ημερησίως/ 400 mg μία φορά ημερησίως)  Βορικοναζόλη /Εφαβιρένζη (400 mg δύο φορές ημερησίως /300 mg μία φορά ημερησίως)	Βορικοναζόλη: AUC: ↓ 77% C <sub>max</sub> : ↓ 61% Εφαβιρένζη: AUC: ↑ 44% C <sub>max</sub> : ↑ 38% Βορικοναζόλη: AUC: ↓ 7% (↓ 23 έως ↑ 13) * C <sub>max</sub> : ↑ 23% (↓ 1 έως ↑ 53) * Εφαβιρένζη: AUC: ↑ 17% (↑ 6 έως ↑ 29) ** C <sub>max</sub> : ↔** *σε σύγκριση με 200 mg δύο φορές ημερησίως μόνον ** σε σύγκριση με 600 mg μια φορά ημερησίως μόνον (ανταγωνιστική αναστολή του οξειδωτικού μεταβολισμού.)	Όταν η εφαιβιρένζη συγχορηγείται με βορικοναζόλη, η δόση συντήρησης της βορικοναζόλης πρέπει να αυξηθεί σε 400 mg δύο φορές ημερησίως και η δόση της εφαιβιρένζης πρέπει να μειωθεί κατά 50%, π.χ. σε 300 mg μία φορά ημερησίως. Εάν σταματήσει η θεραπεία με βορικοναζόλη, πρέπει να επαναφερθεί η αρχική δοσολογία της εφαιβιρένζης
Φλουκοναζόλη /Εφαβιρένζη (200 mg μία φορά ημερησίως /400 mg μία φορά ημερησίως)	Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση	Δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
Κετοκοναζόλη και άλλα αντιμυκητιασικά ιμιδαζόλης	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα προκειμένου να γίνει σύσταση δοσολογίας.
<b>Ανθελονοσιακά</b>		
Αρτεμεθέρη/λουμεφαντρίνη/ Εφαβιρένζη (20/120 mg δισκίο, 6 δόσεις των 4 δισκίων η καθεμία, για μια περίοδο 3 ημερών/600 mg μία φορά ημερησίως)	Αρτεμεθέρη: AUC: ↓ 51% C <sub>max</sub> : ↓ 21% Διυδροαρτεμισινίνη: AUC: ↓ 46% C <sub>max</sub> : ↓ 38% Λουμεφαντρίνη: AUC: ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↔ Εφαβιρένζη: AUC: ↓ 17% C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A4 επαγωγή)	Εφόσον μειωμένες συγκεντρώσεις αρτεμεθέρης, διυδροαρτεμισινίνης ή λουμεφαντρίνης μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της ανθελονοσιακής αποτελεσματικότητας, συνιστάται προσοχή όταν συγχορηγούνται η εφαιβιρένζη και τα δισκία αρτεμεθέρης/λουμεφαντρίνης.
Ατοβακόνη και υδροχλωρική προγουανίλη/Εφαβιρένζη (250/100 mg εφάπαξ δόση/600 mg μία φορά ημερησίως)	Ατοβακόνη: AUC: ↓ 75% (↓ 62 έως ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20 έως ↓ 61)  Προγουανίλη: AUC: ↓ 43% (↓ 7 έως ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Ταυτόχρονη χορήγηση ατοβακόνης/προγουανίλης με εφαιβιρένζη θα πρέπει να αποφεύγεται.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαβιρένζη
<b>Ανθελμινθικά</b>		
Πραζικουαντέλη/εφαβιρένζη ή ριτοναβίρη (εφάπαξ δόση)	Πραζικουαντέλη: AUC: ↓ 77%	Η ταυτόχρονη χρήση με εφαβιρένζη δεν συνιστάται λόγω της σημαντικής μείωσης των συγκεντρώσεων της πραζικουαντέλης στο πλάσμα, με κίνδυνο θεραπευτικής αποτυχίας λόγω αυξημένου ηπατικού μεταβολισμού από την εφαβιρένζη. Σε περίπτωση που απαιτείται ο συνδυασμός, θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο αυξημένης δόσης πραζικουαντέλης.
<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΟΞΥΤΗΤΑΣ</b>		
Αντιόξινο υδροξειδίου του αλουμινίου – υδροξειδίου του μαγνησίου - σιμεθικόνης /Εφαβιρένζη (30 mL εφάπαξ δόση /400mg εφάπαξ δόση) Φαμοτιδίνη/Εφαβιρένζη (40 mg εφάπαξ δόση /400 mg εφάπαξ δόση)	Ούτε τα αντιόξινα Υδροξείδιο του αλουμινίου /μαγνησίου ούτε η φαμοτιδίνη μετέβαλαν την απορρόφηση της εφαβιρένζης.	Η συγχορήγηση της εφαβιρένζης με φαρμακευτικά προϊόντα που αλλάζουν το γαστρικό pH δεν αναμένεται να επηρεάσει την απορρόφηση της εφαβιρένζης.
<b>ΑΓΧΟΛΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>		
Λοραζεπάμη/Εφαβιρένζη (2 mg εφάπαξ δόση /600 mg μία φορά ημερησίως)	Λοραζεπάμη: AUC: ↑ 7% (↑ 1 έως ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 2 έως ↑ 32) Αυτές οι αλλαγές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
<b>ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ</b>		
Βαρφαρίνη/Εφαβιρένζη Ασенокουμαρόλη/Εφαβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα και οι επιδράσεις της βαρφαρίνης ή της ασенокουμαρόλης πιθανόν να είναι αυξημένες ή μειωμένες από την εφαβιρένζη.	Μπορεί να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης της βαρφαρίνης ή της ασенокουμαρόλης.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση)	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη
<b>ΑΝΤΙΣΠΑΣΜΩΔΙΚΑ</b>		
Καρβαμαζεπίνη /Εφαβιρένζη (400 mg μία φορά ημερησίως/600 mg μία φορά ημερησίως)	Καρβαμαζεπίνη: AUC: ↓ 27% (↓ 20 έως ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15 έως ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24 έως ↓ 44) Εφαβιρένζη: AUC: ↓ 36% (↓ 32 έως ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15 έως ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41 έως ↓ 53) (μείωση των συγκεντρώσεων καρβαμαζεπίνης: CYP3A4 επαγωγή, μείωση των συγκεντρώσεων εφαιβιρένζης: CYP3A4 και CYP2B6 επαγωγή) Η AUC, C <sub>max</sub> και C <sub>min</sub> στη σταθερή κατάσταση του ενεργού μεταβολίτη εποξειδίου καρβαμαζεπίνης παρέμεινε αμετάβλητη. Η συγχορήγηση μεγάλων δόσεων της εφαιβιρένζης ή καρβαμαζεπίνης δεν έχει μελετηθεί.	Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δόση. Πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο μίας εναλλακτικής θεραπείας αντισπασμωδικού. Τα επίπεδα καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα πρέπει να παρακολουθούνται σε περιοδικά διαστήματα.
Φαιντοϊνή, Φαινοβαρβιτάλη, και άλλα αντισπασμωδικά που είναι υποστρώματα των ισοενζύμων CYP450.	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Υπάρχει πιθανότητα μείωσης ή αύξησης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της φαιντοϊνης, φαινοβαρβιτάλης και άλλων αντισπασμωδικών που είναι υποστρώματα των ισοενζύμων του CYP450 όταν χορηγηθούν με εφαιβιρένζη.	Όταν η εφαιβιρένζη συγχορηγείται με ένα αντισπασμωδικό που είναι υπόστρωμα των ισοενζύμων του CYP450 πρέπει να γίνεται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του αντισπασμωδικού
Βαλπροϊκό οξύ / Εφαβιρένζη (250 mg δύο φορές ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης. Περιορισμένα δεδομένα υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του βαλπροϊκού οξέος.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για την εφαιβιρένζη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για έλεγχο σπασμών.
Βιγκαπατρίνη/Εφαβιρένζη Γκαμπαπεντίνη/Εφαβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις, επειδή η βιγκαπατρίνη και η γκαμπαπεντίνη αποβάλλονται αποκλειστικά αμετάβλητα από τα ούρα και δεν είναι πιθανόν να ανταγωνίζονται τα ίδια ένζυμα μεταβολισμού και οδούς αποβολής όπως η εφαιβιρένζη.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.



Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση)	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη
<b>ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ</b>		
<b>Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)</b>		
Σερτραλίνη/Εφαβιρένζη (50 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Σερτραλίνη: AUC: ↓ 39% (↓ 27 έως ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 έως ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 έως ↓ 58) Εφαβιρένζη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 έως ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4 επαγωγή)	Οι αυξήσεις των δόσεων της σερτραλίνης πρέπει να ρυθμίζονται σύμφωνα με την κλινική απόκριση. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για την εφαιβιρένζη.
Παροξετίνη/Εφαβιρένζη (20 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
Φλουοξετίνη/Εφαβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Επειδή η φλουοξετίνη παρουσιάζει παρόμοιο μεταβολικό προφίλ με αυτό της παροξετίνης, για παράδειγμα ισχυρή ανασταλτική επίδραση του CYP2D6, παρόμοια έλλειψη αλληλεπίδρασης θα αναμενόταν για τη φλουοξετίνη.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
<b>Αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης και νοτοπαμίνης</b>		
Βουπροπιόνη/Εφαβιρένζη [150 mg εφάπαξ δόση (παρατεταμένη αποδέσμευση)/600 mg μία φορά ημερησίως]	Βουπροπιόνη: AUC: ↓ 55% (↓ 48 έως ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 έως ↓ 47) Υδροξυβουπροπιόνη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 έως ↑ 80) (CYP2B6 επαγωγή)	Αυξήσεις στη δοσολογία της βουπροπιόνης θα πρέπει να καθοδηγούνται από την κλινική απόκριση, αλλά δεν θα πρέπει να ξεπεραστεί η μέγιστη συνιστώμενη δόση της βουπροπιόνης. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της εφαιβιρένζης.
<b>ΑΝΤΙΪΣΤΑΜΙΝΙΚΑ</b>		
Σετιριζίνη /Εφαβιρένζη (10 mg εφάπαξ δόση /600 mg μία φορά ημερησίως)	Σετιριζίνη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 18 έως ↓ 30) Αυτές οι αλλαγές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Εφαβιρένζη: Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση)	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
<b>ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>		
<b>Αναστολείς των διαύλων ασβεστίου</b>		
Διλτιαζέμη/Εφραβιρένζη (240 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	<p>Διλτιαζέμη: AUC: ↓ 69% (↓ 55 έως ↓ 79) C<sub>max</sub>: ↓ 60% (↓ 50 έως ↓ 68) C<sub>min</sub>: ↓ 63% (↓ 44 έως ↓ 75)</p> <p>Δεσακετυλ- διλτιαζέμη: AUC: ↓ 75% (↓ 59 έως ↓ 84) C<sub>max</sub>: ↓ 64% (↓ 57 έως ↓ 69) C<sub>min</sub>: ↓ 62% (↓ 44 έως ↓ 75)</p> <p>N-μονοδεσμεθυλ- διλτιαζέμη: AUC: ↓ 37% (↓ 17 έως ↓ 52) C<sub>max</sub>: ↓ 28% (↓ 7 έως ↓ 44) C<sub>min</sub>: ↓ 37% (↓ 17 έως ↓ 52)</p> <p>Εφραβιρένζη: AUC: ↑ 11% (↑ 5 έως ↑ 18) C<sub>max</sub>: ↑ 16% (↑ 6 έως ↑ 26) C<sub>min</sub>: ↑ 13% (↑ 1 έως ↑ 26) (CYP3A4 επαγωγή)</p> <p>Η αύξηση των παραμέτρων φαρμακοκινητικής της εφραβιρένζης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική</p>	Οι αναπροσαρμογές της δόσης της διλτιαζέμης πρέπει να γίνονται σύμφωνα με την κλινική απόκριση (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της διλτιαζέμης). Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για την εφραβιρένζη.
Βεραπαμίλη, Φελοδιπίνη, Νιφεδιπίνη και Νικαρδιπίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Όταν η εφραβιρένζη συγχορηγείται με ένα αναστολέα διαύλων ασβεστίου που είναι υπόστρωμα του ενζύμου CYP3A4, υπάρχει πιθανότητα μείωσης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα του αναστολέα διαύλων ασβεστίου.	Οι αναπροσαρμογές της δόσης του αναστολέα διαύλων ασβεστίου πρέπει να γίνονται σύμφωνα με την κλινική απόκριση (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του αναστολέα διαύλων ασβεστίου).
<b>ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΜΕΙΩΝΟΥΝ ΤΑ ΛΙΠΙΔΙΑ</b>		
<b>Αναστολείς της HMG Co-A αναγωγής</b>		
Ατορβαστατίνη /Εφραβιρένζη (10 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	<p>Ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 43% (↓ 34 έως ↓ 50) C<sub>max</sub>: ↓ 12% (↓ 1 έως ↓ 26)</p> <p>2-υδροξυ ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 35% (↓ 13 έως ↓ 40) C<sub>max</sub>: ↓ 13% (↓ 0 έως ↓ 23)</p> <p>4-υδροξυ ατορβαστατίνη: AUC: ↓ 4% (↓ 0 έως ↓ 31) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 9 έως ↓ 51)</p> <p>Συνολικά ενεργοί αναστολείς της HMG Co-A αναγωγής: AUC: ↓ 34% (↓ 21 έως ↓ 41) C<sub>max</sub>: ↓ 20% (↓ 2 έως ↓ 26)</p>	Τα επίπεδα της χοληστερόλης πρέπει να ελέγχονται περιοδικά. Μπορεί να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης της ατορβαστατίνης (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ατορβαστατίνης). Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της εφραβιρένζης.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>a</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφραβιρένζη
Πραβαστατίνη/Εφραβιρένζη (40 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Πραβαστατίνη: AUC: ↓ 40% (↓ 26 έως ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 έως ↑ 12)	Τα επίπεδα της χοληστερόλης πρέπει να ελέγχονται περιοδικά. Μπορεί να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης της πραβαστατίνης (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πραβαστατίνης). Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της εφραβιρένζης.
Σιμβαστατίνη /Εφραβιρένζη (40 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Σιμβαστατίνη: AUC: ↓ 69% (↓ 62 έως ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63 έως ↓ 79) Οξύ της σιμβαστατίνης: AUC: ↓ 58% (↓ 39 έως ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32 έως ↓ 58) Συνολικά ενεργοί αναστολείς της HMG Co-A αναγωγάσης: AUC: ↓ 60% (↓ 52 έως ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55 έως ↓ 78) (CYP3A4 επαγωγή) Η συγχορήγηση της εφραβιρένζης με ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, ή σιμβαστατίνη δεν επηρέασε τις τιμές AUC ή C <sub>max</sub> της εφραβιρένζης.	Τα επίπεδα της χοληστερόλης πρέπει να ελέγχονται περιοδικά. Μπορεί να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης της σιμβαστατίνης (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της σιμβαστατίνης). Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της εφραβιρένζης.
Ροσουβαστατίνη /Εφραβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Η ροσουβαστατίνη απεκκρίνεται αμετάβλητη εκτενώς μέσω των κοπράνων, γι' αυτό δεν αναμένεται αλληλεπίδραση με την εφραβιρένζη.	Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης για οποιοδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.
<b>ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Από του στόματος χορηγούμενο: Αιθινυλοιστραδιόλη + Νοργεστιμάτη /Εφραβιρένζη (0,035 mg+0,25 mg μία φορά ημερησίως/ 600 mg μία φορά ημερησίως)	Αιθινυλοιστραδιόλη: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8 % (↑ 14 έως ↓ 25) Νορελγεστρομίνη (ενεργός μεταβολίτης): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 έως ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46 % (↓ 39 έως ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82 % (↓ 79 έως ↓ 85) Λεβονοργεστρέλη (ενεργός μεταβολίτης): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 έως ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80 % (↓ 77 έως ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86 % (↓ 80 έως ↓ 90) (επαγωγή του μεταβολισμού) Εφραβιρένζη: καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση. Η κλινική σημασία αυτών των επιδράσεων δεν είναι γνωστή.	Πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης με διάφραγμα επιπρόσθετα στα ορμονικά αντισυλληπτικά (βλέπε παράγραφο 4.6).

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>α</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη
Ένεσιμο: Μεδροξυπρογεστερόνη οξική βραδείας αποδέσμευσης (DMPA)/ Εφαβιρένζη (150 mg IM εφάπαξ δόση DMPA)	Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων 3-μηνών, δεν έχουν βρεθεί σημαντικές διαφορές στις MPA παραμέτρους φαρμακοκινητικής μεταξύ ατόμων που έλαβαν αντιρετροϊκή θεραπεία που περιλαμβάνει εφαιβιρένζη και ατόμων που δεν έλαβαν αντιρετροϊκή θεραπεία. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν από άλλους ερευνητές, παρόλο που τα επίπεδα MPA στο πλάσμα ήταν περισσότερο μεταβλητά στη δεύτερη μελέτη. Και στις δύο μελέτες, τα επίπεδα προγεστερόνης στο πλάσμα στα άτομα που έλαβαν εφαιβιρένζη και DMPA παρέμειναν χαμηλά σε συμφωνία με την καταστολή της ωορρηξίας.	Βάσει των περιορισμένων διαθέσιμων πληροφοριών, πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης με διάφραγμα, επιπρόσθετα στα ορμονικά αντισυλληπτικά (βλέπε παράγραφο 4.6).
Εμφύτευμα : Ετονογεστρέλη/ Εφαβιρένζη	Μπορεί να αναμένεται μειωμένη έκθεση στην ετονογεστρέλη (CYP3A4 επαγωγή). Έχουν γίνει περιστασιακές αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σχετικά με την αποτυχία της αντισύλληψης με ετονογεστρέλη σε ασθενείς που εκτέθηκαν στην εφαιβιρένζη.	Πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης με διάφραγμα, επιπρόσθετα στα ορμονικά αντισυλληπτικά (βλέπε παράγραφο 4.6).
<b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ</b>		
Ανοσοκατασταλτικά που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους)/ Εφαβιρένζη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. Μπορεί να αναμένεται μειωμένη έκθεση στο ανοσοκατασταλτικό (CYP3A4 επαγωγή). Αυτά τα ανοσοκατασταλτικά δεν αναμένεται να επηρεάσουν την έκθεση στην εφαιβιρένζη.	Μπορεί να απαιτηθούν αναπροσαρμογές δοσολογίας των ανοσοκατασταλτικών. Συνιστάται στενή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων των ανοσοκατασταλτικών τουλάχιστον για 2 εβδομάδες (έως ότου επιτευχθούν σταθερές συγκεντρώσεις), όταν αρχίζει ή σταματά η θεραπεία με εφαιβιρένζη.
<b>ΜΗ ΟΠΙΟΕΙΔΗ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ</b>		
Μεταμιζόλη/ Εφαβιρένζη	Η συγχορήγηση εφαιβιρένζης με μεταμιζόλη, η οποία είναι επαγωγέας μεταβολικών ενζύμων, μεταξύ των οποίων τα CYP2B6 και CYP3A4, μπορεί να προκαλέσει μείωση των συγκεντρώσεων της εφαιβιρένζης στο πλάσμα, με πιθανή μείωση της κλινικής αποτελεσματικότητας.	Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η μεταμιζόλη και η εφαιβιρένζη χορηγούνται ταυτόχρονα. Η κλινική απόκριση και/ή τα επίπεδα του φαρμάκου στον οργανισμό θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές (δόση )	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμάκων Μέση ποσοστιαία αλλαγή σε AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> με διαστήματα εμπιστοσύνης εάν διατίθενται <sup>α</sup> (μηχανισμός)	Σύσταση όσον αφορά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη
<b>ΟΠΙΟΕΙΔΗ</b>		
Μεθαδόνη /Εφαβιρένζη (σταθερή συντήρηση, 35-100 mg μία φορά ημερησίως /600 mg μία φορά ημερησίως)	Μεθαδόνη: AUC: ↓ 52% (↓ 33 έως ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25 έως ↓ 59) (CYP3A4 επαγωγή) Σε μία μελέτη με προσβεβλημένους από HIV χρήστες ενδοφλέβιων φαρμάκων, η συγχορήγηση εφαιβιρένζης με μεθαδόνη οδήγησε σε μειωμένα επίπεδα στο πλάσμα της μεθαδόνης και σημεία στέρησης οπιοειδών. Η δόση της μεθαδόνης αυξήθηκε κατά μέσο ποσοστό 22 % ώστε να μετριαστούν τα συμπτώματα στέρησης από τα οπιοειδή.	Η ταυτόχρονη χορήγηση με εφαιβιρένζη θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου παράτασης του διαστήματος QTc (βλ. παράγραφο 4.3).
Μπουπρενορφίνη/ναλοξόνη/εφαβιρένζη	Μπουπρενορφίνη: AUC: ↓ 50% Νορμπουπρενορφίνη: AUC: ↓ 71% Εφαβιρένζη: Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση στη φαρμακοκινητική	Παρά τη μείωση της έκθεσης στη μπουπρενορφίνη, κανένας ασθενής δεν παρουσίασε συμπτώματα στέρησης. Μπορεί να μην είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δοσολογίας της μπουπρενορφίνης ή της εφαιβιρένζης όταν συγχορηγούνται.

<sup>α</sup> 90% διαστήματα εμπιστοσύνης εκτός και αν αναφέρεται διαφορετικά.

<sup>β</sup> 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

*Άλλες αλληλεπιδράσεις:* η εφαιβιρένζη δεν δεσμεύεται στους υποδοχείς των κανναβινοειδών. Έχουν αναφερθεί ψευδή θετικά αποτελέσματα αναλύσεων στα ούρα για κανναβινοειδή σε μερικές μεθόδους ελέγχου σε μη προσβεβλημένα και σε μολυσμένα από τον HIV άτομα που λαμβάνουν εφαιβιρένζη. Έλεγχος επιβεβαίωσης από μία πιο ειδική μέθοδο όπως αέρια χρωματογραφία/φασματομετρία μάζας συνιστάται σε τέτοιες περιπτώσεις.

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και θηλασμός

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Βλέπε παρακάτω και παράγραφο 5.3. Η εφαιβιρένζη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί αυτή τη θεραπεία. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να υποβάλλονται σε τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με εφαιβιρένζη.

##### *Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες*

Πρέπει να εφαρμόζεται πάντοτε αντισύλληψη με φραγμό σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους αντισύλληψης (για παράδειγμα, από το στόμα χορηγούμενα ή άλλα ορμονικά αντισυλληπτικά, βλέπε παράγραφο 4.5). Λόγω της μεγάλης ημίσειας ζωής της εφαιβιρένζης, συνιστάται η χρήση επαρκών αντισυλληπτικών μέτρων για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της εφαιβιρένζης.

## Κύηση

Η εφαιβιρένζη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της ασθενούς απαιτεί τέτοια θεραπεία. Γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να κάνουν έλεγχο για εγκυμοσύνη πριν από την έναρξη της χορήγησης της εφαιβιρένζης (βλέπε παράγραφο 5.3).

Υπήρξαν επτά αναδρομικά αναφερθείσες αναφορές ευρημάτων που αντιστοιχούν σε ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένης της μηνιγγομυελόκηλης, όλα σε μητέρες που είχαν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο σε δοσολογικά σχήματα που περιέχουν εφαιβιρένζη (εξαιρουμένων οποιωνδήποτε δισκίων σταθερού συνδυασμού που περιέχουν εφαιβιρένζη). Δύο πρόσθετες περιπτώσεις (1 προοπτική και 1 αναδρομική) συμπεριλαμβανομένων των περιστατικών με ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα έχουν αναφερθεί με δισκίο σταθερού συνδυασμού που περιέχει εφαιβιρένζη, εμπρισιταβίνη και τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική. Δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση αυτών των περιστατικών με τη χρήση της εφαιβιρένζης, και ο κοινός αιτιολογικός παράγοντας δεν είναι γνωστός. Επειδή οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα εμφανίζονται εντός των πρώτων 4 εβδομάδων της ανάπτυξης του εμβρύου (κατά το οποίο διάστημα οι νευρικοί πόροι είναι κλειστοί), αυτός ο πιθανός κίνδυνος μπορεί να αφορά γυναίκες που έχουν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης σε εφαιβιρένζη.

Μέχρι τον Ιούλιο 2013, το Μητρώο Κυήσεων υπό Αντιρετροϊκά (MKYA) είχε λάβει προοπτικές αναφορές 904 κυήσεων που είχαν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο σε δοσολογικά σχήματα που περιέχουν εφαιβιρένζη και είχαν ως αποτέλεσμα 766 ζώσες γεννήσεις. Αναφέρθηκε ότι ένα παιδί είχε ανωμαλία του νευρικού σωλήνα, και η συχνότητα και η εικόνα άλλων γενετικών ανωμαλιών ήταν παρόμοια με αυτή που παρουσιάστηκε σε παιδιά που είχαν εκτεθεί σε δοσολογικά σχήματα που δεν περιέχουν εφαιβιρένζη, καθώς επίσης και με εκείνων της ομάδας ελέγχου αρνητικών σε HIV. Η συχνότητα ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα στον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 0,5-1 περιστατικό ανά 1.000 ζώσες γεννήσεις.

Έχουν παρατηρηθεί δυσμορφίες σε έμβρυα πιθήκων που έλαβαν θεραπεία με εφαιβιρένζη (βλέπε παράγραφο 5.3).

## Θηλασμός

Η εφαιβιρένζη έχει δειχθεί ότι εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις της εφαιβιρένζης στα νεογέννητα/βρέφη. Ο κίνδυνος για το έμβρυο δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εφαιβιρένζη. Συνιστάται οι γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV.

## Γονιμότητα

Η επίδραση της εφαιβιρένζης στη γονιμότητα των αρσενικών και θηλυκών αρουραίων έχει αξιολογηθεί μόνο σε δόσεις με τις οποίες επετεύχθησαν συστηματικές εκθέσεις στο φάρμακο ισοδύναμες με ή κάτω από αυτές που καταγράφηκαν σε ανθρώπους που έλαβαν τις συνιστώμενες δόσεις εφαιβιρένζης. Σε αυτές τις μελέτες, η εφαιβιρένζη δεν παρέβλαψε το ζευγάρι ή τη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων (δόσεις έως 100 mg/kg/bid) και δεν επηρέασε το σπέρμα ή τους απογόνους των αρουραίων που έλαβαν θεραπεία (δόσεις έως 200 mg/bid). Η αναπαραγωγική επίδοση σε απογόνους των θηλυκών αρουραίων που έλαβαν εφαιβιρένζη δεν είχε επηρεασθεί.

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η εφαιβιρένζη μπορεί να προκαλέσει ζάλη, ελάττωση της ικανότητας συγκέντρωσης ή/και υπνηλία. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευόνται ότι σε περίπτωση που παρουσιάσουν αυτά τα συμπτώματα, πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες ενέργειες όπως το οδήγημα και τη χρήση μηχανημάτων.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η εφαιβιρένζη έχει μελετηθεί σε περισσότερους από 9.000 ασθενείς. Σε μία υποομάδα 1.008 ενηλίκων ασθενών οι οποίοι σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες έλαβαν 600 mg εφαιβιρένζη την ημέρα σε συνδυασμό με ΑΠ και/ή με NRTIs, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας που αναφέρθηκαν σε τουλάχιστον 5 % των ασθενών, ήταν εξάνθημα (11,6%), ζάλη (8,5 %), ναυτία (8,0 %), κεφαλαλγία (5,7 %) και κόπωση (5,5 %). Οι πλέον αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την εφαιβιρένζη είναι εξάνθημα και συμπτώματα του νευρικού συστήματος. Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως ξεκινούν κατά την έναρξη της θεραπείας και γενικά υποχωρούν μετά τις πρώτες 2 - 4 εβδομάδες. Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις όπως σύνδρομο Stevens-Johnson και πολύμορφο ερύθημα, ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριλαμβάνουν σοβαρή κατάθλιψη, θάνατο από αυτοκτονία, και συμπεριφορά ψυχωσικού τύπου, και σπασμούς, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εφαιβιρένζη. Η χορήγηση της εφαιβιρένζης με τροφή μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην εφαιβιρένζη και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4.4 ).

Το προφίλ ασφάλειας μακράς διάρκειας των δοσολογικών σχημάτων που περιέχουν εφαιβιρένζη αξιολογήθηκε σε μία ελεγχόμενη μελέτη (006), όπου οι ασθενείς έλαβαν εφαιβιρένζη +ζιδοβουδίνη +λαμιβουδίνη (n = 412, διάμεση διάρκεια 180 εβδομάδες), εφαιβιρένζη +ινδιναβίρη (n = 415, διάμεση διάρκεια 102 εβδομάδες), ή ινδιναβίρη +ζιδοβουδίνη +λαμιβουδίνη (n = 401, διάμεση διάρκεια 76 εβδομάδες). Η μακροχρόνια χρήση της εφαιβιρένζης σ' αυτή τη μελέτη δεν συσχετίστηκε με οποιαδήποτε νέα ανησυχητικά θέματα ασφάλειας.

### Ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μέτριας ή μεγαλύτερης σοβαρότητας με πιθανή τουλάχιστον σχέση με το θεραπευτικό σχήμα (βάσει της αξιολόγησης των ερευνητών) που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες με εφαιβιρένζη στη συνιστώμενη δοσολογία στη συνδυασμένη θεραπεία (n = 1.008) παρατίθενται παρακάτω. Επίσης στον πίνακα αναφέρονται με πλάγια γραφή ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σε συσχέτισμό με αντιρετροϊκά θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν εφαιβιρένζη. Η συχνότητα ορίζεται βάσει της ακόλουθης σχέσης: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), ή πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ),

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
όχι συχνές	υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
συχνές	υπερτριγλυκεριδαιμία*
όχι συχνές	υπερχοληστερολαιμία*
Ψυχιατρικές διαταραχές	
συχνές	μη φυσιολογικά όνειρα, ανησυχία, κατάθλιψη, αϋπνία*
όχι συχνές	συγκινησιακή αστάθεια, επιθετικότητα, κατάσταση σύγχυσης, διάθεση ευφορίας, ψευδαίσθηση, μανία, παράνοια, ψύχωση <sup>†</sup> , απόπειρα αυτοκτονίας, αυτοκτονικός ιδεασμός, κατατονία*
σπάνιες	παραλήρημα <sup>††</sup> , νεύρωση <sup>††</sup> , πράξη αυτοκτονίας <sup>††*</sup>

<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Συχνές	διαταραχές παρεγκεφαλιδικού συντονισμού και ισορροπίας <sup>‡</sup> , διαταραχές στην προσοχή (3,6 %), ζάλη (8,5 %), κεφαλαλγία (5,7 %), υπνηλία(2,0%)*
όχι συχνές	διέγερση, αμνησία, αταξία, μη φυσιολογικός προσανατολισμός, σπασμοί, μη φυσιολογική σκέψη, τρόμος <sup>‡</sup> .
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
όχι συχνές	θολή όραση
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
όχι συχνές	εμβοές <sup>‡</sup> , ίλιγγος
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
όχι συχνές	έξαμη <sup>‡</sup>
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
συχνές	κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, έμετος
όχι συχνές	παγκρεατίτιδα
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
συχνές	ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη*, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) αυξημένη*, γ-γλουταμυλτρανσφεράση (GGT) αυξημένη*
όχι συχνές	οξεία ηπατίτιδα
σπάνιες	ηπατική ανεπάρκεια <sup>‡**</sup>
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
πολύ συχνές	εξάνθημα (11.6%)*
συχνές	κνησμός
όχι συχνές	πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson*
σπάνιες	φωτοαλλεργική δερματίτιδα <sup>‡</sup>
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
όχι συχνές	γυναιομαστία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
συχνές	κόπωση

\*<sup>‡</sup>, <sup>\*\*</sup> Για περισσότερες πληροφορίες βλέπε παράγραφο *Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων*.

...''

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Πληροφορίες σχετικά με την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

<sup>‡</sup> Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταυτοποιήθηκαν μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Ωστόσο, οι συχνότητες προσδιορίστηκαν σύμφωνα με τα δεδομένα από 16 κλινικές δοκιμές (n=3.969).



<sup>#</sup> Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταυτοποιήθηκαν μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου αλλά δεν αναφέρθηκαν ως περιστατικά σχετιζόμενα με το φάρμακο για τους ασθενείς που έλαβαν εφαιβιρένζη σε 16 κλινικές δοκιμές. Η κατηγορία συχνότητας ως «σπάνιες» ορίστηκε σύμφωνα με την Οδηγία A στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) (αναθεώρηση 2, Σεπτ. 2009) βάσει μίας εκτιμώμενης ανώτερης τιμής του 95 % του διαστήματος εμπιστοσύνης για 0 περιστατικά δοθέντος του αριθμού των ασθενών που έλαβαν εφαιβιρένζη σε αυτές τις κλινικές δοκιμές (n=3.969).

### Εξάνθημα

Σε κλινικές μελέτες, 26 % των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε δόση 600 mg εφαιβιρένζης εμφάνισαν δερματικό εξάνθημα σε σύγκριση με 17 % των ασθενών στις ομάδες ελέγχου. Το δερματικό εξάνθημα θεωρήθηκε ότι είναι σχετιζόμενο με την αγωγή σε 18 % των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εφαιβιρένζη. Σοβαρού βαθμού εξάνθημα σημειώθηκε σε λιγότερο από 1 % των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εφαιβιρένζη και 1,7 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω του εξανθήματος. Η συχνότητα εμφάνισης πολύμορφου ερυθήματος ή συνδρόμου Stevens-Johnson ήταν περίπου 0,1 %.

Τα εξανθήματα είναι συνήθως ήπιες έως μέτριες κηλιδοβλατιδώδεις δερματικές βλάβες οι οποίες σημειώνονται κατά τις πρώτες δύο εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας με εφαιβιρένζη. Στους περισσότερους ασθενείς το εξάνθημα υποχωρεί με τη συνέχιση της θεραπείας με εφαιβιρένζη εντός ενός μηνός. Η θεραπεία με εφαιβιρένζη μπορεί να ξαναρχίσει σε ασθενείς στους οποίους διεκόπη λόγω του εξανθήματος. Συνιστάται η χρήση κατάλληλων αντιισταμινικών ή-και κορτικοστεροειδών κατά την επανέναρξη της θεραπείας με εφαιβιρένζη.

Η εμπειρία με ασθενείς σε θεραπεία με εφαιβιρένζη οι οποίοι διέκοψαν τη θεραπεία με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες της κατηγορίας NNRTI είναι περιορισμένη. Η συχνότητα επανεμφανιζόμενου εξανθήματος, που αναφέρθηκε, μετά την αλλαγή της θεραπείας από νεβιραπίνη σε εφαιβιρένζη, με βάση κυρίως, αναδρομικά δεδομένα κοόρτης από δημοσιευμένη βιβλιογραφία, κυμαίνεται από 13 έως 18 % , συγκρίσιμη με τη συχνότητα που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εφαιβιρένζη σε κλινικές μελέτες ( Βλέπε παράγραφο 4.4).

### Ψυχιατρικά συμπτώματα

Σοβαρές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν εφαιβιρένζη. Σε ελεγχόμενες μελέτες η συχνότητα ειδικών σοβαρών ψυχιατρικών συμβαμάτων ήταν:

	Αγωγή με Εφαιβιρένζη (n=1.008)	Αγωγή ελέγχου (n=635)
- σοβαρή κατάθλιψη	1,6 %	0,6 %
- αυτοκτονικός ιδεασμός	0,6 %	0,3 %
- μη θανατηφόρες απόπειρες αυτοκτονίας	0,4 %	0 %
- επιθετική συμπεριφορά	0,4 %	0,3 %
- αντιδράσεις παράνοιας	0,4 %	0,3 %
- αντιδράσεις μανίας	0,1 %	0 %

Ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν αυτές τις σοβαρές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητες για καθένα από τα παραπάνω συμβαματα να κυμαίνονται από 0,3 % για αντιδράσεις μανίας μέχρι 2,0 % και για τα δύο τη σοβαρή κατάθλιψη και τον αυτοκτονικό ιδεασμό. Έχουν επίσης γίνει αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για θάνατο από αυτοκτονία, παραλήρημα, συμπεριφορά ψυχωσικού τύπου και κατατονία.

### Συμπτώματα από το νευρικό σύστημα

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, αναφέρθηκαν συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριελάμβαναν, χωρίς να περιορίζονται σ' αυτά: ζάλη, αιϋπνία, υπνηλία, ελάττωση της ικανότητας συγκέντρωσης και διαταραχές στα όνειρα. Συμπτώματα από το νευρικό σύστημα μέτριας έως

σοβαρής έντασης παρουσιάσθηκαν στο 19 % (σοβαρά 2,0%) των ασθενών σε σύγκριση με 9 % (σοβαρά 1 %) των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία ελέγχου. Σε κλινικές μελέτες 2, % των ασθενών, που έλαβαν εφραβιρένζη, διέκοψαν τη θεραπευτική αγωγή λόγω τέτοιων συμπτωμάτων.

Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως ξεκινούν κατά την πρώτη ή τις δύο πρώτες ημέρες της θεραπείας και γενικά υποχωρούν μετά τις πρώτες 2 - 4 εβδομάδες. Σε μία μελέτη εθελοντών που δεν είχαν λοίμωξη, ένα αντιπροσωπευτικό σύμπτωμα του νευρικού συστήματος είχε ένα μέσο χρόνο έναρξης 1 ώρα μετά τη χορήγηση και μία μέση διάρκεια 3 ωρών. Συμπτώματα από το νευρικό σύστημα μπορεί να εμφανισθούν πολύ συχνότερα όταν η εφραβιρένζη λαμβάνεται ταυτόχρονα με γεύματα πιθανόν λόγω των αυξημένων επιπέδων εφραβιρένζης στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 5.2). Η λήψη των δόσεων κατά την κατάκλιση δείχνει να βελτιώνει την ανοχή αυτών των συμπτωμάτων και αυτό συνιστάται κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας και σε ασθενείς που συνεχίζουν να παρουσιάζουν αυτά τα συμπτώματα (βλέπε παράγραφο 4.2). Η μείωση των δόσεων ή ο κερματισμός της ημερήσιας δόσης δεν έχει δείξει να ωφελεί.

Η ανάλυση των μακράς διάρκειας δεδομένων έδειξε ότι, πέραν των 24 εβδομάδων, οι συχνότητες έναρξης νέων συμπτωμάτων του νευρικού συστήματος, ήταν γενικά παρόμοιες μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν εφραβιρένζη και αυτών της ομάδας ελέγχου.

#### *Ηπατική ανεπάρκεια*

Μερικές από τις αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για ηπατική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων ασθενών χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή άλλους παράγοντες κινδύνου, χαρακτηρίσθηκαν από αιφνίδια εξέλιξη, που οδήγησε σε ορισμένες περιπτώσεις σε μεταμόσχευση ή θάνατο.

#### *Σύνδρομο Επανεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος*

Σε HIV - οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Οστεονέκρωση*

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### *Διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων*

**Ηπατικά ένζυμα:** Αυξήσεις της AST και της ALT μεγαλύτερες από πέντε φορές το ανώτερο όριο των φυσιολογικών τιμών (ULN) παρατηρήθηκαν σε 3 % από τους 1.008 ασθενείς που έλαβαν 600 mg εφραβιρένζη (5-8 % μετά από θεραπεία μακράς διάρκειας στη μελέτη 006). Παρόμοιες αυξήσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς, που έλαβαν σχήματα ελέγχου (5 % μετά από θεραπεία μακράς διάρκειας). Αυξήσεις της GGT μεγαλύτερες από πέντε φορές του ULN παρατηρήθηκαν στο 4 % του συνόλου των ασθενών που έλαβαν 600 mg εφραβιρένζη και στο 1,5-2 % των ασθενών που έλαβαν σχήματα ελέγχου (7 % των ασθενών που έλαβαν εφραβιρένζη και 3 % των ασθενών που έλαβαν σχήματα ελέγχου μετά από θεραπεία μακράς διάρκειας). Μεμονωμένες αυξήσεις της GGT σε ασθενείς που ελάμβαναν εφραβιρένζη μπορεί να οφείλονται σε επαγωγή ενζύμου. Στη μελέτη μακράς διάρκειας (006), 1 % των ασθενών σε κάθε ομάδα θεραπείας διέκοψε λόγω ηπατικών ή διαταραχών του χοληφόρου συστήματος.

**Αμυλάση:** έχουν παρατηρηθεί, σε μία υποομάδα κλινικής μελέτης με 1.008 ασθενείς, ασυμπτωματικές αυξήσεις στα επίπεδα της αμυλάσης του ορού μεγαλύτερες από 1,5 φορές από τα ανώτερα όρια του φυσιολογικού στο 10 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εφραβιρένζη και 6 % των ασθενών που

έλαβαν θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα ελέγχου. Η κλινική σημασία των ασυμπτωματικών αυξήσεων της αμυλάσης του ορού, είναι άγνωστη.

#### *Μεταβολικές παράμετροι*

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός:

Ανεπιθύμητες ενέργειες στα παιδιά ήταν γενικά παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων ασθενών. Εξάνθημα έχει αναφερθεί πολύ συχνότερα στα παιδιά (59 από 182 (32%) που έλαβαν θεραπεία με εφραβιρένζη) και ήταν πολύ συχνότερα μεγαλύτερου βαθμού από ότι σε ενήλικες (αναφέρθηκε σοβαρό εξάνθημα σε 6 από 182 (3,3%) των παιδιών). Μπορεί να ληφθεί υπόψη προφύλαξη στα παιδιά με κατάλληλα αντιισταμινικά πριν από την έναρξη της θεραπείας με εφραβιρένζη.

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

*Ηπατικά ένζυμα σε ασθενείς που είναι προσβεβλημένοι και από ηπατίτιδα Β ή C:* από στοιχεία της μακράς διάρκειας μελέτης 006, 137 ασθενείς που έλαβαν σχήματα με εφραβιρένζη (μέση διάρκεια θεραπείας, 68 εβδομάδες) και 84 που έλαβαν σχήμα ελέγχου (διάμεση διάρκεια θεραπείας, 56 εβδομάδες) ήταν οροθετικοί για ηπατίτιδα Β (θετικοί στο αντιγόνο επιφάνειας) και/ή για την C (θετικοί για τα αντισώματα της ηπατίτιδας C). Ανάμεσα στους συν-μολυσμένους ασθενείς της μελέτης 006, αυξήσεις της AST μεγαλύτερες από πέντε φορές του ULN εμφανίστηκαν σε 13 % των ασθενών που έλαβαν εφραβιρένζη και στο 7 % στις ομάδες ελέγχου και αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από πέντε φορές του ULN εμφανίστηκαν σε 20 % και 7 % αντιστοίχως. Ανάμεσα στους συν-μολυσμένους ασθενείς, 3 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εφραβιρένζη και 2 % στην ομάδα ελέγχου διέκοψαν εξαιτίας ηπατικών διαταραχών (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Μερικοί ασθενείς οι οποίοι πήραν τυχαίως 600 mg δύο φορές ημερησίως ανέφεραν αυξημένα συμπτώματα από το νευρικό σύστημα. Ένας ασθενής εμφάνισε ακούσιες μυϊκές συσπάσεις.

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με εφραβιρένζη πρέπει να αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα, στα οποία περιλαμβάνονται η παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να βοηθήσει στην προσπάθεια απομάκρυνσης της εφραβιρένζης που δεν έχει απορροφηθεί. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με εφραβιρένζη. Καθώς την εφραβιρένζη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες, η κάθαρση είναι απίθανο να απομακρύνει σημαντική ποσότητα αυτού από το αίμα.

## **5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικά για συστηματική χορήγηση, μη-νουκλεοσιδικό αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης. Κωδικός ATC: J05A G03

## Μηχανισμός δράσης

Η εφραβιρένζη είναι ένας NNRTI του HIV-1. Η εφραβιρένζη είναι ένας μη-ανταγωνιστικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) του HIV-1 και δεν αναστέλλει σημαντικά την ανάστροφη μεταγραφάση (RT) του HIV-2 ή τις κυτταρικές DNA πολυμεράσες (α, β, γ ή δ).

## Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

Η επίδραση της εφραβιρένζης στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μια ανοικτού σχεδιασμού, θετικά ελεγχόμενη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σταθερής μονής αλληλουχίας, 3 περιόδων, 3 θεραπειών διασταυρούμενη μελέτη QT σε έναν πληθυσμό 58 υγιών ατόμων με υψηλό ποσοστό έκφρασης πολυμορφισμών CYP2B6. Η μέση  $C_{max}$  της εφραβιρένζης σε άτομα με γονότυπο CYP2B6 \*6/\*6, έπειτα από χορήγηση ημερήσιας δόσης 600 mg επί 14 ημέρες, ήταν 2,25 φορές μεγαλύτερη από τη μέση  $C_{max}$  που παρατηρήθηκε σε άτομα με γονότυπο CYP2B6 \*1/\*1. Παρατηρήθηκε θετική σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης εφραβιρένζης και της παράτασης του διαστήματος QTc. Με βάση τη σχέση συγκέντρωσης-QTc, η μέση παράταση του διαστήματος QTc και η ανώτερη τιμή του 90% διαστήματος εμπιστοσύνης της είναι 8,7 ms και 11,3 ms σε άτομα με γονότυπο CYP2B6 \*6/\*6, έπειτα από χορήγηση ημερήσιας δόσης 600 mg επί 14 ημέρες (βλ. παράγραφο 4.5).

## Αντι-ικική δράση

Η συγκέντρωση της αδέσμευτης εφραβιρένζης που απαιτείται για 90 έως 95 % αναστολή του φυσιολογικού τύπου ή των εργαστηριακά ανθεκτικών στο ζιδοβουδίνη και κλινικά απομονωμένων στελεχών *in vitro* κυμαίνονταν από 0,46 έως 6,8 nM σε σειρές λεμφοβλαστοειδών κυττάρων, περιφερικών μονοπύρηνων κυττάρων του αίματος (PBMCs) και σε καλλιέργειες μακροφάγων/μονοκυττάρων.

## Ανθεκτικότητα

Η ισχύς της εφραβιρένζης σε καλλιέργεια κυττάρων έναντι ιικών παραλλαγών με υποκαταστάσεις αμινοξέων στις θέσεις 48, 108, 179, 181 ή 236 της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) ή έναντι παραλλαγών με υποκαταστάσεις αμινοξέων στην πρωτεάση ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε έναντι ιικών στελεχών φυσιολογικού τύπου. Οι απλές υποκαταστάσεις οι οποίες οδήγησαν στη μεγαλύτερη αντοχή στην εφραβιρένζη, σε κυτταρική καλλιέργεια, αντιστοιχούν σε αλλαγή μίας λευκίνης-προς-ισολευκίνη στη θέση 100 (L100I, αντίσταση 17 έως 22 φορές) και μία λυσίνη προς-ασπαράγίνη στη θέση 103 (K103N, αντίσταση 18 έως 33 φορές). Μεγαλύτερη από 100 φορές απώλεια ευαισθησίας παρατηρήθηκε έναντι παραλλαγών του HIV που εκφράζουν την K103N επιπλέον άλλων υποκαταστάσεων αμινοξέων στην ανάστροφη μεταγραφάση (RT).

Η K103N ήταν η πιο συχνά παρατηρούμενη υποκατάσταση RT σε ιικά απομονωμένα στελέχη από ασθενείς στους οποίους σημειώθηκε μία σημαντική απότομη αύξηση στο ιικό φορτίο κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με εφραβιρένζη σε συνδυασμό με indinavir ή ζιδοβουδίνη + lamivudine. Η μετάλλαξη αυτή παρατηρήθηκε στο 90% των ασθενών που έλαβαν εφραβιρένζη και είχαν αποτυχημένο ιολογικό έλεγχο. Παρατηρήθηκαν επίσης υποκαταστάσεις στις θέσεις 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ή 225 της RT αλλά με μικρότερη συχνότητα, και συχνά μόνο σε συνδυασμό με την K103N. Το σχήμα των υποκαταστάσεων αμινοξέων στην RT σχετιζόμενων με αντίσταση στην εφραβιρένζη ήταν ανεξάρτητο από τα άλλα αντιϊικά φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό με την εφραβιρένζη.

## Διασταυρούμενη αντοχή

Το προφίλ διασταυρούμενης αντοχής στην εφραβιρένζη, στη νεβιραπίνη και στη ντελαβιδίνη, σε κυτταρική καλλιέργεια έδειξε ότι η K103N υποκατάσταση προσδίδει απώλεια ευαισθησίας και στους τρεις αναστολείς NNRTI. Δύο από τα τρία κλινικά απομονωμένα στελέχη με αντίσταση στη ντελαβιδίνη που εξετάστηκαν είχαν διασταυρούμενη αντίσταση στην εφραβιρένζη και περιείχαν την υποκατάσταση K103N. Ένα τρίτο απομονωμένο στέλεχος το οποίο έφερε μία υποκατάσταση στη θέση 236 της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) δεν είχε διασταυρούμενη αντίσταση στην εφραβιρένζη.

Ιικά απομονωμένα στελέχη από περιφερικά μονοπύρνα κύτταρα στο αίμα (PBMCs) ασθενών που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες της εφραβιρένζης και τα οποία παρουσίασαν στοιχεία αποτυχίας της θεραπευτικής αγωγής (απότομη αύξηση του ιϊκού φορτίου), εκτιμήθηκαν ως προς την ευαισθησία σε μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI). Δεκατρία απομονωμένα στελέχη που είχαν προηγουμένως χαρακτηριστεί ως ανθεκτικά στην εφραβιρένζη ήταν επίσης ανθεκτικά και στη νεβιραπίνη και στη ντελαβιρίνη. Πέντε από αυτά τα απομονωμένα στελέχη με αντοχή σε NNRTI βρέθηκαν να έχουν K103N ή υποκατάσταση από βαλίνη-προς-ισολευκίνη στη θέση 108 (V108I) στην ανάστροφη μεταγραφάση (RT). Τρία από τα απομονωμένα στελέχη που εξετάστηκαν και στα οποία σημειώθηκε αποτυχία της θεραπείας με εφραβιρένζη βρέθηκε σε κυτταρική καλλιέργεια ότι παρέμειναν ευαίσθητα στην εφραβιρένζη καθώς επίσης ευαίσθητα και στη νεβιραπίνη και στη ντελαβιρίνη.

Η πιθανότητα διασταυρούμενης αντοχής μεταξύ της εφραβιρένζης και των ΑΠ είναι χαμηλή, λόγω των διαφορετικών ενζύμων στόχων που εμπλέκονται. Η πιθανότητα για διασταυρούμενη αντίσταση ανάμεσα στην εφραβιρένζη και στα NRTI είναι χαμηλή λόγω των διαφορετικών θέσεων δέσμευσης στο στόχο και του διαφορετικού μηχανισμού δράσης.

### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η εφραβιρένζη δεν έχει μελετηθεί σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με προχωρημένη HIV νόσο, δηλαδή σε ασθενείς με αριθμό CD4 κυττάρων < 50 κύτταρα/mm<sup>3</sup> ή σε ασθενείς που έχουν προηγούμενα λάβει PI ή NNRTI. Είναι περιορισμένη η εμπειρία από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με συνδυασμένα θεραπευτικά σχήματα που περιλαμβάνουν διδανοσίνη ή ζαλσιταβίνη.

Δύο ελεγχόμενες μελέτες (006 και ACTG 364) διάρκειας περίπου ενός έτους με εφραβιρένζη σε συνδυασμό με NRTIs ή/και PIs, κατέδειξαν μείωση του ιϊκού φορτίου κάτω από τα όρια ποσοτικής μέτρησης της ανάλυσης και αύξησαν τα CD4 λεμφοκύτταρα σε ασθενείς με HIV λοίμωξη που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε αντιρετροϊκή θεραπεία και σε ασθενείς στους οποίους είχε χορηγηθεί αγωγή με NRTI. Η μελέτη 020 έδειξε παρόμοια δράση στους ασθενείς με λοίμωξη στους οποίους είχε χορηγηθεί αγωγή με NRTI σε όλη τη διάρκεια των 24 εβδομάδων. Σε αυτές τις μελέτες η δόση της εφραβιρένζης ήταν 600 mg μία φορά την ημέρα, η δόση του indinavir ήταν 1.000 mg κάθε 8 ώρες όταν χρησιμοποιήθηκε μαζί με την εφραβιρένζη και 800 mg κάθε 8 ώρες όταν χρησιμοποιήθηκε χωρίς την εφραβιρένζη. Η δόση της νεβιναβίρης ήταν 750 mg τρεις φορές την ημέρα. Οι συνήθεις δόσεις των NRTI χορηγούμενων κάθε 12 ώρες χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε μία από αυτές τις μελέτες.

Στη μελέτη 006, μία ανοιχτή τυχαιοποιημένη μελέτη, συγκρίθηκε εφραβιρένζη + ζιδοβουδίνη + λαμβουδίνη ή εφραβιρένζη + ινδιναβίρη με ινδιναβίρη + ζιδοβουδίνη + λαμβουδίνη σε 1.266 ασθενείς όπου απαιτείτο να μην είχαν λάβει προηγουμένως εφραβιρένζη-, lamivudine-, NNRTI-, και PI- κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη. Η μέση αρχική τιμή των κυττάρων CD4 ήταν 341 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και η μέση αρχική τιμή του επιπέδου HIV-RNA ήταν 60.250 αντίγραφα/mL. Τα στοιχεία της αποτελεσματικότητας για την μελέτη 006 σε μία υποομάδα 614 ασθενών οι οποίοι εισήχθησαν τουλάχιστον για 48 εβδομάδες παρατίθενται στον πίνακα 3. Στην ανάλυση των ποσοστών ανταπόκρισης (οι μη ολοκληρώσαντες ισοδυναμούν με αποτυχία ανάλυσης [(NC = F)], ασθενείς που διέκοψαν την μελέτη νωρίς για οποιοδήποτε λόγο ή ασθενείς στους οποίους παραλήφθηκε μία μέτρηση HIV-RNA, η οποία είχε προηγηθεί ή ήταν ακόλουθη της μέτρησης πάνω από το ποσοτικό όριο, θεωρήθηκαν με HIV-RNA πάνω από 50 ή πάνω από 400 αντίγραφα/mL για τα παραλειφθέντα χρονικά σημεία.

**Πίνακας 2: Στοιχεία αποτελεσματικότητας από την μελέτη 006**

		Ποσοστά ανταπόκρισης (NC = F <sup>a</sup> ) HIV-RNA πλάσματος		Μέση αλλαγή από τις αρχικές τιμές-Μετρήσεις κυττάρων CD4
		< 400 αντίγραφα/mL (95% C.I. <sup>b</sup> )	< 50 αντίγραφα/mL (95% C.I. <sup>b</sup> )	κτύτταρα/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>c</sup> )
Θεραπευτικό ό σχήμα <sup>d</sup>	n	48 εβδομάδες	48 εβδομάδες	48 εβδομάδες
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%,73%)	62% (55%,69%)	187 (11.8)
EFV + IDV	206	54% (47%,61%)	48% (41%,55%)	177 (11.3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%,52%)	40% (34%,47%)	153 (12.3)

<sup>a</sup> NC = F, noncompleter = failure.

<sup>b</sup> C.I., διάστημα εμπιστοσύνης για την αναλογία των ασθενών που ανταποκρίθηκαν.

<sup>c</sup> S.E.M., standard error of the mean (τυπικό σφάλμα από τη μέση τιμή).

<sup>d</sup> EFV, efavirenz; ZDV, ζιδοβουδίνη; 3TC, lamivudine; IDV, indinavir.

Τα αποτελέσματα μακράς διάρκειας της μελέτης 006 κατά την διάρκεια των 168 εβδομάδων (160 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη της θεραπείας με EFV + IDV, 196 ασθενείς με EFV + ZDV + 3TC και 127 ασθενείς με IDV + ZDV + 3TC, αντιστοίχως), υποστηρίζουν σταθερότητα στην ανταπόκριση από απόψεως αναλογιών των ασθενών με HIV RNA < 400 αντίγραφα/mL, HIV RNA < 50 αντίγραφα/mL και από απόψεως κύριας αλλαγής από τον αρχικό αριθμό των κυττάρων CD4

Τα στοιχεία της αποτελεσματικότητας των μελετών ACTG 364 και 020, παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Στην μελέτη ACTG 364 εντάχθηκαν 196 ασθενείς, οι οποίοι είχαν λάβει NRTIs αλλά όχι με ΑΠ ή NNPTIs. Στην μελέτη 020 εντάχθηκαν 327 ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει NRTIs αλλά όχι ΑΠ ή NNPTIs. Οι θεράποντες γιατροί μπορούσαν να αλλάξουν το NRTI σχήμα των ασθενών τους μετά την είσοδό τους στην μελέτη. Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν υψηλότερα στους ασθενείς που άλλαξαν τη θεραπεία των NRTIs.

**Πίνακας 3: Στοιχεία αποτελεσματικότητας από τις μελέτες ACTG 364 και 020**

		Ποσοστά ανταπόκρισης (NC = F <sup>a</sup> ) HIV-RNA πλάσματος				Μέση αλλαγή από τις αρχικές τιμές-Μετρήσεις κυττάρων CD4	
		n	% (95% C.I. <sup>c</sup> )	% (95% C.I.)	κτύτταρα/ mm <sup>3</sup>	(S.E.M. <sup>d</sup> )	
Αριθμός μελέτης/ Θεραπευτικά σχήματα <sup>b</sup>							
Μελέτη ACTG 364			< 500 αντίγραφα/mL	< 50 αντίγραφα/mL			
48 εβδομάδες							
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	107	(17,9)	
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	114	(21,0)	
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	94	(13,6)	
Μελέτη 020			< 400 αντίγραφα/mL	< 50 αντίγραφα/mL			
24 εβδομάδες							
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

<sup>a</sup> NC = F, noncompleter = failure.

<sup>b</sup> EFV, efavirenz; ZDV, ζιδοβουδίνη; 3TC, lamivudine; IDV, indinavir; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NFV, nelfinavir.

<sup>c</sup> C.I., διάστημα εμπιστοσύνης για την αναλογία των ασθενών που ανταποκρίθηκαν.

<sup>d</sup> S.E.M., standard error of the mean (τυπικό σφάλμα από τη μέση τιμή).

---, δεν μελετήθηκε.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Η μελέτη AI266922 ήταν μία ανοικτής επισήμανσης μελέτη για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής, της ασφάλειας, της ανεκτικότητας και της αντι-ικικής δράσης του SUSTIVA σε συνδυασμό με διδανασίνη και εμτρισταβίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς με και χωρίς πρότερη αντιρετροϊκή εμπειρία. Τριάντα επτά ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως 6 ετών (διάμεσος 0,7 έτη) έλαβαν θεραπεία με SUSTIVA. Κατά την έναρξη, το διάμεσο HIV-1 RNA στο πλάσμα ήταν  $5,88 \log_{10}$  αντίγραφα/mL, ο διάμεσος αριθμός των κυττάρων CD4+ ήταν 1144 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και το διάμεσο ποσοστό των CD4+ ήταν 25%. Ο διάμεσος χρόνος στη θεραπεία της μελέτης ήταν 132 εβδομάδες. Το 27% των ασθενών διακόπηκαν πριν από την Εβδομάδα 48. Με χρήση της ανάλυσης ITT, τα συνολικά ποσοστά ασθενών με HIV RNA <400 αντίγραφα/mL και <50 αντίγραφα/mL κατά την Εβδομάδα 48 ήταν 57% (21/37) και 46% (17/37), αντιστοίχως. Η διάμεση αύξηση του αριθμού των CD4+ από την έναρξη στις 48 εβδομάδες ήταν 215 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και η διάμεση αύξηση του ποσοστού των CD4+ ήταν 6%.

Η μελέτη PACTG 1021 ήταν μία ανοικτής επισήμανσης μελέτη για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής, της ασφάλειας, της ανεκτικότητας και της αντι-ικικής δράσης του SUSTIVA σε συνδυασμό με διδανασίνη και εμτρισταβίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς χωρίς πρότερη αντιρετροϊκή εμπειρία. Σαράντα τρεις ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως 21 ετών (διάμεση ηλικία 9,6 ετών) έλαβαν δόση SUSTIVA. Κατά την έναρξη, το διάμεσο HIV-1 RNA στο πλάσμα ήταν  $4,8 \log_{10}$  αντίγραφα/mL, ο διάμεσος αριθμός των κυττάρων CD4+ ήταν 367 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και το διάμεσο ποσοστό των CD4+ ήταν 18%. Ο διάμεσος χρόνος στη θεραπεία της μελέτης ήταν 181 εβδομάδες. Το 16% των ασθενών διακόπηκαν πριν από την Εβδομάδα 48. Με χρήση της ανάλυσης ITT, τα συνολικά ποσοστά ασθενών με HIV RNA <400 αντίγραφα/mL και <50 αντίγραφα/mL κατά την Εβδομάδα 48 ήταν 77% (33/43) και 70% (30/43), αντιστοίχως. Η διάμεση αύξηση του αριθμού των CD4+ από την έναρξη στις 48 εβδομάδες ήταν 238 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και η διάμεση αύξηση του ποσοστού των CD4+ ήταν 13%.

Η μελέτη PACTG 382 ήταν μία ανοικτής επισήμανσης μελέτη για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής, της ασφάλειας, της ανεκτικότητας και της αντι-ικικής δράσης του SUSTIVA σε συνδυασμό με νελφίναβιρη και ένα NRTI σε παιδιατρικούς ασθενείς χωρίς πρότερη αντιρετροϊκή εμπειρία και με πρότερη εμπειρία με NRTI. Εκατόν δύο ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως 16 ετών (διάμεση ηλικία 5,7 ετών) έλαβαν θεραπεία με SUSTIVA. Ογδόντα επτά τοις εκατό των ασθενών είχαν λάβει πρότερη αντιρετροϊκή θεραπεία. Κατά την έναρξη, το διάμεσο HIV-1 RNA στο πλάσμα ήταν  $4,57 \log_{10}$  αντίγραφα/mL, ο διάμεσος αριθμός των κυττάρων CD4+ ήταν 755 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και το διάμεσο ποσοστό των CD4+ ήταν 30%. Ο διάμεσος χρόνος στη θεραπεία της μελέτης ήταν 118 εβδομάδες. Το 25% των ασθενών διακόπηκαν πριν από την Εβδομάδα 48. Με χρήση της ανάλυσης ITT, τα συνολικά ποσοστά ασθενών με HIV RNA <400 αντίγραφα/mL και <50 αντίγραφα/mL κατά την Εβδομάδα 48 ήταν 57% (58/102) και 43% (44/102), αντιστοίχως. Η διάμεση αύξηση του αριθμού των CD4+ από την έναρξη στις 48 εβδομάδες ήταν 128 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και η διάμεση αύξηση του ποσοστού των CD4+ ήταν 5%.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Οι μεγαλύτερες συγκεντρώσεις της εφαιβιρένης στο πλάσμα 1,6 - 9,1 μM επιτεύχθηκαν εντός 5 ωρών μετά από τη χορήγηση εφάπαξ δόσεων από το στόμα από 100 mg έως 1.600 mg σε μη μολυσμένους εθελοντές. Δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) και στην περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης AUC παρατηρήθηκαν για δόσεις έως 1.600 mg. Οι αυξήσεις ήταν λιγότερο από αναλογικές γεγονός που υπονοεί μειωμένη απορρόφηση σε υψηλότερες δόσεις. Ο χρόνος μέχρι τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (3 - 5 ώρες) δεν μεταβλήθηκε μετά από πολλαπλές δόσεις και οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν σε 6 - 7 ημέρες.

Σε προσβεβλημένους με HIV ασθενείς σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι μέσες τιμές συγκεντρώσεως  $C_{max}$ ,  $C_{min}$ , και AUC ήταν γραμμικές με ημερήσιες δόσεις 200 mg, 400 mg και 600 mg. Σε 35 ασθενείς που έπαιρναν 600 mg εφαιβιρένζη μία φορά την ημέρα, οι συγκεντρώσεις  $C_{max}$  σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν  $12,9 \mu\text{M} \pm 3,7 \mu\text{M}$  (29%) [μέσες συγκεντρώσεις  $\pm$  S.D. (% C.V.)], οι ελάχιστες συγκεντρώσεις  $C_{min}$  σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν  $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$  (57%) και AUC ήταν  $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  (40%).

### Επίδραση της τροφής

Η AUC και η  $C_{max}$  μιας εφάπαξ δόσης 600 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων εφαιβιρένζης σε μη μολυσμένους εθελοντές αυξήθηκε σε 28 % (90% CI: 22 – 33%) και 79 %, (90% CI: 58 – 102%) αντίστοιχα, όταν δόθηκε μαζί με γεύμα υψηλών λιπαρών σε σχέση με συνθήκες νηστείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Κατανομή

Η εφαιβιρένζη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό (περίπου 99,5 - 99,75%) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, κυρίως με την αλβουμίνη. Σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη ( $n=9$ ), οι οποίοι έλαβαν 200 έως 600 mg εφαιβιρένζη μία φορά την ημέρα για τουλάχιστον ένα μήνα, οι συγκεντρώσεις στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό κυμαίνονταν από 0,26 έως 1,19% (μέσος όρος 0,69%) των αντίστοιχων συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Αυτή η αναλογία είναι κατά προσέγγιση 3 φορές μεγαλύτερη από το μη δεσμευμένο με πρωτεΐνες (ελεύθερο) κλάσμα της εφαιβιρένζης στο πλάσμα.

### Βιομετασχηματισμός

Μελέτες στον άνθρωπο και μελέτες *in vitro* που χρησιμοποιούν μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος, έχουν επιδείξει ότι την εφαιβιρένζη μεταβολίζεται κυρίως από το σύστημα P450 του κυτοχρώματος σε υδροξυλιωμένους μεταβολίτες και ακολουθεί γλυκοσυνονίδωση αυτών των υδροξυλιωμένων μεταβολιτών. Αυτοί οι μεταβολίτες είναι ουσιαστικά ανενεργοί έναντι του HIV-1. Οι *in vitro* μελέτες υποδηλώνουν ότι τα CYP3A4 και CYP2B6 είναι τα κύρια ισοένζυμα που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό της εφαιβιρένζης και ότι αυτό αναστέλλει στο P450 τα ισοένζυμα 2C9, 2C19 και 3A4. Στις *in vitro* μελέτες, την εφαιβιρένζη δεν αναστέλλει το CYP2E1 και αναστέλλει το CYP2D6 και το CYP1A2, μόνο σε συγκεντρώσεις πολύ πάνω από αυτές που επιτυγχάνονται κλινικά.

Η έκθεση του πλάσματος στην εφαιβιρένζη μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με ομοζυγωτική γενετική παραλλαγή G516T του ισοενζύμου CYP2B6. Οι κλινικές επιπλοκές αυτού του είδους συσχέτισης δεν είναι γνωστές. Ωστόσο, η πιθανότητα για αυξημένη συχνότητα εμφάνισης και σοβαρότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την εφαιβιρένζη, δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Η εφαιβιρένζη έχει δείχθει ότι επάγει τα CYP3A4 και CYP2B6, με αποτέλεσμα την επαγωγή του ίδιου του μεταβολισμού τους που μπορεί να έχει κλινική σημασία σε ορισμένους ασθενείς. Σε μη προσβεβλημένους εθελοντές, πολλαπλές δόσεις των 200 - 400 mg την ημέρα για 10 ημέρες είχαν ως αποτέλεσμα μικρότερη από την προβλεπόμενη έκταση της συσσώρευσης (22 - 42 % χαμηλότερη) και μικρότερο τελικό χρόνο ημιζωής σε σύγκριση με την χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης (βλέπε παρακάτω). Η εφαιβιρένζη έχει επίσης δείχθει ότι επάγει το UGT1A1. Οι εκθέσεις στη ραλτεγκραβίρη (ένα υπόστρωμα του UGT1A1) μειώνονται με την παρουσία της εφαιβιρένζης (βλέπε παράγραφο 4.5, πίνακας 2).

Αν και τα *in vitro* δεδομένα υποδηλώνουν ότι η εφαιβιρένζη αναστέλλει τα CYP2C9 και CYP2C19, υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές τόσο για αυξημένες όσο και για μειωμένες εκθέσεις στα υπόστρωμα αυτών των ενζύμων όταν συγχορηγούνται *in vivo* με εφαιβιρένζη. Η καθαρή επίδραση της συγχορήγησης δεν είναι σαφής.

### Αποβολή

Η εφαιβιρένζη έχει σχετικά μεγάλη τελική ημιζωή τουλάχιστον 52 έως 76 ώρες μετά από εφάπαξ δόσεις και 40 - 55 ώρες μετά από πολλαπλές δόσεις. Περίπου 14 - 34 % μιας ραδιοσημασμένης



δόσης του εφαιβιρένζης ανακτήθηκε στα ούρα και λιγότερο από 1 % της δόσης αποβλήθηκε στα ούρα ως αναλλοίωτη εφαιβιρένζης.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη εφάπαξ δόσης, η ημίσεια ζωή διπλασιάστηκε στον ένα ασθενή με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία Γ), δείχνοντας μία πιθανότητα για μεγαλύτερου βαθμού συσσώρευση. Μία μελέτη πολλαπλών δόσεων δεν έδειξε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία Α), σε σύγκριση με μάρτυρες. Δεν υπήρξαν επαρκή δεδομένα ώστε να προσδιορισθεί εάν η μέτρια ή η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία Β ή Γ) επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης.

### Φύλο, φυλή, ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της εφαιβιρένζης σε ασθενείς φαίνεται να είναι όμοια μεταξύ γυναικών και ανδρών και μεταξύ των φυλετικών ομάδων ασθενών, που μελετήθηκαν. Αν και περιορισμένα στοιχεία, αναφέρουν ότι γυναίκες καθώς και Ασιάτες ασθενείς και ασθενείς από την Νήσο του Ειρηνικού (Pacific Island) μπορεί να έχουν υψηλότερη έκθεση στη εφαιβιρένζης, δεν εμφανίζονται να είναι λιγότερο ανεκτικοί στη εφαιβιρένζης. Δεν έχουν γίνει μελέτες φαρμακοκινητικής σε ηλικιωμένους.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι για την εφαιβιρένζης σταθερής κατάστασης σε παιδιατρικούς ασθενείς είχαν προβλεφθεί από ένα φαρμακοκινητικό πληθυσμιακό μοντέλο και συνοψίζονται στον Πίνακα 4 ανά εύρος βάρους που αντιστοιχεί στις συνιστώμενες δόσεις.

**Πίνακας 4: Προβλεπόμενη φαρμακοκινητική εφαιβιρένζης σταθερής κατάστασης (καψάκια/διασπορά καψακίου) σε παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη HIV**

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

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Η εφαιβιρένζης δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή μιτογόνος σε συμβατικές μεθόδους προσδιορισμού γονοτοξικότητας.

Η εφαιβιρένζης προκάλεσε εμβρυϊκή απορρόφηση σε αρουραίους. Έχουν παρατηρηθεί δυσπλασίες σε 3 από 20 έμβρυα-νεογέννητα κυνομολγών πιθήκων στους οποίους οι δόσεις που χορηγήθηκαν είχαν ως αποτέλεσμα συγκεντρώσεις της εφαιβιρένζης στο πλάσμα παρόμοιες με εκείνες που εμφανίζονται στον άνθρωπο. Παρατηρήθηκαν ανεγκεφαλία και ετερόπλευρη ανοφθαλμία με δευτερογενή διόγκωση της γλώσσας σε ένα έμβρυο, μικροφθαλμία σε ένα άλλο και λυκόστομα σε ένα τρίτο. Δεν παρατηρήθηκαν δυσπλασίες σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών που τους χορηγήθηκε εφαιβιρένζης.

Παρατηρήθηκε υπερπλασία των χοληφόρων στο ήπαρ κυνομολγών πιθήκων στους οποίους χορηγήθηκε εφαιβιρένζης για  $\geq 1$  έτος σε δόση που είχε ως αποτέλεσμα μέσες τιμές AUC περίπου 2 φορές μεγαλύτερες από εκείνες στον άνθρωπο όταν χορηγείται η συνιστώμενη δόση. Η υπερπλασία

των χοληφόρων στο ήπαρ υποχώρησε με τη διακοπή της δοσολογίας. Ίνωση των χοληφόρων έχει παρατηρηθεί σε αρουραίους. Παρατηρήθηκαν μη συνεχείς σπασμοί σε μερικούς πιθήκους στους οποίους χορηγήθηκε εφαιβιρένζη για  $\geq 1$  έτος, σε δόσεις που οδήγησαν σε τιμές AUC στο πλάσμα 4 ως 13 φορές υψηλότερες από αυτές στους ανθρώπους στους οποίους χορηγήθηκε η συνιστώμενη δόση (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Σε μελέτες καρκινογένεσης παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα ηπατικών και πνευμονικών όγκων σε θηλυκά ποντίκια αλλά όχι στα αρσενικά ποντίκια. Ο μηχανισμός σχηματισμού όγκων και η ενδεχόμενη συσχέτιση με τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή.

Οι μελέτες καρκινογένεσης στα αρσενικά ποντίκια και στους αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους ήταν αρνητικές. Ενώ η ενδεχόμενη καρκινογένεση στους ανθρώπους δεν είναι γνωστή, τα στοιχεία αυτά δεικνύουν ότι το κλινικό όφελος της εφαιβιρένζης υπερτερεί του κινδύνου ενδεχόμενης καρκινογένεσης στους ανθρώπους.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Πυρήνας δισκίων:

Νατριούχος καρμελλόζη διασταυρούμενη  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Νάτριο λαουρυλοθειικό  
Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη  
Μονοϋδρική λακτόζη  
Στεατικό μαγνήσιο

#### Επικάλυψη

Υδροξυπροπυλμεθυλοκυτταρίνη (E464)  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400  
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Καρναουβικός κηρός

#### Τυπογραφικό μελάνι

Υδροξυπροπυλμεθυλοκυτταρίνη (E464)  
Προπυλενική γλυκόλη  
Πορφυρό καρμινικό οξύ (E120)  
Ινδική καρμίνη (E132)  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλες από HDPE με καπάκι ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιάλη με 30 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

Συσκευασίες με 30 x 1 ή πολυσυσκευασίες με 90 (3 συσκευασίες με 30 x 1) δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σε αλουμίνιο/PVC διάτρητες σακούλες τύπου φουσαλίδας μονάδων δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15  
D15 T867  
Ιρλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/99/110/008 - φιάλη  
EU/1/99/110/009 - κυψέλη (blister)  
EU/1/99/110/010 - κυψέλη (blister)

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Μαΐου 1999  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Απρίλιος 2014

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Ηνωμένο Βασίλειο

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **▪ Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **▪ Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο ΚΑΚ θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ;

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Sustiva 50 mg σκληρά καψάκια  
εφαβιρένζη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει: εφαβιρένζη 50 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει: λακτόζη μονοϋδρική.  
Για περαιτέρω πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/99/110/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Sustiva 50 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Εξωτερικό κουτί: Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Εξωτερικό κουτί

PC:

SN:

<NN:>

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Sustiva 100 mg σκληρά καψάκια  
εφαβιρένζη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει: εφαβιρένζη 100 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει: λακτόζη μονοϋδρική.  
Για περαιτέρω πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/99/110/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Sustiva 100 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Εξωτερικό κουτί: Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Εξωτερικό κουτί

PC:

SN:

<NN:>

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΗΣ  
ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΠΕΡΙΕΚΤΗ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Sustiva 200 mg σκληρά καψάκια  
εφαβιρένζη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει: εφαβιρένζη 200 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει: λακτόζη μονοϋδρική.  
Για περαιτέρω πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

90 σκληρά καψάκια: φιάλη  
42 x 1 σκληρά καψάκια: κυψέλη

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/99/110/003: φιάλη  
EU/1/99/110/004: κυψέλη

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Sustiva 200 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Εξωτερικό κουτί: Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Εξωτερικό κουτί

PC:

SN:

<NN:>

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΕΙΜΕΝΟ BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Sustiva 200 mg σκληρά καψάκια  
εφαβρένζη

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΗΣ ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΠΕΡΙΕΚΤΗ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Sustiva 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εφαβιρένζη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει: εφαβιρένζη 600 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει: λακτόζη μονοϋδρική.

Για περαιτέρω πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Φιάλη:  
30 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Κυψέλη (blister):  
30 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ



**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φιάλη:  
EU/1/99/110/008

Κυψέλη (blister):  
EU/1/99/110/009

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Sustiva 600 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Εξωτερικό κουτί: Δισδιάστατος γραμμωτός κωδικός (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Εξωτερικό κουτί

PC:

SN:

<NN:>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΙΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ  
BLISTER (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΜΠΛΕ ΤΕΤΡΑΓΩΝΙΔΙΟΥ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

SUSTIVA 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό δισκία  
εφαβιρένζη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει: εφαβιρένζη 600 mg.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει: λακτόζη μονοϋδρική. Για περαιτέρω πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολυσυσκευασία: 90 (3 συσκευασίες των 30 x 1) δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/99/110/010

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

SUSTIVA 600 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Εξωτερικό κουτί: Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Εξωτερικό κουτί

PC:

SN:

<NN:>

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΕΙΜΕΝΟ ΠΕΡΙΕΚΤΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ BLISTER,  
ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΧΩΡΙΣ ΜΠΛΕ ΤΕΤΡΑΓΩΝΙΔΙΟ)  
30 x 1 ΔΙΣΚΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Sustiva 600 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
εφαβιρένζη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει: εφαβιρένζη 600 mg.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει: λακτόζη μονοϋδρική. Για περαιτέρω πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
Μέρος σύνθετης συσκευασίας που περιλαμβάνει 3 κουτιά, καθένα από τα οποία περιέχει 30 x 1  
δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο. Δεν πρέπει να πωλούνται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Πριν από τη χρήση διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/99/110/010

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Sustiva 600 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Εξωτερικό κουτί: Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Εξωτερικό κουτί

PC:

SN:

<NN:>

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΕΙΜΕΝΟ BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Sustiva 600 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο  
εφαβιρένζη

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### SUSTIVA 50 mg καψάκια σκληρά (εφαβιρένζη)

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το SUSTIVA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το SUSTIVA
3. Πώς να πάρετε το SUSTIVA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το SUSTIVA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το SUSTIVA και ποια είναι η χρήση του**

Το SUSTIVA, το οποίο περιέχει την δραστική ουσία εφαβιρένζη, ανήκει στην κατηγορία αντιρετροϊκών φαρμάκων γνωστών ως μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI). Είναι ένα αντιρετροϊκό φάρμακο το οποίο καταπολεμά τη λοίμωξη από τον ιό της ανοσοανεπάρκειας στον άνθρωπο (HIV) μειώνοντας την ποσότητα του ιού στο αίμα. Χρησιμοποιείται από ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 3 μηνών και άνω και που ζυγίζουν τουλάχιστον 3,5 kg.

Ο γιατρός σας συνταγογράφησε το SUSTIVA επειδή έχετε HIV λοίμωξη.

Όταν το SUSTIVA χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα μειώνει την ποσότητα του ιού στο αίμα. Αυτό θα ενισχύσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ασθενειών που συνδέονται με την HIV λοίμωξη.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το SUSTIVA**

**Μην πάρετε το SUSTIVA:**

- εάν είστε αλλεργικοί στην εφαβιρένζη ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό για οδηγίες.
- εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο.
- εάν έχετε κάποια κατάσταση της καρδιάς, όπως αλλαγές στον ρυθμό ή τη συχνότητα των καρδιακών παλμών, αργούς καρδιακούς παλμούς ή σοβαρή καρδιοπάθεια.
- εάν κάποιο μέλος της οικογένειάς σας (γονείς, παππούς/γιαγιά, αδερφοί ή αδερφές) έχει πεθάνει ξαφνικά λόγω κάποιου καρδιακού προβλήματος ή γεννήθηκε με καρδιακά προβλήματα.
- εάν ο γιατρός σας έχει ενημερώσει ότι έχετε υψηλά ή χαμηλά επίπεδα ηλεκτρολυτών, όπως κάλιο ή μαγνήσιο, στο αίμα σας.

- **εάν παίρνετε την περίοδο αυτή οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα (βλ. επίσης «Άλλα φάρμακα και SUSTIVA»):**
  - **αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη** (χρησιμοποιείται για την θεραπεία αλλεργικών συμπτωμάτων)
  - **μπεπριδύλη** (χρησιμοποιείται για την θεραπεία καρδιακής νόσου)
  - **σισαπρίδη** (χρησιμοποιείται για την θεραπεία του αισθήματος καύσου)
  - **αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας** (για παράδειγμα εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη) (χρησιμοποιείται για την θεραπεία ημικρανίας και αθροιστικών κεφαλαλγιών)
  - **μιδαζολάμη ή τριαζολάμη** (χρησιμοποιείται για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε)
  - **πιμοζίδη, ιμιπραμίνη, αμιτρυπτιλίνη ή χλωριμιπραμίνη** (χρησιμοποιούνται για την θεραπεία ορισμένων ψυχικών καταστάσεων)
  - **ελμπασβίρη ή γραζοπρεβίρη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
  - **υπερικό ή St. John's wort (*Hypericum perforatum*)** (ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη και το άγχος)
  - **φλεκαϊνίδη, μετοπρολόλη** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των μη φυσιολογικών καρδιακών παλμών)
  - **ορισμένα αντιβιοτικά** (μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, ιμιδαζόλη)
  - **τριαζολικοί αντιμυκητιασικοί παράγοντες**
  - ορισμένες **ανθελονοσιακές αγωγές**
  - **μεθαδόνη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του εθισμού σε οπιοειδή)

**Εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως.** Η λήψη αυτών των φαρμάκων με το SUSTIVA μπορεί να οδηγήσει σε πιθανότητα σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών ή να σταματήσει το SUSTIVA να δρα κατάλληλα.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το SUSTIVA

- **Πρέπει να παίρνετε το SUSTIVA μαζί με άλλα φάρμακα τα οποία ενεργούν κατά του ιού HIV.** Αν αρχίσετε να παίρνετε SUSTIVA επειδή η τρέχουσα θεραπευτική αγωγή δεν έχει εμποδίσει τον ιό από τον πολλαπλασιασμό του, θα πρέπει να αρχίσετε να παίρνετε ταυτόχρονα ακόμα ένα φάρμακο το οποίο δεν παίρνατε πριν.
- Αυτό το φάρμακο δεν θεραπεύει τη λοίμωξη HIV και μπορεί να συνεχίσετε να αναπτύσσετε λοιμώξεις ή άλλες νόσους που σχετίζονται με τη νόσο HIV,
- Για όσο διάστημα λαμβάνετε SUSTIVA πρέπει να βρίσκεστε υπό ιατρική παρακολούθηση.
- **Πείτε στον γιατρό σας:**
  - **εάν έχετε ιστορικό ψυχικής νόσου,** συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης, ή εξάρτησης από μία ουσία ή κατάχρησης αλκοόλ. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, εάν αισθανθείτε κατάθλιψη, έχετε αυτοκτονικές σκέψεις ή έχετε περίεργες σκέψεις (βλέπε παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*).
  - **εάν έχετε ιστορικό σπασμών (κρίσεις ή σπασμοί)** ή εάν έχετε λάβει αντισπασμωδική θεραπεία, όπως αυτή με καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη. Εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, μπορεί ο γιατρός σας να χρειασθεί να ελέγξει το επίπεδο του αντισπασμωδικού φαρμάκου στο αίμα σας για να επιβεβαιώσει ότι δεν έχει επηρεασθεί ενόσω λαμβάνετε το SUSTIVA. Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει ένα διαφορετικό αντισπασμωδικό.

- **εάν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ενεργού χρόνιας ηπατίτιδας.** Ασθενείς που έχουν χρόνια ηπατίτιδα Β ή C και λαμβάνουν θεραπεία με συνδυασμό αντιρετροϊκών παραγόντων έχουν υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρά και πιθανόν απειλητικά για τη ζωή ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να σας υποβάλει σε αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας, ή μπορεί να σας αλλάξει σε θεραπεία με άλλο φάρμακο. **Εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο, μην λαμβάνετε SUSTIVA** (βλέπε παράγραφο 2, *Μην πάρετε το SUSTIVA*).
- **εάν έχετε κάποια καρδιακή διαταραχή, όπως μη φυσιολογικό ηλεκτρικό σήμα που ονομάζεται παράταση του διαστήματος QT.**
- **Εφόσον αρχίσετε να παίρνετε SUSTIVA, προσέξτε για τα εξής:**
  - **σημεία ζάλης, δυσκολία κατά τον ύπνο, υπνηλία, δυσκολία στη συγκέντρωση ή μη φυσιολογικά όνειρα.** Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να αρχίσουν να εμφανίζονται κατά τις πρώτες 1 ή 2 ημέρες θεραπείας και συνήθως εξαφανίζονται μετά τις πρώτες 2 έως 4 εβδομάδες.
  - **οποιαδήποτε σημεία δερματικού εξανθήματος.** Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία σοβαρού εξανθήματος με φλύκταινα ή πυρετό, σταματήστε να παίρνετε SUSTIVA και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Εάν είχατε παρουσιάσει εξάνθημα ενόσω λαμβάνατε άλλο NNRTI, είστε σε μεγάλο κίνδυνο να παρουσιάσετε εξάνθημα και με το SUSTIVA.
  - **οποιαδήποτε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης.** Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας. Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευθεί για την απαραίτητη αγωγή.
  - **προβλήματα των οστών.** Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νεκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

#### **Παιδιά και έφηβοι**

Το SUSTIVA δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 μηνών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 3,5 kg επειδή δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σ' αυτούς τους ασθενείς.

## **Άλλα φάρμακα και SUSTIVA**

**Δεν πρέπει να πάρετε SUSTIVA με ορισμένα φάρμακα.** Αυτά αναφέρονται στην παράγραφο Μην πάρετε το SUSTIVA, στην αρχή της παραγράφου 2. Περιλαμβάνουν ορισμένα συνήθη φάρμακα και ένα φυτικό φάρμακο (St.John's wort) που μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές αλληλεπιδράσεις.

**Ενημερώστε τον γιατρό** ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το SUSTIVA μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φυτικών προέλευσης σκευασμάτων όπως εκχυλίσματα *Ginkgo biloba*. Ως αποτέλεσμα, οι ποσότητες του SUSTIVA ή άλλων φαρμάκων στο αίμα σας μπορεί να επηρεασθούν. Αυτό μπορεί να εμποδίσει τα φάρμακα να δράσουν κατάλληλα, ή μπορεί να επιδεινώσει ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει τη δόση σας ή να ελέγξει τα επίπεδα στο αίμα σας. **Είναι σημαντικό να πείτε στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:**

- **Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την λοίμωξη HIV:**
  - αναστολείς πρωτεασών: νταρουναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ριτοναβίρη, ριτοναβίρη μετά από ενίσχυση με αταζαναβίρη, σακουϊναβίρη, ή φοσαμπρεναβίρη/σακουναβίρη. Ο γιατρός σας μπορεί να υπολογίσει να σας δώσει ένα εναλλακτικό φάρμακο ή να σας αλλάξει τη δόση των αναστολέων πρωτεασών.
  - μαγανίος
  - το δισκίο συνδυασμού που περιέχει εφαβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη, το οποίο δεν πρέπει να λαμβάνεται με το SUSTIVA, εκτός και αν συνιστάται από τον γιατρό σας, επειδή περιέχει εφαβιρένζη, τη δραστική ουσία του SUSTIVA.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C:** μοσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, ελμπασβίρη/γραζοπρεβίρη, σιμεπρεβίρη, σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη, σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξιλαπρεβίρη, γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C:** μοσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, όπου συμπεριλαμβάνεται η φυματίωση και το σύμπλοκο mycobacterium avium που σχετίζεται με το AIDS:** κλαριθρομυκίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να σας αλλάξει τη δόση ή να σας δώσει ένα εναλλακτικό αντιβιοτικό. Επιπλέον, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μεγαλύτερη δόση του SUSTIVA.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (αντιμυκητιασικά):**
  - βορικοναζόλη. Το Sustiva μπορεί να μειώσει την ποσότητα της βορικοναζόλης στο αίμα σας και η βορικοναζόλη μπορεί να αυξήσει την ποσότητα του SUSTIVA στο αίμα σας. Εάν πάρετε αυτά τα δύο φάρμακα μαζί, η δόση της βορικοναζόλης πρέπει να αυξηθεί και η δόση της εφαβιρένζης πρέπει να μειωθεί. Πρέπει πρώτα να το ελέγξετε με τον γιατρό σας.
  - ιτρακοναζόλη. Το Sustiva μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ιτρακοναζόλης στο αίμα σας.
  - ποζακοναζόλη. Το Sustiva μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ποζακοναζόλης στο αίμα σας.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία των παρασιτικών λοιμώξεων:**
  - πραζικουαντέλη: Το SUSTIVA μπορεί να μειώσει την ποσότητα της πραζικουαντέλης στο αίμα σας. Εάν πάρετε αυτά τα δύο φάρμακα μαζί, ο γιατρός σας ενδέχεται να συστήσει την αύξηση της δόσης της πραζικουαντέλης, εάν χρειαστεί.

- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της ελονοσίας:**
  - αρτεμεθέρη/λουμεφαντρίνη: Το SUSTIVA μπορεί να μειώσει την ποσότητα της αρτεμεθέρης/λουμεφαντρίνης στο αίμα σας.
  - ατοβακόνη/προγουανίλη: Το SUSTIVA μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ατοβακόνης/προγουανίλης στο αίμα σας.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία σπασμών/ κρίσεων (αντισπασμωδικά):** καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη. Το SUSTIVA μπορεί να μειώσει ή να αυξήσει την ποσότητα της ου αντισπασμωδικού στο αίμα σας. Η καρβαμαζεπίνη μπορεί να καταστεί λιγότερο δραστικό το SUSTIVA. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να σας δώσει ένα διαφορετικό αντισπασμωδικό.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να μειώσουν τα λίπη στο αίμα (ονομάζονται επίσης στατίνες):** ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, σιμβαστατίνη. Το SUSTIVA μπορεί να μειώσει την ποσότητα των στατινών στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα ελέγξει τα επίπεδα της χοληστερόλης σας και θα εξετάσει το ενδεχόμενο αλλαγής της δόσης της στατίνης σας, εάν χρειασθεί.
- **Μεθαδόνη,** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του εθισμού σε οπιοειδή): ο γιατρός σας μπορεί να προτείνει εναλλακτική θεραπεία.
- **Μεταμιζόλη,** ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πόνου και του πυρετού
- **Σερτραλίνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει την δόση της σερτραλίνης που παίρνετε.
- **Βουπροπιόνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την θεραπεία της κατάθλιψης ή για να σας βοηθήσει να σταματήσετε το κάπνισμα): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει την δόση της βουπροπιόνης που παίρνετε.
- **Διλτιαζέμη ή παρόμοια φάρμακα (που ονομάζονται αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και τα οποία είναι φάρμακα που τυπικά χρησιμοποιούνται για την υψηλή αρτηριακή πίεση ή για καρδιακά προβλήματα):** εάν αρχίσετε να παίρνετε SUSTIVA, ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει την δόση του αναστολέα των διαύλων ασβεστίου που παίρνετε.
- **Ανοσοκατασταλτικά όπως κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους ή τακρόλιμους** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη απόρριψης μεταμοσχευμένων οργάνων): εάν αρχίσετε ή σταματήσετε να παίρνετε SUSTIVA, ο γιατρός σας θα ελέγξει προσεκτικά τα επίπεδα του ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου στο πλάσμα σας και μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει την δοσολογία τους.
- **Ορμονικά αντισυλληπτικά, όπως φάρμακα ελέγχου γεννήσεων, ένα ενέσιμο αντισυλληπτικό (για παράδειγμα, Depo-Provera), ή ένα εμφύτευμα αντισύλληψης (για παράδειγμα, Implanon):** πρέπει να χρησιμοποιήσετε επίσης μία αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (βλέπε Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα). Το SUSTIVA μπορεί να καταστήσει λιγότερο πιθανή την δράση των ορμονικών αντισυλληπτικών. Έχουν παρουσιασθεί εγκυμοσύνες που συνέβησαν σε γυναίκες που έλαβαν SUSTIVA ενώ χρησιμοποίησαν ένα εμφύτευμα αντισύλληψης, παρόλο που δεν έχει τεκμηριωθεί ότι η θεραπεία με SUSTIVA προκαλεί την αποτυχία της αντισύλληψης.
- **Βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την μείωση της πήκτικότητας του αίματος): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει την δοσολογία της βαρφαρίνης ή της ασενοκουμαρόλης.
- **Εκχυλίσματα *Ginkgo biloba*** (φυτικής προέλευσης σκεύασμα)

- **Φάρμακα που επηρεάζουν τον καρδιακό ρυθμό:**
  - **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των προβλημάτων καρδιακού ρυθμού:** όπως φλεκαϊνίδη ή μετοπρολόλη.
  - **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης** όπως μιπραμίνη, αμιτρυπτιλίνη ή χλωριμιπραμίνη.
  - **Αντιβιοτικά,** συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων τύπων: μακρολίδες, φθοριοκινολόνες ή ιμιδαζόλη.

#### **Το SUSTIVA με τροφές και ποτά**

Η λήψη του SUSTIVA με άδειο στομάχι μπορεί να μειώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο γομός γκρέϊπ φρουτ θα πρέπει να αποφεύγεται όταν παίρνετε SUSTIVA.

#### **Κύηση και θηλασμός**

**Οι γυναίκες δεν θα πρέπει να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με SUSTIVA και για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή του.** Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ κύησης ώστε να επιβεβαιωθεί ότι δεν είστε έγκυος πριν αρχίσετε τη θεραπεία με SUSTIVA.

**Αν υπάρχει η δυνατότητα να μείνετε έγκυος ενόσω λαμβάνετε το SUSTIVA,** θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης μέσω φραγμού (για παράδειγμα, προφυλακτικό), μαζί με άλλες μεθόδους αντισύλληψης συμπεριλαμβανομένων αντισυλληπτικών από το στόμα (χάπι) ή άλλων ορμονικών αντισυλληπτικών (για παράδειγμα, εμφύτευμα, ένεση). Η εφαβιρένζη μπορεί να παραμείνει για κάποιο χρόνο στο αίμα σας μετά τη διακοπή της θεραπείας. Γι' αυτό, θα πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε αντισυλληπτικά μέσα, όπως τα παραπάνω, για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της λήψης του SUSTIVA.

**Πείτε στον γιατρό σας αμέσως αν είστε έγκυος ή έχετε πρόθεση να μείνετε έγκυος.** Αν είστε έγκυος πρέπει να πάρετε SUSTIVA μόνο αν εσείς και ο γιατρός σας αποφασίσετε ότι σαφώς απαιτείται. Ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό για οδηγίες προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές γενετικές ανωμαλίες σε αγέννητα ζώα και σε νεογέννητα γυναικών που λάμβαναν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εφαβιρένζη ή ένα φάρμακο συνδυασμού που περιέχει εφαβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη. Εάν έχετε λάβει SUSTIVA ή δισκίο συνδυασμού που περιέχει εφαβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, μπορεί ο γιατρός σας να ζητήσει τακτικές αιματολογικές εξετάσεις και άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες για την παρακολούθηση της ανάπτυξης του παιδιού σας.

**Δεν πρέπει να θηλάζετε το μωρό σας** εάν παίρνετε SUSTIVA.

Ο θηλασμός **δεν συνιστάται** σε γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

Εάν θηλάζετε ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, **θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.**

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

**Το SUSTIVA περιέχει εφαβιρένζη και μπορεί να προκαλέσει ζάλη, ελάττωση της ικανότητας συγκέντρωσης και υπνηλία.**

Εάν έχετε επηρεασθεί, μην οδηγείτε και μην χειρίζεσθε οποιαδήποτε εργαλεία και μηχανές.

**Το SUSTIVA περιέχει** λακτόζης στην κάθε ημερήσια δόση των 600 mg.

Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **3. Πώς να πάρετε το SUSTIVA**

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο Sustiva αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Ο γιατρός σας θα σας δώσει οδηγίες για την κατάλληλη δόση.

- Η δόση για τους ενήλικες είναι 600 mg μία φορά την ημέρα.
- Η δόση του SUSTIVA μπορεί να χρειασθεί να αυξηθεί ή να μειωθεί εάν λαμβάνετε επίσης ταυτόχρονα ορισμένα φάρμακα (βλέπε Άλλα φάρμακα και SUSTIVA ).
- Το SUSTIVA είναι για χρήση από το στόμα. Συνιστάται το SUSTIVA να λαμβάνεται με άδειο στομάχι κατά προτίμηση κατά την κατάκλιση. Αυτό μπορεί να συμβάλει ώστε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (για παράδειγμα, ζάλη, υπνηλία) να ταλαιπωρούν κάποιον λιγότερο. Το άδειο στομάχι συνήθως ορίζεται ως 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα.
- Πρέπει να λαμβάνετε το SUSTIVA κάθε μέρα.
- Το SUSTIVA δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιείται μόνο του για τη θεραπεία του HIV. Το SUSTIVA πρέπει πάντοτε να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντι-HIV φαρμακευτικά προϊόντα.

### Χρήση σε παιδιά και εφήβους

- Τα σκληρά καψάκια SUSTIVA 50 mg μπορούν να ληφθούν από παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 μηνών και μεγαλύτερα και που ζυγίζουν τουλάχιστον 3,5 kg τα οποία είναι σε θέση να καταπιούν τα καψάκια. Μπορεί να εξεταστεί σαν ενδεχόμενο να ανοίξετε το καψάκιο και να βγάλετε τα περιεχόμενα με μία μικρή ποσότητα τροφής για παιδιά που δεν μπορούν να καταπιούν τα σκληρά καψάκια.
- Η δόση για παιδιά και εφήβους υπολογίζεται ανάλογα με το βάρος σώματος και χορηγείται μία φορά την ημέρα σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα:


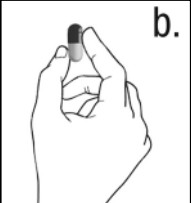
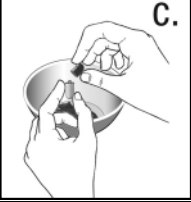
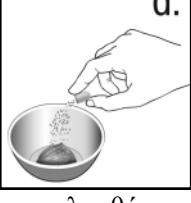

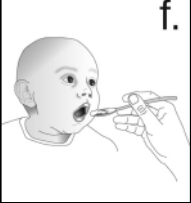
Βάρος σώματος kg	SUSTIVA Δόση (mg)	Αριθμός καψακίων ή δισκίων και περιεκτικότητα προς χορήγηση
3,5 έως < 5	100	ένα καψάκιο 100 mg
5 έως < 7,5	150	ένα καψάκιο 100 mg + ένα καψάκιο 50 mg
7,5 έως < 15	200	ένα καψάκιο 200 mg
15 έως < 20	250	ένα καψάκιο 200 mg + ένα καψάκιο 50 mg
20 έως < 25	300	τρία καψάκια 100 mg
25 έως < 32,5	350	τρία καψάκια 100 mg + ένα καψάκιο 50 mg
32,5 έως < 40	400	δύο καψάκια 200 mg
≥ 40	600	ένα δισκίο 600 mg Ή τρία καψάκια 200 mg

Για παιδιά τα οποία δεν μπορούν να καταπιούν σκληρά καψάκια, ο γιατρός μπορεί να συστήσει το άνοιγμα του σκληρού καψακίου και την ανάμιξη του περιεχομένου με μικρή ποσότητα τροφής (π.χ. 1-2 κουταλιές του γλυκού) τροφής (π.χ. γιαούρτι). Τα καψάκια πρέπει να ανοίγονται προσεχτικά ώστε να αποφεύγεται η απόχυση ή η διασπορά του περιεχομένου του καψακίου στον αέρα. Κρατάτε το καψάκιο με το καπάκι προς τα επάνω και τραβήξτε το καπάκι από το σώμα του καψακίου. Στη συνέχεια, το περιεχόμενο του καψακίου αναμειγνύεται με την τροφή σε ένα μικρό δοχείο.

Χρησιμοποιήστε ένα μικρό δοχείο για την ανάμιξη. Χορηγήστε το μίγμα στο παιδί το συντομότερο, σε διάστημα όχι μεγαλύτερο από 30 λεπτά μετά την ανάμιξη. Βεβαιωθείτε ότι το παιδί έφαγε όλο το μίγμα τροφής και περιεχομένου καψακίου. Προσθέστε ακόμη μία μικρή ποσότητα (περίπου 2 κουταλάκια του γλυκού) της τροφής στο άδειο δοχείο και ανακατέψτε. Βεβαιωθείτε ότι δεν παρέμεινε φαρμακευτικό παρασκεύασμα στο δοχείο και δώστε πάλι στο παιδί όλο το μίγμα. Δεν πρέπει να χορηγείται πρόσθετη τροφή στο παιδί για διάστημα έως 2 ωρών. Ο γιατρός μπορεί επίσης να

συστήσει αυτή τη μέθοδο χορήγησης του SUSTIVA σε ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν καψάκια.

### Οδηγίες για τη μέθοδο διασποράς καψακίου:

1	Αποφύγετε να χορηγείτε την ημερήσια δόση του SUSTIVA εντός 1 ώρας από το τάισμα ή το γεύμα.	
2	Πλύνετε και στεγνώστε τα χέρια σας πριν και μετά την προετοιμασία της διασποράς καψακίου.	
3	Επιλέξτε μια μαλακή τροφή που αρέσει στο παιδί. Παραδείγματα μαλακής τροφής είναι μήλα πουρέ, ζελέ από σταφύλια, γιαούρτι ή φόρμουλα για βρέφη. Σε μία μελέτη γευστικότητας σε ενήλικες, το SUSTIVA αναμειγμένο με ζελέ σταφυλιού έλαβε την υψηλότερη βαθμολογία καλής γεύσης.	
4	Βάλτε 1-2 κουταλάκια του γλυκού τροφής σε ένα μικρό δοχείο (εικόνα a).	
5	<b>Τα καψάκια SUSTIVA θα πρέπει να ανοιχθούν προσεκτικά πάνω από το δοχείο τροφής, όπως περιγράφεται στα βήματα 6-7, έτσι ώστε να μην χυθεί το περιεχόμενο.</b>	
6	Έχοντας τα χέρια σας πάνω από το δοχείο, κρατήστε το καψάκιο με το καπάκι προς τα επάνω (βλ. b).	
7	Προσεκτικά τραβήξτε το καπάκι από το σώμα του καψακίου (εικόνα c).	
8	Διασπείρετε το περιεχόμενο του καψακίου πάνω στην τροφή (εικόνα d).	
9	Αν η ημερήσια δόση αποτελείται από περισσότερα από ένα καψάκια, ακολουθήστε τα βήματα 5-8 για κάθε καψάκιο. <b>Μην προσθέτετε περισσότερη τροφή.</b>	
10	Αναμίξτε το περιεχόμενο του καψακίου μαζί με την τροφή (εικόνα e).	
<b>Τα βήματα 11-14 πρέπει να ολοκληρωθούν εντός 30 λεπτών από την ανάμιξη:</b>		
11	Χορηγήστε το μίγμα τροφής και περιεχομένου καψακίου στο παιδί, διασφαλίζοντας ότι θα φάει όλη την ποσότητα (εικόνα f).	



12	Προσθέστε άλλη μία μικρή ποσότητα (περίπου 2 κουταλάκια) τροφής σε ένα άδειο δοχείο ανάμιξης (εικόνα a).
13	Ανακατέψτε για να διασφαλίσετε ότι δεν υπάρχει υπόλειμμα φαρμάκου στο δοχείο (εικόνα e).
14	Δώστε στο παιδί να φάει όλη την ποσότητα και πάλι (εικόνα f).
15	<b>Μην δίνετε στο παιδί άλλη τροφή για 2 ώρες.</b>

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση SUSTIVA από την κανονική**

Αν πάρετε περισσότερο SUSTIVA συμβουλευτείτε τον γιατρό ή το πιο κοντινό τμήμα πρώτων βοηθειών για οδηγίες. Να έχετε μαζί σας το κουτί του φαρμάκου σας έτσι ώστε να περιγράψετε ευκολότερα αυτό που πήρατε.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το SUSTIVA**

Προσπαθήστε να μην παραλείπετε δόσεις. Αν όμως παραλείψετε μία δόση, πάρτε την επόμενη δόση το συντομότερο δυνατό, αλλά μη διπλασιάσετε την δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Αν χρειάζεστε βοήθεια για να βρείτε την καλύτερη ώρα να παίρνετε το φάρμακο, Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το SUSTIVA**

**Όταν πλησιάζει να τελειώσει το SUSTIVA που έχετε**, ζητήστε κι άλλο από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό γιατί η ποσότητα του ιού θα αρχίσει να αυξάνεται αν σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο έστω και για μικρό χρονικό διάστημα. Ως συνέπεια μπορεί να γίνει πιο δύσκολη η θεραπεία του ιού.

Εάν έχετε οποιοδήποτε περαιτέρω απορίες για τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο Sustiva μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Όταν λαμβάνετε θεραπεία για την HIV λοίμωξη, δεν είναι πάντοτε δυνατόν να διευκρινισθεί εάν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες προκλήθηκαν από το SUSTIVA από άλλα φάρμακα που λαμβάνετε ταυτόχρονα, ή από την ίδια την HIV λοίμωξη.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Οι πιο αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται με το SUSTIVA σε συνδυασμό με άλλα αντι-HIV φαρμακευτικά προϊόντα είναι δερματικό εξάνθημα και συμπτώματα του νευρικού συστήματος.

Πρέπει να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε εξάνθημα επειδή μερικά εξανθήματα μπορεί να είναι σοβαρά. Στις περισσότερες, όμως, περιπτώσεις το εξάνθημα θα εξαφανιστεί χωρίς να χρειαστεί αλλαγή στη θεραπεία σας με SUSTIVA. Εξάνθημα παρουσιάστηκε συχνότερα σε παιδιά παρά σε ενήλικες που έπαιρναν SUSTIVA.

Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως παρουσιάζονται όταν αρχίσει η θεραπευτική αγωγή, αλλά γενικά μειώνονται κατά τις πρώτες λίγες εβδομάδες. Σε μία μελέτη, τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως εμφανίστηκαν κατά την διάρκεια των πρώτων 1-3 ωρών μετά την λήψη μιας δόσης. Αν επηρεαστείτε ο γιατρός σας μπορεί να σας προτείνει να παίρνετε το SUSTIVA πριν την κατάκλιση και με άδειο στομάχι. Κάποιοι ασθενείς έχουν περισσότερο σοβαρά συμπτώματα που μπορεί να επηρεάσουν τη διάθεση ή την ικανότητα να σκέφτονται σωστά. Μερικοί ασθενείς άλλωστε προχώρησαν σε πράξη αυτοκτονίας. Τα προβλήματα τείνουν να εμφανισθούν πιο συχνά σε αυτούς που έχουν ιστορικό ψυχικής ασθένειας. Ενημερώνετε πάντοτε αμέσως τον γιατρό σας αν έχετε αυτά τα συμπτώματα ή οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ παίρνετε SUSTIVA.

**Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Πολύ συχνές (επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες)**

- δερματικό εξάνθημα

**Συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 100)**

- μη φυσιολογικά όνειρα, δυσκολία στη συγκέντρωση, ζάλη, κεφαλαλγία, δυσκολία κατά τον ύπνο, υπνηλία, προβλήματα συντονισμού ή ισορροπίας
- στομαχικό άλγος, διάρροια, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), έμετος
- κνησμός
- κόπωση
- αίσθημα άγχους, αίσθημα κατάθλιψης

*Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:*

- αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα
- αυξημένα τριγλυκερίδια (λιπαρά οξέα) στο αίμα

**Όχι συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 1.000)**

- νευρικότητα, αμνησία, σύγχυση, παροξυσμός (σπασμοί), μη φυσιολογικές σκέψεις
- θολή όραση
- αίσθημα περιδίνησης ή αστάθειας (ίλιγγος)
- πόνος στην κοιλιακή χώρα (στομάχι) λόγω φλεγμονής στο πάγκρεας
- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία) που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson)
- κίτρινο δέρμα ή μάτια, κνησμός ή πόνος στην κοιλιακή χώρα (στομάχι) λόγω φλεγμονής του ήπατος
- διόγκωση του μαστού στους άνδρες
- επιθετική συμπεριφορά, επηρεασμένη διάθεση, να βλέπει και να ακούει κάποιος πράγματα που δεν υπάρχουν στην πραγματικότητα (ψευδαισθήσεις), μανία (ψυχική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από επεισόδια υπερδραστηριότητας, υπερενθουσιασμό ή ευερεθιστότητα), παράνοια, αυτοκτονικές σκέψεις, κατατονία (κατάσταση κατά την οποία ο ασθενής καθίσταται ακινητοποιημένος και άφωνος για κάποιο χρονικό διάστημα)
- ήχο σφυρίγματος, ήχο κουδουνίσματος ή άλλο επίμονο ήχο στα αυτιά
- τρόμος (τρέμουλο)
- έξαψη

*Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:*

- αυξημένη χοληστερόλη στο αίμα

**Σπάνιες (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 10.000)**

- κνησιώδες εξάνθημα προκαλούμενο από αντίδραση στο ηλιακό φως
- ηπατική ανεπάρκεια, σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγεί στο θάνατο ή σε μεταμόσχευση ήπατος, παρουσιάστηκε με την εφραβιρένζη. Οι περισσότερες περιπτώσεις παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που είχαν ήδη ηπατική νόσο, αλλά έχουν γίνει μερικές αναφορές για ασθενείς χωρίς οποιαδήποτε υπάρχουσα ηπατική νόσο.
- ανεξήγητα αισθήματα δυσφορίας που δεν συνδέονται με ψευδαισθήσεις, αλλά μπορεί να καταστήσουν δύσκολη την δυνατότητα καθαρής ή λογικής σκέψης
- αυτοκτονία

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το SUSTIVA**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείται αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη φιάλη και στο κουτί μετά το ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το SUSTIVA**

- Κάθε σκληρό καψάκιο SUSTIVA περιέχει 50 mg της δραστικής ουσίας εφαιβιρένζη.
- Τα άλλα συστατικά της κόνεως που περιέχεται στο σκληρό καψάκιο είναι :νάτριο λαουρυλοθειικό , μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο , γλυκολικό νατρίουχο άμυλο.
- Το κέλυφος των καψακίων περιέχει: ζελατίνη , νάτριο λαουρυλοθειικό , κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), διοξείδιο του τιτανίου (E171), και διοξείδιο του πυριτίου(E 551).
- Τα καψάκια είναι τυπωμένα με μελάνι που περιέχει πορφυρό καρμινικό οξύ (E120), ινδική καρμίνη (E132), και ,διοξείδιο του τιτανίου (E171).

#### **Εμφάνιση του SUSTIVA και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα σκληρά καψάκια SUSTIVA 50 mg διατίθενται σε φιάλες των 30 καψακίων.

#### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

#### **Παρασκευαστής**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03042 Anagni (FR)  
Ιταλία

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Ηνωμένο Βασίλειο

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### SUSTIVA 100 mg καψάκια σκληρά (εφαβιρένζη)

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το SUSTIVA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το SUSTIVA
3. Πώς να πάρετε το SUSTIVA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το SUSTIVA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το SUSTIVA και ποια είναι η χρήση του

Το SUSTIVA, το οποίο περιέχει την δραστική ουσία εφαβιρένζη, ανήκει στην κατηγορία αντιρετροϊκών φαρμάκων γνωστών ως μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI). **Είναι ένα αντιρετροϊκό φάρμακο το οποίο καταπολεμά τη λοίμωξη από τον ιό της ανοσοανεπάρκειας στον άνθρωπο (HIV-1)** μειώνοντας την ποσότητα του ιού στο αίμα. Χρησιμοποιείται από ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 3 μηνών και άνω και που ζυγίζουν τουλάχιστον 3,5 kg.

Ο γιατρός σας συνταγογράφησε το SUSTIVA επειδή έχετε HIV λοίμωξη.

Όταν το SUSTIVA χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα μειώνει την ποσότητα του ιού στο αίμα. Αυτό θα ενισχύσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ασθενειών που συνδέονται με την HIV λοίμωξη.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το SUSTIVA

**Μην πάρετε το SUSTIVA:**

- **εάν είστε αλλεργικοί** στην εφαβιρένζη ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου Sustiva(αναφέρονται στην παράγραφο 6). Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό για οδηγίες.
- **εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο.**
- **εάν έχετε κάποια κατάσταση της καρδιάς, όπως αλλαγές στον ρυθμό ή τη συχνότητα των καρδιακών παλμών, αργούς καρδιακούς παλμούς ή σοβαρή καρδιοπάθεια.**
- εάν κάποιο μέλος της οικογένειάς σας (γονείς, παππούς/γιαγιά, αδερφοί ή αδερφές) έχει πεθάνει ξαφνικά λόγω κάποιου καρδιακού προβλήματος ή γεννήθηκε με καρδιακά προβλήματα.
- εάν ο γιατρός σας έχει ενημερώσει ότι έχετε υψηλά ή χαμηλά επίπεδα ηλεκτρολυτών, όπως κάλιο ή μαγνήσιο, στο αίμα σας.

- **εάν παίρνετε την περίοδο αυτή οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα (βλ. επίσης «Άλλα φάρμακα και Sustiva»):**
  - **αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη** (χρησιμοποιείται για την θεραπεία αλλεργικών συμπτωμάτων)
  - **μπεπριδύλη** (χρησιμοποιείται για την θεραπεία καρδιακής νόσου)
  - **σισαπρίδη** (χρησιμοποιείται για την θεραπεία του αισθήματος καύσου)
  - **αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας** (για παράδειγμα εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργονοβίνη) (χρησιμοποιείται για την θεραπεία ημικρανίας και αθροιστικών κεφαλαλγιών)
  - **μιδαζολάμη ή τριαζολάμη** (χρησιμοποιείται για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε)
  - **πιμοζίδη, ιμιπραμίνη, αμιτρυπτιλίνη ή χλωριμιπραμίνη** (χρησιμοποιούνται για την θεραπεία ορισμένων ψυχικών καταστάσεων)
  - **ελμπασβίρη ή γραζοπρεβίρη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
  - **υπερικό ή St. John's wort (*Hypericum perforatum*)** (ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη και το άγχος).
  - **φλεκαινίδη, μετοπρολόλη** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των μη φυσιολογικών καρδιακών παλμών)
  - **ορισμένα αντιβιοτικά** (μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, μιδαζόλη)
  - **τριαζολικοί αντιμυκητιασικοί παράγοντες**
  - ορισμένες **ανθελονοσιακές αγωγές**
  - **μεθαδόνη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του εθισμού σε οπιοειδή)

**Εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως.** Η λήψη αυτών των φαρμάκων με το SUSTIVA μπορεί να οδηγήσει σε πιθανότητα σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών ή να σταματήσει το SUSTIVA να δρα κατάλληλα.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το SUSTIVA

- **Πρέπει να παίρνετε το SUSTIVA μαζί με άλλα φάρμακα τα οποία ενεργούν κατά του ιού HIV.** Αν αρχίσετε να παίρνετε SUSTIVA επειδή η τρέχουσα θεραπευτική αγωγή δεν έχει εμποδίσει τον ιό από τον πολλαπλασιασμό του, θα πρέπει να αρχίσετε να παίρνετε ταυτόχρονα ακόμα ένα φάρμακο το οποίο δεν παίρνατε πριν.
- Αυτό το φάρμακο δεν θεραπεύει τη λοίμωξη HIV και μπορεί να συνεχίσετε να αναπτύσσετε λοιμώξεις ή άλλες νόσους που σχετίζονται με τη νόσο HIV.
- Για όσο διάστημα λαμβάνετε SUSTIVA πρέπει να βρίσκεστε υπό ιατρική παρακολούθηση.
- **Πείτε στον γιατρό σας:**
  - **εάν έχετε ιστορικό ψυχικής νόσου,** συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης, ή εξάρτησης από μία ουσία ή κατάχρησης αλκοόλ. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, εάν αισθανθείτε κατάθλιψη, έχετε αυτοκτονικές σκέψεις ή έχετε περίεργες σκέψεις (βλέπε παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*).
  - **εάν έχετε ιστορικό σπασμών (κρίσεις ή σπασμοί)** ή εάν έχετε λάβει αντισπασμωδική θεραπεία, όπως αυτή με καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη. Εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, μπορεί ο γιατρός σας να χρειασθεί να ελέγξει το επίπεδο του αντισπασμωδικού φαρμάκου στο αίμα σας για να επιβεβαιώσει ότι δεν έχει επηρεασθεί ενόσω λαμβάνετε το SUSTIVA. Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει ένα διαφορετικό αντισπασμωδικό.

- **εάν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ενεργού χρόνιας ηπατίτιδας.** Ασθενείς που έχουν χρόνια ηπατίτιδα Β ή C και λαμβάνουν θεραπεία με συνδυασμό αντιρετροϊκών παραγόντων έχουν υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρά και πιθανόν απειλητικά για τη ζωή ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να σας υποβάλει σε αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας, ή μπορεί να σας αλλάξει σε θεραπεία με άλλο φάρμακο. **Εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο, μην λαμβάνετε SUSTIVA** (βλέπε παράγραφο 2, *Μην πάρετε SUSTIVA*).
- **εάν έχετε κάποια καρδιακή διαταραχή, όπως μη φυσιολογικό ηλεκτρικό σήμα που ονομάζεται παράταση του διαστήματος QT.**
- **Εφόσον αρχίσετε να παίρνετε SUSTIVA, προσέξτε για τα εξής:**
  - **σημεία ζάλης, δυσκολία κατά τον ύπνο, υπνηλία, δυσκολία στη συγκέντρωση ή μη φυσιολογικά όνειρα.** Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να αρχίσουν να εμφανίζονται κατά τις πρώτες 1 ή 2 ημέρες θεραπείας και συνήθως εξαφανίζονται μετά τις πρώτες 2 έως 4 εβδομάδες.
  - **οποιαδήποτε σημεία δερματικού εξανθήματος.** Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία σοβαρού εξανθήματος με φλύκταινα ή πυρετό, σταματήστε να παίρνετε SUSTIVA και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Εάν είχατε παρουσιάσει εξάνθημα ενόσω λαμβάνατε άλλο NNRTI, είστε σε μεγάλο κίνδυνο να παρουσιάσετε εξάνθημα και με SUSTIVA.
  - **οποιαδήποτε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης.** Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας. Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.
  - **προβλήματα των οστών.** Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νεκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

#### **Παιδιά και έφηβοι**

Το SUSTIVA δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 μηνών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 3,5 kg επειδή δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σ' αυτούς τους ασθενείς.

## **Άλλα φάρμακα και SUSTIVA**

**Δεν πρέπει να πάρετε SUSTIVA με ορισμένα φάρμακα.** Αυτά αναφέρονται στην παράγραφο Μην πάρετε το SUSTIVA, στην αρχή της παραγράφου 2. Περιλαμβάνουν ορισμένα συνήθη φάρμακα και ένα φυτικό φάρμακο (St.John's wort) που μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές αλληλεπιδράσεις.

**Ενημερώστε τον γιατρό** ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το SUSTIVA μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φυτικής προέλευσης σκευασμάτων όπως εκχυλίσματα *Ginkgo biloba*. Ως αποτέλεσμα, οι ποσότητες του SUSTIVA ή άλλων φαρμάκων στο αίμα σας μπορεί να επηρεασθούν. Αυτό μπορεί να εμποδίσει τα φάρμακα να δράσουν κατάλληλα, ή μπορεί να επιδεινώσει ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει τη δόση σας ή να ελέγξει τα επίπεδα στο αίμα σας. **Είναι σημαντικό να πείτε στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:**

- **Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την λοίμωξη HIV:**
  - αναστολείς πρωτεασών: νταρουναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ριτοναβίρη, ριτοναβίρη μετά από ενίσχυση με αταζαναβίρη, σακουϊναβίρη ή φοσαμπρεναβίρη/σακουναβίρη. Ο γιατρός σας μπορεί να υπολογίσει να σας δώσει ένα εναλλακτικό φάρμακο ή να σας αλλάξει τη δόση των αναστολέων πρωτεασών.
  - μαγανίος
  - το δισκίο συνδυασμού που περιέχει εφαβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δεν πρέπει να λαμβάνεται με το SUSTIVA, εκτός και αν συνιστάται από τον γιατρό σας, επειδή περιέχει εφαβιρένζη, τη δραστική ουσία του SUSTIVA.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C:** μοσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, ελμπασβίρη/γραζοπρεβίρη, σιμπεπρεβίρη, σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη, σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξιλαιπρεβίρη, γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, όπου συμπεριλαμβάνεται η φυματίωση και το σύμπλοκο mycobacterium avium που σχετίζεται με το AIDS:** κλαριθρομυκίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να σας αλλάξει τη δόση ή να σας δώσει ένα εναλλακτικό αντιβιοτικό. Επιπλέον, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μεγαλύτερη δόση του SUSTIVA.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (αντιμυκητιασικά):**
  - βορικοναζόλη. Το SUSTIVA μπορεί να μειώσει την ποσότητα της βορικοναζόλης στο αίμα σας και η βορικοναζόλη μπορεί να αυξήσει την ποσότητα του SUSTIVA στο αίμα σας. Εάν πάρετε αυτά τα δύο φάρμακα μαζί, η δόση της βορικοναζόλης πρέπει να αυξηθεί και η δόση της εφαβιρένζης πρέπει να μειωθεί. Πρέπει πρώτα να το ελέγξετε με τον γιατρό σας.
  - ιτρακοναζόλη. Το SUSTIVA μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ιτρακοναζόλης στο αίμα σας.
  - ποζακοναζόλη. Το SUSTIVA μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ποζακοναζόλης στο αίμα σας.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία των παρασιτικών λοιμώξεων:**
  - πραζικουαντέλη: Το SUSTIVA μπορεί να μειώσει την ποσότητα της πραζικουαντέλης στο αίμα σας. Εάν πάρετε αυτά τα δύο φάρμακα μαζί, ο γιατρός σας ενδέχεται να συστήσει την αύξηση της δόσης της πραζικουαντέλης, εάν χρειαστεί.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της ελονοσίας:**
  - αρτεμεθέρη/λουμεφαντρίνη: Το SUSTIVA μπορεί να μειώσει την ποσότητα της αρτεμεθέρης/λουμεφαντρίνης στο αίμα σας.



- ατοβακόνη/προγουανίλη: Το SUSTIVA μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ατοβακόνης/προγουανίλης στο αίμα σας.

- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία σπασμών/κρίσεων (αντισπασμωδικά):** καρβαμαζεπίνη, φαινοytoΐνη, φαινοβαρβιτάλη. Το SUSTIVA μπορεί να μειώσει ή να αυξήσει την ποσότητα της ου αντισπασμωδικού στο αίμα σας. Η καρβαμαζεπίνη μπορεί να καταστήσει λιγότερο δραστικό το Sustiva. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να σας δώσει ένα διαφορετικό αντισπασμωδικό.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να μειώσουν τα λίπη στο αίμα (ονομάζονται επίσης στατίνες):** ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, σιμβαστατίνη. Το Sustiva μπορεί να μειώσει την ποσότητα των στατινών στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα ελέγξει τα επίπεδα της χοληστερόλης σας και θα εξετάσει το ενδεχόμενο αλλαγής της δόσης της στατίνης σας, εάν χρειασθεί.
- **Μεθαδόνη**, (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του εθισμού σε οποιοειδή): ο γιατρός σας μπορεί να προτείνει εναλλακτική θεραπεία.
- **Μεταμιζόλη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πόνου και του πυρετού
- **Σερτραλίνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει την δόση της σερτραλίνης που παίρνετε.
- **Βουπροπιόνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης ή για να σας βοηθήσει να σταματήσετε το κάπνισμα): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει την δόση της βουπροπιόνης που παίρνετε.
- **Διλτιαζέμη ή παρόμοια φάρμακα (που ονομάζονται αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και τα οποία είναι φάρμακα που τυπικά χρησιμοποιούνται για την υψηλή αρτηριακή πίεση ή για καρδιακά προβλήματα):** εάν αρχίσετε να παίρνετε SUSTIVA, ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει την δόση του αναστολέα των διαύλων ασβεστίου που παίρνετε.
- **Ανοσοκατασταλτικά όπως κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, ή τακρόλιμους** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη απόρριψης μεταμοσχευμένων οργάνων): εάν αρχίσετε ή σταματήσετε να παίρνετε SUSTIVA, ο γιατρός σας θα ελέγξει προσεκτικά τα επίπεδα του ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου στο πλάσμα σας και μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει την δοσολογία τους.
- **Ορμονικά αντισυλληπτικά, όπως φάρμακα ελέγχου γεννήσεων, ένα ενέσιμο αντισυλληπτικό (για παράδειγμα, Depo-Provera), ή ένα εμφύτευμα αντισύλληψης (για παράδειγμα, Implanon):** πρέπει να χρησιμοποιήσετε επίσης μία αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης (βλέπε Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα). Το SUSTIVA μπορεί να καταστήσει λιγότερο πιθανή την δράση των ορμονικών αντισυλληπτικών. Έχουν παρουσιασθεί εγκυμοσύνες που συνέβησαν σε γυναίκες που έλαβαν SUSTIVA ενώ χρησιμοποίησαν ένα εμφύτευμα αντισύλληψης, παρόλο που δεν έχει τεκμηριωθεί ότι η θεραπεία με SUSTIVA προκαλεί την αποτυχία της αντισύλληψης.
- **Βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την μείωση της πηκτικότητας του αίματος): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει την δοσολογία της βαρφαρίνης ή της ασενοκουμαρόλης.
- **Εκχυλίσματα *Ginkgo biloba*** (φυτικής προέλευσης σκεύασμα)
- **Φάρμακα που επηρεάζουν τον καρδιακό ρυθμό:**
  - **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των προβλημάτων καρδιακού ρυθμού:** όπως φλεκαϊνίδη ή μετοπρολόλη.

- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης** όπως μιπραμίνη, αμιτροπυλίνη ή χλωριμιπραμίνη.
- **Αντιβιοτικά**, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων τύπων: μακρολίδες, φθοριοκινολόνες ή ιμιδαζόλη.

### **Το SUSTIVA με τροφές και ποτά**

Η λήψη του SUSTIVA με άδειο στομάχι μπορεί να μειώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο χυμός γκρέϊπ φρουτ θα πρέπει να αποφεύγεται όταν παίρνετε SUSTIVA.

### **Κύηση και θηλασμός**

**Οι γυναίκες δεν θα πρέπει να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με SUSTIVA και για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή του.** Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ κύησης ώστε να επιβεβαιωθεί ότι δεν είστε έγκυος πριν αρχίσετε τη θεραπεία με SUSTIVA.

**Αν υπάρχει η δυνατότητα να μείνετε έγκυος ενόσω λαμβάνετε SUSTIVA**, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης μέσω φραγμού (για παράδειγμα, προφυλακτικό), μαζί με άλλες μεθόδους αντισύλληψης συμπεριλαμβανομένων αντισυλληπτικών από το στόμα (χάπι) ή άλλων ορμονικών αντισυλληπτικών (για παράδειγμα, εμφύτευμα, ένεση). Η εφαβιρένζη μπορεί να παραμείνει για κάποιο χρόνο στο αίμα σας μετά τη διακοπή της θεραπείας. Γι' αυτό, θα πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε αντισυλληπτικά μέσα, όπως τα παραπάνω, για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της λήψης του SUSTIVA.

**Πείτε στον γιατρό σας αμέσως αν είστε έγκυος ή έχετε πρόθεση να μείνετε έγκυος.** Αν είστε έγκυος πρέπει να πάρετε SUSTIVA μόνο αν εσείς και ο γιατρός σας αποφασίσετε ότι σαφώς απαιτείται. Ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό για οδηγίες προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές γενετικές ανωμαλίες σε αγεννητα ζώα και σε νεογέννητα γυναικών που λάμβαναν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εφαβιρένζη ή ένα φάρμακο συνδυασμού που περιέχει εφαβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη. Εάν έχετε λάβει SUSTIVA ή δισκίο συνδυασμού που περιέχει εφαβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, μπορεί ο γιατρός σας να ζητήσει τακτικές αιματολογικές εξετάσεις και άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες για την παρακολούθηση της ανάπτυξης του παιδιού σας.

**Δεν πρέπει να θηλάζετε το μωρό σας** εάν παίρνετε SUSTIVA.

Ο θηλασμός **δεν συνιστάται** σε γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

Εάν θηλάζετε ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, **θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.**

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

**Το SUSTIVA περιέχει εφαβιρένζη και μπορεί να προκαλέσει ζάλη, ελάττωση της ικανότητας συγκέντρωσης και υπνηλία.**

Εάν έχετε επηρεασθεί, μην οδηγείτε και μην χειρίζεσθε οποιαδήποτε εργαλεία και μηχανές.

**Το SUSTIVA περιέχει λακτόζη στην κάθε ημερήσια δόση των 600 mg.**

Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## **3. Πώς να πάρετε το SUSTIVA**

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο Sustiva αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Ο γιατρός σας θα σας δώσει οδηγίες για την κατάλληλη δόση.

- Η δόση για τους ενήλικες είναι 600 mg μία φορά την ημέρα.
- Η δόση του SUSTIVA μπορεί να χρειασθεί να αυξηθεί ή να μειωθεί εάν λαμβάνετε επίσης ταυτόχρονα ορισμένα φάρμακα (βλέπε Άλλα φάρμακα και SUSTIVA).
- Το SUSTIVA είναι για χρήση από το στόμα. Συνιστάται το SUSTIVA να λαμβάνεται με άδειο στομάχι κατά προτίμηση κατά την κατάκλιση. Αυτό μπορεί να συμβάλει ώστε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (για παράδειγμα, ζάλη, υπνηλία) να ταλαιπωρούν κάποιον λιγότερο. Το άδειο στομάχι συνήθως ορίζεται ως 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα.
- Συνιστάται να καταπίνετε με νερό ολόκληρο το καψάκιο.
- Πρέπει να λαμβάνετε το SUSTIVA κάθε μέρα.
- Το SUSTIVA δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιείται μόνο του για τη θεραπεία του HIV. Το SUSTIVA πρέπει πάντοτε να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντι-HIV φαρμακευτικά προϊόντα.

### Χρήση σε παιδιά και εφήβους


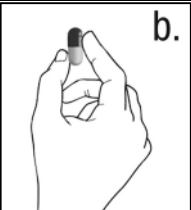
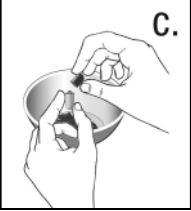


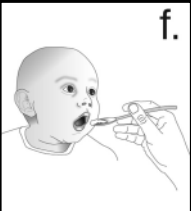
- Τα σκληρά καψάκια SUSTIVA 100 mg μπορούν να ληφθούν από παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 μηνών και μεγαλύτερα και που ζυγίζουν τουλάχιστον 3,5 kg τα οποία είναι σε θέση να καταπιούν τα καψάκια. Μπορεί να εξεταστεί σαν ενδεχόμενο να ανοίξετε το καψάκιο και να βγάλετε τα περιεχόμενα με μία μικρή ποσότητα τροφής για παιδιά που δεν μπορούν να καταπιούν τα σκληρά καψάκια.
- Η δόση για παιδιά και εφήβους υπολογίζεται ανάλογα με το βάρος σώματος και χορηγείται μία φορά την ημέρα σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα:

Βάρος σώματος kg	SUSTIVA Δόση (mg)	Αριθμός καψακίων ή δισκίων και περιεκτικότητα προς χορήγηση
3,5 έως < 5	100	ένα καψάκιο 100 mg
5 έως < 7,5	150	ένα καψάκιο 100 mg + ένα καψάκιο 50 mg
7,5 έως < 15	200	ένα καψάκιο 200 mg
15 έως < 20	250	ένα καψάκιο 200 mg + ένα καψάκιο 50 mg
20 έως < 25	300	τρία καψάκια 100 mg
25 έως < 32,5	350	τρία καψάκια 100 mg + ένα καψάκιο 50 mg
32,5 έως < 40	400	δύο καψάκια 200 mg
≥ 40	600	ένα δισκίο 600 mg Ή τρία καψάκια 200 mg

Για παιδιά τα οποία δεν μπορούν να καταπιούν σκληρά καψάκια, ο γιατρός μπορεί να συστήσει το άνοιγμα του σκληρού καψακίου και την ανάμιξη του περιεχομένου με μικρή ποσότητα τροφής (π.χ. 1-2 κουταλιές του γλυκού) τροφής (π.χ. γιαούρτι). Τα καψάκια πρέπει να ανοίγονται προσεκτικά ώστε να αποφεύγεται η απόχυση ή η διασπορά του περιεχομένου του καψακίου στον αέρα. Κρατάτε το καψάκιο με το καπάκι προς τα επάνω και τραβήξτε το καπάκι από το σώμα του καψακίου. Στη συνέχεια, το περιεχόμενο του καψακίου αναμειγνύεται με την τροφή σε ένα μικρό δοχείο.

Χρησιμοποιήστε ένα μικρό δοχείο για την ανάμιξη. Χορηγήστε το μίγμα στο παιδί το συντομότερο, σε διάστημα όχι μεγαλύτερο από 30 λεπτά μετά την ανάμιξη. Βεβαιωθείτε ότι το παιδί έφαγε όλο το μίγμα τροφής και περιεχομένου καψακίου. Προσθέστε ακόμη μία μικρή ποσότητα (περίπου 2 κουταλάκια του γλυκού) της τροφής στο άδειο δοχείο και ανακατέψτε. Βεβαιωθείτε ότι δεν παρέμεινε φαρμακευτικό σκεύασμα στο δοχείο και δώστε πάλι στο παιδί όλο το μίγμα. Δεν πρέπει να χορηγείται πρόσθετη τροφή στο παιδί για διάστημα έως 2 ωρών. Ο γιατρός μπορεί επίσης να συστήσει αυτή τη μέθοδο χορήγησης του SUSTIVA σε ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν καψάκια.

### Οδηγίες για τη μέθοδο διασποράς καψακίου:

1	Αποφύγετε να χορηγείτε την ημερήσια δόση του SUSTIVA εντός 1 ώρας από το τάισμα ή το γεύμα.	
2	Πλύνετε και στεγνώστε τα χέρια σας πριν και μετά την προετοιμασία της διασποράς καψακίου.	
3	Επιλέξτε μία μαλακή τροφή που αρέσει στο παιδί. Παραδείγματα μαλακής τροφής είναι μήλα πουρέ, ζελέ από σταφύλια, γιαούρτι ή φόρμουλα για βρέφη. Σε μία μελέτη γευστικότητας σε ενήλικες, το SUSTIVA αναμειγμένο με ζελέ σταφυλιού έλαβε την υψηλότερη βαθμολογία καλής γεύσης.	
4	Βάλτε 1-2 κουταλάκια του γλυκού τροφής σε ένα μικρό δοχείο (εικόνα a).	
5	<b>Τα καψάκια SUSTIVA θα πρέπει να ανοιχθούν προσεκτικά πάνω από το δοχείο τροφής, όπως περιγράφεται στα βήματα 6-7, έτσι ώστε να μην χυθεί το περιεχόμενο.</b>	
6	Έχοντας τα χέρια σας πάνω από το δοχείο, κρατήστε το καψάκιο με το καπάκι προς τα επάνω (βλ. b).	
7	Προσεκτικά τραβήξτε το καπάκι από το σώμα του καψακίου (εικόνα c).	
8	Διασπείρετε το περιεχόμενο του καψακίου πάνω στην τροφή (εικόνα d).	
9	Αν η ημερήσια δόση αποτελείται από περισσότερα από ένα καψάκια, ακολουθήστε τα βήματα 5-8 για κάθε καψάκιο. <b>Μην</b> προσθέτετε περισσότερη τροφή.	
10	Αναμίξτε το περιεχόμενο του καψακίου μαζί με την τροφή (εικόνα e).	
<b>Τα βήματα 11-14 πρέπει να ολοκληρωθούν εντός 30 λεπτών από την ανάμιξη:</b>		
11	Χορηγήστε το μίγμα τροφής και περιεχομένου καψακίου στο παιδί, διασφαλίζοντας ότι θα φάει όλη την ποσότητα (εικόνα f).	
12	Προσθέστε άλλη μία μικρή ποσότητα (περίπου 2 κουταλάκια) τροφής σε ένα άδειο δοχείο ανάμιξης (εικόνα a).	
13	Ανακατέψτε για να διασφαλίσετε ότι δεν υπάρχει υπόλειμμα φαρμάκου στο δοχείο (εικόνα e).	
14	Δώστε στο παιδί να φάει όλη την ποσότητα και πάλι (εικόνα f).	

**Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση SUSTIVA από την κανονική**

Αν πάρετε περισσότερο SUSTIVA συμβουλευτείτε τον γιατρό ή το πιο κοντινό τμήμα πρώτων βοηθειών για οδηγίες. Να έχετε μαζί σας το κουτί του φαρμάκου σας έτσι ώστε να περιγράψετε ευκολότερα αυτό που πήρατε.

**Εάν ξεχάσετε να πάρετε το SUSTIVA**

Προσπαθήστε να μην παραλείπετε δόσεις. Αν όμως παραλείψετε μία δόση, πάρτε την επόμενη δόση το συντομότερο δυνατό, αλλά μη διπλασιάσετε την δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Αν χρειάζεστε βοήθεια για να βρείτε την καλύτερη ώρα να παίρνετε το φάρμακο, Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

**Εάν σταματήσετε να παίρνετε το SUSTIVA**

Όταν πλησιάζει να τελειώσει το SUSTIVA που έχετε, ζητήστε κι άλλο από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό γιατί η ποσότητα του ιού θα αρχίσει να αυξάνεται αν σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο έστω και για μικρό χρονικό διάστημα. Ως συνέπεια μπορεί να γίνει πιο δύσκολη η θεραπεία του ιού.

Εάν έχετε οποιοσδήποτε περαιτέρω απορίες για τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο.

**4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο Sustiva μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Όταν λαμβάνετε θεραπεία για την HIV λοίμωξη, δεν είναι πάντοτε δυνατόν να διευκρινισθεί εάν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες προκλήθηκαν από το SUSTIVA ή από άλλα φάρμακα που λαμβάνετε ταυτόχρονα, ή από την ίδια την HIV λοίμωξη.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθ'αυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Οι πιο αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται με το SUSTIVA σε συνδυασμό με άλλα αντι-HIV φαρμακευτικά προϊόντα είναι δερματικό εξάνθημα και συμπτώματα του νευρικού συστήματος.

Πρέπει να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε εξάνθημα επειδή μερικά εξανθήματα μπορεί να είναι σοβαρά. Στις περισσότερες, όμως, περιπτώσεις το εξάνθημα θα εξαφανιστεί χωρίς να χρειαστεί αλλαγή στη θεραπεία σας με SUSTIVA. Εξάνθημα παρουσιάστηκε συχνότερα σε παιδιά παρά σε ενήλικες που έπαιρναν SUSTIVA.

Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως παρουσιάζονται όταν αρχίσει η θεραπευτική αγωγή, αλλά γενικά μειώνονται κατά τις πρώτες λίγες εβδομάδες. Σε μία μελέτη, τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως εμφανίστηκαν κατά την διάρκεια των πρώτων 1-3 ωρών μετά την λήψη μιας δόσης. Αν επηρεαστείτε ο γιατρός σας μπορεί να σας προτείνει να παίρνετε το SUSTIVA πριν την κατάκλιση και με άδειο στομάχι. Κάποιοι ασθενείς έχουν περισσότερο σοβαρά συμπτώματα που μπορεί να επηρεάσουν τη διάθεση ή την ικανότητα να σκέφτονται σωστά. Μερικοί ασθενείς άλλωστε προχώρησαν σε πράξη αυτοκτονίας. Τα προβλήματα τείνουν να εμφανισθούν πιο συχνά σε αυτούς που έχουν ιστορικό ψυχικής ασθένειας. Ενημερώνετε πάντοτε αμέσως τον γιατρό σας αν έχετε αυτά τα συμπτώματα ή οποιοσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ παίρνετε SUSTIVA.

**Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Πολύ συχνές (επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες)**

- δερματικό εξάνθημα

**Συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 100)**

- μη φυσιολογικά όνειρα, δυσκολία στη συγκέντρωση, ζάλη, κεφαλαλγία, δυσκολία κατά τον ύπνο, υπνηλία, προβλήματα συντονισμού ή ισορροπίας
- στομαχικό άλγος, διάρροια, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), έμετος
- κνησμός
- κόπωση
- αίσθημα άγχους, αίσθημα κατάθλιψης

*Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:*

- αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα
- αυξημένα τριγλυκερίδια (λιπαρά οξέα) στο αίμα

**Όχι συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 1.000)**

- νευρικότητα, αμνησία, σύγχυση, παροξυσμός (σπασμοί), μη φυσιολογικές σκέψεις
- θολή όραση
- αίσθημα περιδίνησης ή αστάθειας (ίλιγγος)
- πόνος στην κοιλιακή χώρα (στομάχι) λόγω φλεγμονής στο πάγκρεας
- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία) που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens Johnson )
- κίτρινο δέρμα ή μάτια, κνησμός, ή πόνος στην κοιλιακή χώρα (στομάχι) λόγω φλεγμονής του ήπατος
- διόγκωση του μαστού στους άνδρες
- επιθετική συμπεριφορά, επηρεασμένη διάθεση, να βλέπει και να ακούει κάποιος πράγματα που δεν υπάρχουν στην πραγματικότητα (ψευδαισθήσεις), μανία (ψυχική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από επεισόδια υπερδραστηριότητας, υπερενθουσιασμό ή ευερεθιστότητα), παράνοια, αυτοκτονικές σκέψεις, κατατονία (κατάσταση κατά την οποία ο ασθενής καθίσταται ακινητοποιημένος και άφωνος για κάποιο χρονικό διάστημα)
- ήχο σφυρίγματος, ήχο κουδουνίσματος ή άλλο επίμονο ήχο στα αυτιά
- τρόμος (τρέμουλο)
- έξαψη

*Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:*

- αυξημένη χοληστερόλη στο αίμα

**Σπάνιες (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 10.000)**

- κνησμάδες εξάνθημα προκαλούμενο από αντίδραση στο ηλιακό φως
- ηπατική ανεπάρκεια, σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγεί στο θάνατο ή σε μεταμόσχευση ήπατος, παρουσιάστηκε με την εφραβιρένζη.  
Οι περισσότερες περιπτώσεις παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που είχαν ήδη ηπατική νόσο, αλλά έχουν γίνει μερικές αναφορές για ασθενείς χωρίς οποιαδήποτε υπάρχουσα ηπατική νόσο.
- ανεξήγητα αισθήματα δυσφορίας που δεν συνδέονται με ψευδαισθήσεις, αλλά μπορεί να καταστήσουν δύσκολη την δυνατότητα καθαρής ή λογικής σκέψης
- αυτοκτονία

**Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το SUSTIVA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη φιάλη και στο κουτί μετά το ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το SUSTIVA

- Κάθε σκληρό καψάκιο SUSTIVA περιέχει 100 mg της δραστικής ουσίας εφαιβιρένζη.
- Τα άλλα συστατικά της κόνεως που περιέχεται στο σκληρό καψάκιο είναι :νάτριο λαουρυλοθειικό , μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο , γλυκολικό νατρίουχο άμυλο.
- Το κέλυφος των καψακίων περιέχει: ζελατίνη, νάτριο λαουρυλοθειικό , κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), διοξείδιο του τιτανίου (E171) , και διοξείδιο του πυριτίου(E 551).
- Τα καψάκια είναι τυπωμένα με μελάνι που περιέχει πορφυρό καρμινικό οξύ (E120), ινδική καρμίνη (E132), και ,διοξείδιο του τιτανίου (E171).

### Εμφάνιση του SUSTIVA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα σκληρά καψάκια SUSTIVA 100 mg διατίθενται σε φιάλες των 30 καψακίων.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

### Παρασκευαστής

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

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Ηνωμένο Βασίλειο

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### SUSTIVA 200 mg καψάκια σκληρά (εφαβιρένζη)

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το SUSTIVA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το SUSTIVA
3. Πώς να πάρετε το SUSTIVA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το SUSTIVA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το SUSTIVA και ποια είναι η χρήση του

Το SUSTIVA, το οποίο περιέχει την δραστική ουσία εφαβιρένζη, ανήκει στην κατηγορία αντιρετροϊκών φαρμάκων γνωστών ως μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI). Είναι ένα αντιρετροϊκό φάρμακο το οποίο καταπολεμά τη λοίμωξη από τον ιό της ανοσοανεπάρκειας στον άνθρωπο (HIV-1) μειώνοντας την ποσότητα του ιού στο αίμα. Χρησιμοποιείται από ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 3 μηνών και άνω και που ζυγίζουν τουλάχιστον 3,5 kg.

Ο γιατρός σας συνταγογράφησε το SUSTIVA επειδή έχετε HIV λοίμωξη.

Όταν το SUSTIVA χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα μειώνει την ποσότητα του ιού στο αίμα. Αυτό θα ενισχύσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ασθενειών που συνδέονται με την HIV λοίμωξη.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το SUSTIVA

**Μην πάρετε το SUSTIVA:**

- εάν είστε αλλεργικοί στην εφαβιρένζη ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου Sustiva (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό για οδηγίες.
- εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο.
- εάν έχετε κάποια κατάσταση της καρδιάς, όπως αλλαγές στον ρυθμό ή τη συχνότητα των καρδιακών παλμών, αργούς καρδιακούς παλμούς ή σοβαρή καρδιοπάθεια.
- εάν κάποιο μέλος της οικογένειάς σας (γονείς, παππούς/γιαγιά, αδερφοί ή αδερφές) έχει πεθάνει ξαφνικά λόγω κάποιου καρδιακού προβλήματος ή γεννήθηκε με καρδιακά προβλήματα.
- εάν ο γιατρός σας έχει ενημερώσει ότι έχετε υψηλά ή χαμηλά επίπεδα ηλεκτρολυτών, όπως κάλιο ή μαγνήσιο, στο αίμα σας.

- **εάν παίρνετε την περίοδο αυτή οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα (βλ. επίσης «Άλλα φάρμακα και Sustiva»):**
  - **αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη** (χρησιμοποιείται για την θεραπεία αλλεργικών συμπτωμάτων)
  - **μπεπριδύλη** (χρησιμοποιείται για την θεραπεία καρδιακής νόσου)
  - **σισαπρίδη** (χρησιμοποιείται για την θεραπεία του αισθήματος καύσου)
  - **αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας** (για παράδειγμα εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη) (χρησιμοποιείται για την θεραπεία ημικρανίας και αθροιστικών κεφαλαλγιών)
  - **μιδαζολάμη ή τριαζολάμη** (χρησιμοποιείται για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε)
  - **πιμοζίδη, ιμιπραμίνη, αμιτρυπτιλίνη ή χλωριμιπραμίνη** (χρησιμοποιούνται για την θεραπεία ορισμένων ψυχικών καταστάσεων)
  - **ελμπασβίρη ή γραζοπρεβίρη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
  - **υπερικό ή St. John's wort (*Hypericum perforatum*)** (ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη και το άγχος).
  - **φλεκαϊνίδη, μετοπρολόλη** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των μη φυσιολογικών καρδιακών παλμών)
  - **ορισμένα αντιβιοτικά** (μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, ιμιδαζόλη)
  - **τριαζολικοί αντιμυκητιασικοί παράγοντες**
  - ορισμένες **ανθελονοσιακές αγωγές**
  - **μεθαδόνη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του εθισμού σε οπιοειδή)

**Εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως.** Η λήψη αυτών των φαρμάκων με το SUSTIVA μπορεί να οδηγήσει σε πιθανότητα σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών ή να σταματήσει το SUSTIVA να δρα κατάλληλα.

#### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το SUSTIVA

- **Πρέπει να παίρνετε το SUSTIVA μαζί με άλλα φάρμακα τα οποία ενεργούν κατά του ιού HIV.** Αν αρχίσετε να παίρνετε SUSTIVA επειδή η τρέχουσα θεραπευτική αγωγή δεν έχει εμποδίσει τον ιό από τον πολλαπλασιασμό του, θα πρέπει να αρχίσετε να παίρνετε ταυτόχρονα ακόμα ένα φάρμακο το οποίο δεν παίρνατε πριν.
- Αυτό το φάρμακο δεν θεραπεύει τη λοίμωξη HIV και μπορεί να συνεχίσετε να αναπτύσσετε λοιμώξεις ή άλλες νόσους που σχετίζονται με τη νόσο HIV.
- Για όσο διάστημα λαμβάνετε SUSTIVA πρέπει να βρίσκεστε υπό ιατρική παρακολούθηση.
- **Πείτε στον γιατρό σας:**
  - **εάν έχετε ιστορικό ψυχικής νόσου,** συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης ή εξάρτησης από μία ουσία ή κατάχρησης αλκοόλ. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, εάν αισθανθείτε κατάθλιψη, έχετε αυτοκτονικές σκέψεις ή έχετε περίεργες σκέψεις (βλέπε παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*).
  - **εάν έχετε ιστορικό σπασμών (κρίσεις ή σπασμοί)** ή εάν έχετε λάβει αντισπασμωδική θεραπεία, όπως αυτή με καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη. Εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, μπορεί ο γιατρός σας να χρειασθεί να ελέγξει το επίπεδο του αντισπασμωδικού φαρμάκου στο αίμα σας για να επιβεβαιώσει ότι δεν έχει επηρεασθεί ενόσω λαμβάνετε το SUSTIVA. Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει ένα διαφορετικό αντισπασμωδικό.
  - **εάν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ενεργού χρόνιας ηπατίτιδας.** Ασθενείς που έχουν χρόνια ηπατίτιδα Β ή C και λαμβάνουν θεραπεία με

συνδυασμό αντιρετροϊκών παραγόντων έχουν υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρά και πιθανόν απειλητικά για τη ζωή ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να σας υποβάλει σε αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας ή μπορεί να σας αλλάξει σε θεραπεία με άλλο φάρμακο. **Εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο, μην λαμβάνετε SUSTIVA** (βλέπε παράγραφο 2, *Μην πάρετε το SUSTIVA*).

- **εάν έχετε κάποια καρδιακή διαταραχή, όπως μη φυσιολογικό ηλεκτρικό σήμα που ονομάζεται παράταση του διαστήματος QT.**
- **Εφόσον αρχίσετε να παίρνετε SUSTIVA, προσέξτε για τα εξής:**
  - **σημεία ζάλης, δυσκολία κατά τον ύπνο, υπνηλία, δυσκολία στη συγκέντρωση ή μη φυσιολογικά όνειρα.** Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να αρχίσουν να εμφανίζονται κατά τις πρώτες 1 ή 2 ημέρες θεραπείας και συνήθως εξαφανίζονται μετά τις πρώτες 2 έως 4 εβδομάδες.
  - **οποιαδήποτε σημεία δερματικού εξανθήματος.** Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία σοβαρού εξανθήματος με φλύκταινα ή πυρετό, σταματήστε να παίρνετε SUSTIVA και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Εάν είχατε παρουσιάσει εξάνθημα ενόσω λαμβάνετε άλλο NNRTI, είστε σε μεγάλο κίνδυνο να παρουσιάσετε εξάνθημα και με το SUSTIVA.
  - **οποιαδήποτε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης.** Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας. Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευσει για την απαραίτητη αγωγή.
  - **προβλήματα των οστών.** Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

#### **Παιδιά και έφηβοι**

Το SUSTIVA δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 μηνών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 3,5 kg επειδή δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σ' αυτούς τους ασθενείς.

## **Άλλα φάρμακα και SUSTIVA**

**Δεν πρέπει να πάρετε SUSTIVA με ορισμένα φάρμακα.** Αυτά αναφέρονται στην παράγραφο Μην πάρετε το SUSTIVA, στην αρχή της παραγράφου 2. Περιλαμβάνουν ορισμένα συνήθη φάρμακα και ένα φυτικό φάρμακο (St.John's wort) που μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές αλληλεπιδράσεις.

**Ενημερώστε τον γιατρό** ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το SUSTIVA μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φυτικής προέλευσης σκευασμάτων όπως εκχυλίσματα *Ginkgo biloba*. Ως αποτέλεσμα, οι ποσότητες του SUSTIVA ή άλλων φαρμάκων στο αίμα σας μπορεί να επηρεασθούν. Αυτό μπορεί να εμποδίσει τα φάρμακα να δράσουν κατάλληλα, ή μπορεί να επιδεινώσει ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει τη δόση σας ή να ελέγξει τα επίπεδα στο αίμα σας. **Είναι σημαντικό να πείτε στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:**

- **Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την λοίμωξη HIV:**
  - αναστολείς πρωτεασών: νταρουναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ριτοναβίρη, ριτοναβίρη μετά από ενίσχυση με αταζαναβίρη, σακουϊναβίρη ή φοσαμπρεναβίρη/σακουναβίρη. Ο γιατρός σας μπορεί να υπολογίσει να σας δώσει ένα εναλλακτικό φάρμακο ή να σας αλλάξει τη δόση των αναστολέων πρωτεασών.
  - μαγανίος
  - το δισκίο συνδυασμού που περιέχει εφαβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη, δεν πρέπει να λαμβάνεται με το SUSTIVA, εκτός και αν συνιστάται από τον γιατρό σας, επειδή περιέχει εφαβιρένζη, τη δραστική ουσία του SUSTIVA.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C:** μοσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, ελμπασβίρη/γραζοπρεβίρη, σιμπεπρεβίρη, σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη, σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξιλαπρεβίρη, γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, όπου συμπεριλαμβάνεται η φυματίωση και το σύμπλοκο mycobacterium avium που σχετίζεται με το AIDS:** κλαριθρομυκίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να σας αλλάξει τη δόση ή να σας δώσει ένα εναλλακτικό αντιβιοτικό. Επιπλέον, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μεγαλύτερη δόση του SUSTIVA.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (αντιμυκητιασικά):**
  - βορικοναζόλη. Το Sustiva μπορεί να μειώσει την ποσότητα της βορικοναζόλης στο αίμα σας και η βορικοναζόλη μπορεί να αυξήσει την ποσότητα της ου SUSTIVA στο αίμα σας. Εάν πάρετε αυτά τα δύο φάρμακα μαζί, η δόση της βορικοναζόλης πρέπει να αυξηθεί και η δόση της εφαβιρένζης πρέπει να μειωθεί. Πρέπει πρώτα να το ελέγξετε με τον γιατρό σας.
  - ιτρακοναζόλη. Το Sustiva μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ιτρακοναζόλης στο αίμα σας.
  - ποζακοναζόλη. Το SUSTIVA μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ποζακοναζόλης στο αίμα σας.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία των παρασιτικών λοιμώξεων:**
  - πραζικουαντέλη: Το SUSTIVA μπορεί να μειώσει την ποσότητα της πραζικουαντέλης στο αίμα σας. Εάν πάρετε αυτά τα δύο φάρμακα μαζί, ο γιατρός σας ενδέχεται να συστήσει την αύξηση της δόσης της πραζικουαντέλης, εάν χρειαστεί.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της ελονοσίας:**
  - αρτεμεθέρη/λουμεφαντρίνη: Το SUSTIVA μπορεί να μειώσει την ποσότητα της αρτεμεθέρης/λουμεφαντρίνης στο αίμα σας.

- ατοβακόνη/προγουανίλη: Το SUSTIVA μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ατοβακόνης/προγουανίλης στο αίμα σας.

- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία σπασμών/ κρίσεων (αντισπασμωδικά):** καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη. Το SUSTIVA μπορεί να μειώσει ή να αυξήσει την ποσότητα της ου αντισπασμωδικού στο αίμα σας. Η καρβαμαζεπίνη μπορεί να καταστήσει λιγότερο δραστικό το SUSTIVA. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να σας δώσει ένα διαφορετικό αντισπασμωδικό.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να μειώσουν τα λίπη στο αίμα (ονομάζονται επίσης στατίνες):** ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, σιμβαστατίνη. Το SUSTIVA μπορεί να μειώσει την ποσότητα των στατινών στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα ελέγξει τα επίπεδα της χοληστερόλης σας και θα εξετάσει το ενδεχόμενο αλλαγής της δόσης της στατίνης σας, εάν χρειασθεί.
- **Μεθαδόνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του εθισμού σε οπιοειδή): ο γιατρός σας μπορεί να προτείνει εναλλακτική θεραπεία.
- **Μεταμιζόλη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πόνου και του πυρετού
- **Σερτραλίνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει την δόση της σερτραλίνης που παίρνετε.
- **Βουπροπιόνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης ή για να σας βοηθήσει να σταματήσετε το κάπνισμα): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει την δόση της βουπροπιόνης που παίρνετε.
- **Διλτιαζέμη ή παρόμοια φάρμακα (που ονομάζονται αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και τα οποία είναι φάρμακα που τυπικά χρησιμοποιούνται για την υψηλή αρτηριακή πίεση ή για καρδιακά προβλήματα):** εάν αρχίσετε να παίρνετε SUSTIVA, ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει την δόση του αναστολέα των διαύλων ασβεστίου που παίρνετε.
- **Ανοσοκατασταλτικά όπως κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, ή τακρόλιμους** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη απόρριψης μεταμοσχευμένων οργάνων): εάν αρχίσετε ή σταματήσετε να παίρνετε SUSTIVA, ο γιατρός σας θα ελέγξει προσεκτικά τα επίπεδα του ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου στο πλάσμα σας και μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει την δοσολογία τους.
- **Ορμονικά αντισυλληπτικά, όπως φάρμακα ελέγχου γεννήσεων, ένα ενέσιμο αντισυλληπτικό (για παράδειγμα, Depo-Provera), ή ένα εμφύτευμα αντισύλληψης (για παράδειγμα, Implanon):** πρέπει να χρησιμοποιήσετε επίσης μία αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (βλέπε Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα). Το SUSTIVA μπορεί να καταστήσει λιγότερο πιθανή την δράση των ορμονικών αντισυλληπτικών. Έχουν παρουσιασθεί εγκυμοσύνες που συνέβησαν σε γυναίκες που έλαβαν SUSTIVA ενώ χρησιμοποίησαν ένα εμφύτευμα αντισύλληψης, παρόλο που δεν έχει τεκμηριωθεί ότι η θεραπεία με SUSTIVA προκαλεί την αποτυχία της αντισύλληψης.
- **Βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την μείωση της πηκτικότητας του αίματος): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει την δοσολογία της βαρφαρίνης ή της ασενοκουμαρόλης.
- **Εκχυλίσματα *Ginkgo biloba*** (φυτικής προέλευσης σκεύασμα)
- **Φάρμακα που επηρεάζουν τον καρδιακό ρυθμό:**
  - **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των προβλημάτων καρδιακού ρυθμού:** όπως φλεκαϊνίδη ή μετοπρολόλη.

- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης** όπως μιπραμίνη, αμιτροπυλίνη ή χλωριμιπραμίνη.
- **Αντιβιοτικά**, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων τύπων: μακρολίδες, φθοριοκινολόνες ή ιμιδαζόλη.

### **Το SUSTIVA με τροφές και ποτά**

Η λήψη του SUSTIVA με άδειο στομάχι μπορεί να μειώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο χυμός γκρέϊπ φρουτ θα πρέπει να αποφεύγεται όταν παίρνετε SUSTIVA.

### **Κύηση και θηλασμός**

**Οι γυναίκες δεν θα πρέπει να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με SUSTIVA και για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή του.** Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ κύησης ώστε να επιβεβαιωθεί ότι δεν είστε έγκυος πριν αρχίσετε τη θεραπεία με SUSTIVA.

**Αν υπάρχει η δυνατότητα να μείνετε έγκυος ενόσω λαμβάνετε το SUSTIVA**, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης μέσω φραγμού (για παράδειγμα, προφυλακτικό), μαζί με άλλες μεθόδους αντισύλληψης συμπεριλαμβανομένων αντισυλληπτικών από το στόμα (χάπι) ή άλλων ορμονικών αντισυλληπτικών (για παράδειγμα, εμφύτευμα, ένεση). Η εφαβιρένζη μπορεί να παραμείνει για κάποιο χρόνο στο αίμα σας μετά τη διακοπή της θεραπείας. Γι' αυτό, θα πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε αντισυλληπτικά μέσα, όπως τα παραπάνω, για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της λήψης του SUSTIVA.

**Πείτε στον γιατρό σας αμέσως αν είστε έγκυος ή έχετε πρόθεση να μείνετε έγκυος.** Αν είστε έγκυος πρέπει να πάρετε SUSTIVA μόνο αν εσείς και ο γιατρός σας αποφασίσετε ότι σαφώς απαιτείται. Ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό για οδηγίες προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές γενετικές ανωμαλίες σε αγεννητα ζώα και σε νεογέννητα γυναικών που λάμβαναν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εφαβιρένζη ή ένα φάρμακο συνδυασμού που περιέχει εφαβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη. Εάν έχετε λάβει SUSTIVA ή δισκίο συνδυασμού που περιέχει εφαβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, μπορεί ο γιατρός σας να ζητήσει τακτικές αιματολογικές εξετάσεις και άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες για την παρακολούθηση της ανάπτυξης του παιδιού σας.

**Δεν πρέπει να θηλάζετε το μωρό σας** εάν παίρνετε SUSTIVA.

Ο θηλασμός **δεν συνιστάται** σε γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

Εάν θηλάζετε ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, **θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.**

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

**Το SUSTIVA περιέχει εφαβιρένζη και μπορεί να προκαλέσει ζάλη, ελάττωση της ικανότητας συγκέντρωσης και υπνηλία.**

Εάν έχετε επηρεασθεί, μην οδηγείτε και μην χειρίζεσθε οποιαδήποτε εργαλεία και μηχανές.

**Το SUSTIVA περιέχει λακτόζη στην κάθε ημερήσια δόση των 600 mg.**

Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## **3. Πώς να πάρετε το SUSTIVA**

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο Sustiva αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Ο γιατρός σας θα σας δώσει οδηγίες για την κατάλληλη δόση.

- Η δόση για τους ενήλικες είναι 600 mg μία φορά την ημέρα.
- Η δόση του SUSTIVA μπορεί να χρειασθεί να αυξηθεί ή να μειωθεί εάν λαμβάνετε επίσης ταυτόχρονα ορισμένα φάρμακα (βλέπε Άλλα φάρμακα και SUSTIVA).
- Το SUSTIVA είναι για χρήση από το στόμα. Συνιστάται το SUSTIVA να λαμβάνεται με άδειο στομάχι κατά προτίμηση κατά την κατάκλιση. Αυτό μπορεί να συμβάλλει ώστε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (για παράδειγμα ζάλη, υπνηλία) να ταλαιπωρούν κάποιον λιγότερο. Το άδειο στομάχι συνήθως ορίζεται ως 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα.
- Συνιστάται να καταπίνετε με νερό ολόκληρο το καψάκιο.
- Πρέπει να λαμβάνετε το SUSTIVA κάθε μέρα.
- Το SUSTIVA δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιείται μόνο του για τη θεραπεία του HIV. Το SUSTIVA πρέπει πάντοτε να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντι-HIV φαρμακευτικά προϊόντα.

### Χρήση σε παιδιά και εφήβους


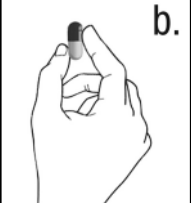
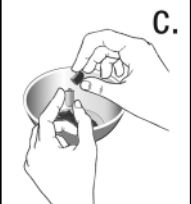

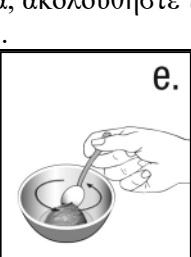
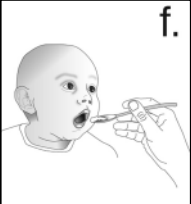
- Τα σκληρά καψάκια SUSTIVA 200 mg μπορούν να ληφθούν από παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 μηνών και μεγαλύτερα και που ζυγίζουν τουλάχιστον 3,5 kg τα οποία είναι σε θέση να καταπιούν τα καψάκια. Μπορεί να εξεταστεί σαν ενδεχόμενο να ανοίξετε το καψάκιο και να βγάλετε τα περιεχόμενα με μία μικρή ποσότητα τροφής για παιδιά που δεν μπορούν να καταπιούν τα σκληρά καψάκια.
- Η δόση για παιδιά και εφήβους υπολογίζεται ανάλογα με το βάρος σώματος και χορηγείται μία φορά την ημέρα σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα:

Βάρος σώματος kg	SUSTIVA Δόση (mg)	Αριθμός καψακίων ή δισκίων και περιεκτικότητα προς χορήγηση
3,5 έως < 5	100	ένα καψάκιο 100 mg
5 έως < 7,5	150	ένα καψάκιο 100 mg + ένα καψάκιο 50 mg
7,5 έως < 15	200	ένα καψάκιο 200 mg
15 έως < 20	250	ένα καψάκιο 200 mg + ένα καψάκιο 50 mg
20 έως < 25	300	τρία καψάκια 100 mg
25 έως < 32,5	350	τρία καψάκια 100 mg + ένα καψάκιο 50 mg
32,5 έως < 40	400	δύο καψάκια 200 mg
≥ 40	600	ένα δισκίο 600 mg Ή τρία καψάκια 200 mg

Για παιδιά τα οποία δεν μπορούν να καταπιούν σκληρά καψάκια ο γιατρός μπορεί να συστήσει το άνοιγμα του σκληρού καψακίου και την ανάμιξη του περιεχομένου με μικρή ποσότητα τροφής (π.χ. 1-2 κουταλιές του γλυκού) τροφής (π.χ. γιαούρτι). Τα καψάκια πρέπει να ανοίγονται προσεκτικά ώστε να αποφεύγεται η απόχυση ή η διασπορά του περιεχομένου του καψακίου στον αέρα. Κρατάτε το καψάκιο με το καπάκι προς τα επάνω και τραβήξτε το καπάκι από το σώμα του καψακίου. Στη συνέχεια, το περιεχόμενο του καψακίου αναμειγνύεται με την τροφή σε ένα μικρό δοχείο.

Χρησιμοποιήστε ένα μικρό δοχείο για την ανάμιξη. Χορηγήστε το μίγμα στο παιδί το συντομότερο, σε διάστημα όχι μεγαλύτερο από 30 λεπτά μετά την ανάμιξη. Βεβαιωθείτε ότι το παιδί έφαγε όλο το μίγμα τροφής και περιεχομένου καψακίου. Προσθέστε ακόμη μία μικρή ποσότητα (περίπου 2 κουταλάκια του γλυκού) της τροφής στο άδειο δοχείο και ανακατέψτε. Βεβαιωθείτε ότι δεν παρέμεινε φαρμακευτικό σκεύασμα στο δοχείο και δώστε πάλι στο παιδί όλο το μίγμα. Δεν πρέπει να χορηγείται πρόσθετη τροφή στο παιδί για διάστημα έως 2 ωρών. Ο γιατρός μπορεί επίσης να συστήσει αυτή τη μέθοδο χορήγησης του SUSTIVA σε ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν καψάκια.

**Οδηγίες για τη μέθοδο διασποράς καψακίου:**

1	Αποφύγετε να χορηγείτε την ημερήσια δόση του SUSTIVA εντός 1 ώρας από το τάισμα ή το γεύμα.	
2	Πλύνετε και στεγνώστε τα χέρια σας πριν και μετά την προετοιμασία της διασποράς καψακίου.	
3	Επιλέξτε μία μαλακή τροφή που αρέσει στο παιδί. Παραδείγματα μαλακής τροφής είναι μήλα πουρέ, ζελέ από σταφύλια, γιαούρτι ή φόρμουλα για βρέφη. Σε μία μελέτη γευστικότητας σε ενήλικες, το SUSTIVA αναμειγμένο με ζελέ σταφυλιού έλαβε την υψηλότερη βαθμολογία καλής γεύσης.	
4	Βάλτε 1-2 κουταλάκια του γλυκού τροφής σε ένα μικρό δοχείο (εικόνα a).	
5	<b>Τα καψάκια SUSTIVA θα πρέπει να ανοιχθούν προσεκτικά πάνω από το δοχείο τροφής, όπως περιγράφεται στα βήματα 6-7, έτσι ώστε να μην γυθεί το περιεχόμενο.</b>	
6	Έχοντας τα χέρια σας πάνω από το δοχείο, κρατήστε το καψάκιο με το καπάκι προς τα επάνω (βλ. b).	
7	Προσεκτικά τραβήξτε το καπάκι από το σώμα του καψακίου (εικόνα c).	
8	Διασπείρετε το περιεχόμενο του καψακίου πάνω στην τροφή (εικόνα d).	
9	Αν η ημερήσια δόση αποτελείται από περισσότερα από ένα καψάκια, ακολουθήστε τα βήματα 5-8 για κάθε καψάκιο. <b>Μην προσθέτετε περισσότερη τροφή.</b>	
10	Αναμίξτε το περιεχόμενο του καψακίου μαζί με την τροφή (εικόνα e).	
<b>Τα βήματα 11-14 πρέπει να ολοκληρωθούν εντός 30 λεπτών από την ανάμιξη:</b>		
11	Χορηγήστε το μίγμα τροφής και περιεχομένου καψακίου στο παιδί, διασφαλίζοντας ότι θα φάει όλη την ποσότητα (εικόνα f).	
12	Προσθέστε άλλη μία μικρή ποσότητα (περίπου 2 κουταλάκια) τροφής σε ένα άδειο δοχείο ανάμιξης (εικόνα a).	
13	Ανακατέψτε για να διασφαλίσετε ότι δεν υπάρχει υπόλειμμα φαρμάκου στο δοχείο (εικόνα e).	



14	Δώστε στο παιδί να φάει όλη την ποσότητα και πάλι (εικόνα f).
15	<b>Μην δίνετε στο παιδί άλλη τροφή για 2 ώρες.</b>

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση SUSTIVA από την κανονική**

Αν πάρετε περισσότερο SUSTIVA συμβουλευτείτε τον γιατρό ή το πιο κοντινό τμήμα πρώτων βοηθειών για οδηγίες. Να έχετε μαζί σας το κουτί του φαρμάκου σας έτσι ώστε να περιγράψετε ευκολότερα αυτό που πήρατε.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το SUSTIVA**

Προσπαθήστε να μην παραλείπετε δόσεις. Αν όμως παραλείψετε μία δόση, πάρτε την επόμενη δόση το συντομότερο δυνατό, αλλά μη διπλασιάσετε την δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Αν χρειάζεστε βοήθεια για να βρείτε την καλύτερη ώρα να παίρνετε το φάρμακο, Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το SUSTIVA**

**Όταν πλησιάζει να τελειώσει το SUSTIVA που έχετε**, ζητήστε κι άλλο από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό γιατί η ποσότητα του ιού θα αρχίσει να αυξάνεται αν σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο έστω και για μικρό χρονικό διάστημα. Ως συνέπεια μπορεί να γίνει πιο δύσκολη η θεραπεία του ιού.

Εάν έχετε οποιεσδήποτε περαιτέρω απορίες για τη χρήση αυτού του φαρμάκου, Ρωτήστε τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Όταν λαμβάνετε θεραπεία για την HIV λοίμωξη, δεν είναι πάντοτε δυνατόν να διευκρινισθεί εάν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες προκλήθηκαν από το SUSTIVA ή από άλλα φάρμακα που λαμβάνετε ταυτόχρονα, ή από την ίδια την HIV λοίμωξη.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Οι πιο αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται με το SUSTIVA σε συνδυασμό με άλλα αντι-HIV φαρμακευτικά προϊόντα είναι δερματικό εξάνθημα και συμπτώματα του νευρικού συστήματος.

Πρέπει να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε εξάνθημα επειδή μερικά εξανθήματα μπορεί να είναι σοβαρά. Στις περισσότερες, όμως, περιπτώσεις το εξάνθημα θα εξαφανιστεί χωρίς να χρειαστεί αλλαγή στη θεραπεία σας με SUSTIVA. Εξάνθημα παρουσιάστηκε συχνότερα σε παιδιά παρά σε ενήλικες που έπαιρναν SUSTIVA.

Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως παρουσιάζονται όταν αρχίσει η θεραπευτική αγωγή, αλλά γενικά μειώνονται κατά τις πρώτες λίγες εβδομάδες. Σε μία μελέτη, τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 1-3 ωρών μετά τη λήψη μίας δόσης. Αν επηρεαστείτε ο γιατρός σας μπορεί να σας προτείνει να παίρνετε το SUSTIVA πριν από την κατάκλιση και με άδειο στομάχι. Κάποιοι ασθενείς έχουν περισσότερο σοβαρά συμπτώματα που μπορεί να επηρεάσουν τη διάθεση ή την ικανότητα να σκέφτονται σωστά. Μερικοί ασθενείς άλλωστε προχώρησαν σε πράξη αυτοκτονίας. Τα προβλήματα τείνουν να εμφανισθούν πιο συχνά σε αυτούς που έχουν ιστορικό ψυχικής ασθένειας. Ενημερώνετε πάντοτε αμέσως τον γιατρό σας αν έχετε αυτά τα συμπτώματα ή οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ παίρνετε SUSTIVA.

**Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

**Πολύ συχνές (επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες)**

- δερματικό εξάνθημα

**Συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 100)**

- μη φυσιολογικά όνειρα, δυσκολία στη συγκέντρωση, ζάλη, κεφαλαλγία, δυσκολία κατά τον ύπνο, υπνηλία, προβλήματα συντονισμού ή ισορροπίας
- στομαχικό άλγος, διάρροια, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), έμετος
- κνησμός
- κόπωση
- αίσθημα άγχους, αίσθημα κατάθλιψης

*Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:*

- αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα
- αυξημένα τριγλυκερίδια (λιπαρά οξέα) στο αίμα

**Όχι συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 1.000)**

- νευρική κατάσταση, αμνησία, σύγχυση, παροξυσμός (σπασμοί), μη φυσιολογικές σκέψεις
- θολή όραση
- αίσθημα περιδίνησης ή αστάθειας (ίλιγγος)
- πόνος στην κοιλιακή χώρα (στομάχι) λόγω φλεγμονής στο πάγκρεας
- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία) που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson)
- κίτρινο δέρμα ή μάτια, κνησμός ή πόνος στην κοιλιακή χώρα (στομάχι) λόγω φλεγμονής του ήπατος
- διόγκωση του μαστού στους άνδρες
- επιθετική συμπεριφορά, επηρεασμένη διάθεση, να βλέπει και να ακούει κάποιος πράγματα που δεν υπάρχουν στην πραγματικότητα (ψευδαισθήσεις), μανία (ψυχική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από επεισόδια υπερδραστηριότητας, υπερενθουσιασμό ή ευερεθιστότητα), παράνοια, αυτοκτονικές σκέψεις, κατατονία (κατάσταση κατά την οποία ο ασθενής καθίσταται ακινητοποιημένος και άφωνος για κάποιο χρονικό διάστημα)
- ήχο σφυρίγματος, ήχο κουδουνίσματος ή άλλο επίμονο ήχο στα αυτιά
- τρόμος (τρέμουλο)
- έξαψη

*Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:*

- αυξημένη χοληστερόλη στο αίμα

**Σπάνιες (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 10.000)**

- κνησμός εξάνθημα προκαλούμενο από αντίδραση στο ηλιακό φως
- ηπατική ανεπάρκεια, σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγεί στο θάνατο ή σε μεταμόσχευση ήπατος, παρουσιάστηκε με την εφραβιρένζη.  
Οι περισσότερες περιπτώσεις παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που είχαν ήδη ηπατική νόσο, αλλά έχουν γίνει μερικές αναφορές για ασθενείς χωρίς οποιαδήποτε υπάρχουσα ηπατική νόσο.
- ανεξήγητα αισθήματα δυσφορίας που δεν συνδέονται με ψευδαισθήσεις, αλλά μπορεί να καταστήσουν δύσκολη την δυνατότητα καθαρής ή λογικής σκέψης
- αυτοκτονία

**Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το SUSTIVA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείται αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη φιάλη ή στην κυψέλη και στο κουτί μετά το ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην πετάτε τα φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το SUSTIVA

- Κάθε σκληρό καψάκιο SUSTIVA περιέχει 200 mg της δραστικής ουσίας εφαιβιρένζη.
- Τα άλλα συστατικά της κόνεως που περιέχεται στο σκληρό καψάκιο είναι: νάτριο λαουρυλοθειικό, μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο, γλυκολικό νατρίουχο άμυλο.
- Το κέλυφος των καψακίων περιέχει: ζελατίνη, νάτριο λαουρυλοθειικό, κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), διοξείδιο του τιτανίου (E171), και διοξείδιο του πυριτίου (E 551).
- Τα καψάκια είναι τυπωμένα με μελάνι που περιέχει πορφυρό καρμινικό οξύ (E120), ινδική καρμίνη (E132), και διοξείδιο του τιτανίου (E171).

### Εμφάνιση του SUSTIVA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα σκληρά καψάκια SUSTIVA 200 mg διατίθενται σε φιάλες των 90 καψακίων και σε συσκευασίες που περιέχουν 42X1 καψάκια σε διάτρητο blister, μονάδων δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορήσουν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

### Παρασκευαστής

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

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Ηνωμένο Βασίλειο

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### SUSTIVA 600 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο (εφαβιρένζη)

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το SUSTIVA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το SUSTIVA
3. Πώς να πάρετε το SUSTIVA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το SUSTIVA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το SUSTIVA και ποια είναι η χρήση του

Το SUSTIVA, το οποίο περιέχει την δραστική ουσία εφαιβιρένζη, ανήκει στην κατηγορία αντιρετροϊκών φαρμάκων γνωστών ως μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI). Είναι ένα αντιρετροϊκό φάρμακο το οποίο καταπολεμά τη λοίμωξη από τον ιό της ανοσοανεπάρκειας στον άνθρωπο (HIV-1) μειώνοντας την ποσότητα του ιού στο αίμα. Χρησιμοποιείται από ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 3 μηνών και άνω και που ζυγίζουν τουλάχιστον 3,5 kg.

Ο γιατρός σας συνταγογράφησε το SUSTIVA επειδή έχετε HIV λοίμωξη.

Όταν το SUSTIVA λαμβάνεται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα μειώνει την ποσότητα του ιού στο αίμα. Αυτό θα ενισχύσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ασθενειών που συνδέονται με την HIV λοίμωξη.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το SUSTIVA

##### Μην πάρετε το SUSTIVA:

- εάν είστε αλλεργικοί στην εφαιβιρένζη ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου Sustiva (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό για οδηγίες.
- εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο.
- εάν έχετε κάποια κατάσταση της καρδιάς, όπως αλλαγές στον ρυθμό ή τη συχνότητα των καρδιακών παλμών, αργούς καρδιακούς παλμούς ή σοβαρή καρδιοπάθεια.
- εάν κάποιο μέλος της οικογένειάς σας (γονείς, παππούς/γιαγιά, αδερφοί ή αδερφές) έχει πεθάνει ξαφνικά λόγω κάποιου καρδιακού προβλήματος ή γεννήθηκε με καρδιακά προβλήματα.
- εάν ο γιατρός σας έχει ενημερώσει ότι έχετε υψηλά ή χαμηλά επίπεδα ηλεκτρολυτών, όπως κάλιο ή μαγνήσιο, στο αίμα σας.

- **εάν παίρνετε την περίοδο αυτή οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα (βλ. επίσης «Άλλα φάρμακα και Sustiva»):**

- **αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη** (χρησιμοποιείται για την θεραπεία αλλεργικών συμπτωμάτων)
- **μπεπριδύλη** (χρησιμοποιείται για την θεραπεία καρδιακής νόσου)
- **σισαπρίδη** (χρησιμοποιείται για την θεραπεία του αισθήματος καύσου)
- **αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας** (για παράδειγμα εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργονοβίνη και μεθυλεργοβίνη) (χρησιμοποιείται για την θεραπεία ημικρανίας και αθροιστικών κεφαλαλγιών)
- **μιδαζολάμη ή τριαζολάμη** (χρησιμοποιείται για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε)
- **πιμοζίδη, ιμιπραμίνη, αμιτρυπτιλίνη ή χλωριμιπραμίνη** (χρησιμοποιούνται για την θεραπεία ορισμένων ψυχικών καταστάσεων)
- **ελμπασβίρη ή γραζοπρεβίρη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
- **υπερικό ή St. John's wort (*Hypericum perforatum*)** (ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη και το άγχος).
- **φλεκαϊνίδη, μετοπρολόλη** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των μη φυσιολογικών καρδιακών παλμών)
- **ορισμένα αντιβιοτικά** (μακρολίδες, φθοριοκινολόνες, ιμιδαζόλη)
- **τριαζολικοί αντιμυκητιασικοί παράγοντες**
- **ορισμένες ανθελονοσιακές αγωγές**
- **μεθαδόνη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του εθισμού σε οπιοειδή)

**Εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως.** Η λήψη αυτών των φαρμάκων με το SUSTIVA μπορεί να οδηγήσει σε πιθανότητα σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών ή να σταματήσει το SUSTIVA να δρα κατάλληλα.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το SUSTIVA

- **Πρέπει να παίρνετε το SUSTIVA μαζί με άλλα φάρμακα τα οποία ενεργούν κατά του ιού HIV.** Αν αρχίσετε να παίρνετε SUSTIVA επειδή η τρέχουσα θεραπευτική αγωγή δεν έχει εμποδίσει τον ιό από τον πολλαπλασιασμό του, θα πρέπει να αρχίσετε να παίρνετε ταυτόχρονα ακόμα ένα φάρμακο το οποίο δεν παίρνατε πριν.
- Αυτό το φάρμακο δεν θεραπεύει τη λοίμωξη HIV και μπορεί να συνεχίσετε να αναπτύσσετε λοιμώξεις ή άλλες νόσους που σχετίζονται με τη νόσο HIV.
- Για όσο διάστημα λαμβάνετε SUSTIVA πρέπει να βρίσκεστε υπό ιατρική παρακολούθηση.
- **Πείτε στον γιατρό σας:**
  - **εάν έχετε ιστορικό ψυχικής νόσου,** συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης ή εξάρτησης από μία ουσία ή κατάχρησης αλκοόλ. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, εάν αισθανθείτε κατάθλιψη, έχετε αυτοκτονικές σκέψεις ή έχετε περίεργες σκέψεις (βλέπε παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*).
  - **εάν έχετε ιστορικό σπασμών (κρίσεις ή σπασμοί)** ή εάν έχετε λάβει αντισπασμωδική θεραπεία, όπως αυτή με καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη. Εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, μπορεί ο γιατρός σας να χρειασθεί να ελέγξει το επίπεδο του αντισπασμωδικού φαρμάκου στο αίμα σας για να επιβεβαιώσει ότι δεν έχει επηρεασθεί ενόσω λαμβάνετε το SUSTIVA. Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει ένα διαφορετικό αντισπασμωδικό.

- **εάν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ενεργού χρόνιας ηπατίτιδας.** Ασθενείς που έχουν χρόνια ηπατίτιδα Β ή C και λαμβάνουν θεραπεία με συνδυασμό αντιρετροϊκών παραγόντων έχουν υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρά και πιθανόν απειλητικά για τη ζωή ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να σας υποβάλει σε αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας, ή μπορεί να σας αλλάξει σε θεραπεία με άλλο φάρμακο. **Εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο, μην λαμβάνετε SUSTIVA** (βλέπε παράγραφο 2, *Μην πάρετε το SUSTIVA*).
- **εάν έχετε κάποια καρδιακή διαταραχή, όπως μη φυσιολογικό ηλεκτρικό σήμα που ονομάζεται παράταση του διαστήματος QT.**
- **Εφόσον αρχίσετε να παίρνετε SUSTIVA, προσέξτε για τα εξής:**
  - **σημεία ζάλης, δυσκολία κατά τον ύπνο, υπνηλία, δυσκολία στη συγκέντρωση ή μη φυσιολογικά όνειρα.** Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να αρχίσουν να εμφανίζονται κατά τις πρώτες 1 ή 2 ημέρες θεραπείας και συνήθως εξαφανίζονται μετά τις πρώτες 2 έως 4 εβδομάδες.
  - **οποιαδήποτε σημεία δερματικού εξανθήματος.** Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία σοβαρού εξανθήματος με φλύκταινα ή πυρετό, σταματήστε να παίρνετε SUSTIVA και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Εάν είχατε παρουσιάσει εξάνθημα ενόσω λαμβάνατε άλλο NNRTI, είστε σε μεγάλο κίνδυνο να παρουσιάσετε εξάνθημα και με το SUSTIVA.
  - b **οποιαδήποτε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης.** Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας. Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.
  - **προβλήματα των οστών.** Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νεκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το SUSTIVA δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 μηνών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 3,5 kg επειδή δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σ' αυτούς τους ασθενείς

## **Άλλα φάρμακα και SUSTIVA**

**Δεν πρέπει να πάρετε SUSTIVA με ορισμένα φάρμακα.** Αυτά αναφέρονται στην παράγραφο. Μην πάρετε το SUSTIVA, στην αρχή της παραγράφου 2. Περιλαμβάνουν ορισμένα συνήθη φάρμακα και ένα φυτικό φάρμακο (St.John's wort) που μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές αλληλεπιδράσεις.

**Ενημερώστε τον γιατρό** ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το SUSTIVA μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φυτικής προέλευσης σκευασμάτων όπως εκχυλίσματα *Ginkgo biloba*. Ως αποτέλεσμα, οι ποσότητες του SUSTIVA ή άλλων φαρμάκων στο αίμα σας μπορεί να επηρεασθούν. Αυτό μπορεί να εμποδίσει τα φάρμακα να δράσουν κατάλληλα, ή μπορεί να επιδεινώσει ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει τη δόση σας ή να ελέγξει τα επίπεδα στο αίμα σας. **Είναι σημαντικό να πείτε στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:**

- **Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την λοίμωξη HIV:**
  - αναστολείς πρωτεασών: νταρουναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ριτοναβίρη, ριτοναβίρη μετά από ενίσχυση με αταζαναβίρη, σακουϊναβίρη ή φοσαμπρεναβίρη/σακουναβίρη. Ο γιατρός σας μπορεί να υπολογίσει να σας δώσει ένα εναλλακτικό φάρμακο ή να σας αλλάξει τη δόση των αναστολέων πρωτεασών.
  - μαγανίος
  - το δισκίο συνδυασμού που περιέχει εφαιβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη δεν πρέπει να λαμβάνεται με το SUSTIVA, εκτός και αν συνιστάται από τον γιατρό σας, επειδή περιέχει εφαιβιρένζη, τη δραστική ουσία του SUSTIVA.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C:** μοσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, ελμπασβίρη/γραζοπρεβίρη, σιμπεπρεβίρη, σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη, σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξιλαπρεβίρη, γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, όπου συμπεριλαμβάνεται η φυματίωση και το σύμπλοκο mycobacterium avium που σχετίζεται με το AIDS:** κλαριθρομυκίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να σας αλλάξει τη δόση ή να σας δώσει ένα εναλλακτικό αντιβιοτικό. Επιπλέον, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μεγαλύτερη δόση του SUSTIVA.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (αντιμυκητιασικά):**
  - βορικοναζόλη. Το Sustiva μπορεί να μειώσει την ποσότητα της βορικοναζόλης στο αίμα σας και η βορικοναζόλη μπορεί να αυξήσει την ποσότητα του SUSTIVA στο αίμα σας. Εάν πάρετε αυτά τα δύο φάρμακα μαζί, η δόση της βορικοναζόλης πρέπει να αυξηθεί και η δόση της εφαιβιρένζης πρέπει να μειωθεί. Πρέπει πρώτα να το ελέγξετε με τον γιατρό σας.
  - ιτρακοναζόλη. Το Sustiva μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ιτρακοναζόλης στο αίμα σας.
  - ποζακοναζόλη. Το SUSTIVA μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ποζακοναζόλης στο αίμα σας.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία των παρασιτικών λοιμώξεων:**
  - πραζικουαντέλη: Το SUSTIVA μπορεί να μειώσει την ποσότητα της πραζικουαντέλης στο αίμα σας. Εάν πάρετε αυτά τα δύο φάρμακα μαζί, ο γιατρός σας ενδέχεται να συστήσει την αύξηση της δόσης της πραζικουαντέλης, εάν χρειαστεί.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της ελονοσίας:**
  - αρτεμεθέρη/λουμεφαντρίνη: Το SUSTIVA μπορεί να μειώσει την ποσότητα της αρτεμεθέρης/λουμεφαντρίνης στο αίμα σας.



- ατοβακόνη/προγουανίλη: Το SUSTIVA μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ατοβακόνης/προγουανίλης στο αίμα σας.

- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία σπασμών/ κρίσεων (αντισπασμωδικά):** καρβαμαζεπίνη, φαινοytoΐνη, φαινοβαρβιτάλη. Το SUSTIVA μπορεί να μειώσει ή να αυξήσει την ποσότητα του αντισπασμωδικού στο αίμα σας. Η καρβαμαζεπίνη μπορεί να καταστήσει λιγότερο δραστικό το SUSTIVA. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να σας δώσει ένα διαφορετικό αντισπασμωδικό.
- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να μειώσουν τα λίπη στο αίμα (ονομάζονται επίσης στατίνες):** ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, σιμβαστατίνη. Το SUSTIVA μπορεί να μειώσει την ποσότητα των στατινών στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα ελέγξει τα επίπεδα της χοληστερόλης σας και θα εξετάσει το ενδεχόμενο αλλαγής της δόσης της στατίνης σας, εάν χρειασθεί.
- **Μεθαδόνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του εθισμού σε οπιοειδή): ο γιατρός σας μπορεί να προτείνει εναλλακτική θεραπεία.
- **Μεταμιζόλη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πόνου και του πυρετού
- **Σερτραλίνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει την δόση της σερτραλίνης που παίρνετε.
- **Βουπροπιόνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης ή για να σας βοηθήσει να σταματήσετε το κάπνισμα): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει την δόση της βουπροπιόνης που παίρνετε.
- **Διλτιαζέμη ή παρόμοια φάρμακα (που ονομάζονται αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και τα οποία είναι φάρμακα που τυπικά χρησιμοποιούνται για την υψηλή αρτηριακή πίεση ή για καρδιακά προβλήματα):** εάν αρχίσετε να παίρνετε SUSTIVA, ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει την δόση του αναστολέα των διαύλων ασβεστίου που παίρνετε.
- **Ανοσοκατασταλτικά όπως κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, ή τακρόλιμους** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη απόρριψης μεταμοσχευμένων οργάνων): εάν αρχίσετε ή σταματήσετε να παίρνετε SUSTIVA, ο γιατρός σας θα ελέγξει προσεκτικά τα επίπεδα του ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου στο πλάσμα σας και μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει την δοσολογία τους.
- **Ορμονικά αντισυλληπτικά, όπως φάρμακα ελέγχου γεννήσεων, ένα ενέσιμο αντισυλληπτικό (για παράδειγμα, Depo-Provera), ή ένα εμφύτευμα αντισύλληψης (για παράδειγμα, Implanon):** πρέπει να χρησιμοποιήσετε επίσης μία αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης (βλέπε Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα). Το SUSTIVA μπορεί να καταστήσει λιγότερο πιθανή την δράση των ορμονικών αντισυλληπτικών. Έχουν παρουσιασθεί εγκυμοσύνες που συνέβησαν σε γυναίκες που έλαβαν SUSTIVA ενώ χρησιμοποίησαν ένα εμφύτευμα αντισύλληψης, παρόλο που δεν έχει τεκμηριωθεί ότι η θεραπεία με SUSTIVA προκαλεί την αποτυχία της αντισύλληψης.
- **Βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την μείωση της πηκτικότητας του αίματος): ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αναπροσαρμόσει την δοσολογία της βαρφαρίνης ή της ασενοκουμαρόλης.
- Εκχυλίσματα *Ginkgo biloba* (φυτικής προέλευσης σκεύασμα)
- **Φάρμακα που επηρεάζουν τον καρδιακό ρυθμό:**
  - **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των προβλημάτων καρδιακού ρυθμού:** όπως φλεκαϊνίδη ή μετοπρολόλη.

- **Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης** όπως μιπραμίνη, αμιτροπυλίνη ή χλωριμιπραμίνη.
- **Αντιβιοτικά**, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων τύπων: μακρολίδες, φθοριοκινολόνες ή ιμιδαζόλη.

### **Το SUSTIVA με τροφές και ποτά**

Η λήψη του SUSTIVA με άδειο στομάχι μπορεί να μειώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο χυμός γκρέϊπ φρουτ θα πρέπει να αποφεύγεται όταν παίρνετε SUSTIVA.

### **Κύηση και θηλασμός**

**Οι γυναίκες δεν θα πρέπει να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με SUSTIVA και για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή του.** Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ κύησης ώστε να επιβεβαιωθεί ότι δεν είστε έγκυος πριν αρχίσετε τη θεραπεία με SUSTIVA.

**Αν υπάρχει η δυνατότητα να μείνετε έγκυος ενόσω λαμβάνετε το SUSTIVA**, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης μέσω φραγμού (για παράδειγμα, προφυλακτικό), μαζί με άλλες μεθόδους αντισύλληψης συμπεριλαμβανομένων αντισυλληπτικών από το στόμα (χάπι) ή άλλων ορμονικών αντισυλληπτικών (για παράδειγμα, εμφύτευμα, ένεση). Η εφαβιρένζη μπορεί να παραμείνει για κάποιο χρόνο στο αίμα σας μετά τη διακοπή της θεραπείας. Γι' αυτό, θα πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε αντισυλληπτικά μέσα, όπως τα παραπάνω, για 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της λήψης του SUSTIVA.

**Πείτε στον γιατρό σας αμέσως αν είστε έγκυος ή έχετε πρόθεση να μείνετε έγκυος.** Αν είστε έγκυος πρέπει να πάρετε SUSTIVA μόνο αν εσείς και ο γιατρός σας αποφασίσετε ότι σαφώς απαιτείται. Ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό για οδηγίες προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές γενετικές ανωμαλίες σε αγεννητα ζώα και σε νεογέννητα γυναικών που λάμβαναν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εφαβιρένζη ή ένα φάρμακο συνδυασμού που περιέχει εφαβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη. Εάν έχετε λάβει SUSTIVA ή δισκίο συνδυασμού που περιέχει εφαβιρένζη, εμτρισιταβίνη και τενοφοβίρη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, μπορεί ο γιατρός σας να ζητήσει τακτικές αιματολογικές εξετάσεις και άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες για την παρακολούθηση της ανάπτυξης του παιδιού σας.

**Δεν πρέπει να θηλάζετε το μωρό σας** εάν παίρνετε SUSTIVA.

Ο θηλασμός **δεν συνιστάται** σε γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

Εάν θηλάζετε ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, **θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.**

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

**Το SUSTIVA περιέχει εφαβιρένζη και μπορεί να προκαλέσει ζάλη, ελάττωση της ικανότητας συγκέντρωσης και υπνηλία.**

Εάν έχετε επηρεασθεί, μην οδηγείτε και μην χειρίζεσθε οποιαδήποτε εργαλεία και μηχανές.

**Το SUSTIVA περιέχει** λακτόζης στην κάθε ημερήσια δόση των 600 mg.

Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## **3. Πώς να πάρετε το SUSTIVA**

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο Sustiva αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Ο γιατρός σας θα σας δώσει οδηγίες για την κατάλληλη δόση.

- Η δόση για τους ενήλικες είναι 600 mg μία φορά την ημέρα.
- Η δόση του SUSTIVA μπορεί να χρειασθεί να αυξηθεί ή να μειωθεί εάν λαμβάνετε επίσης ταυτόχρονα ορισμένα φάρμακα (βλέπε Άλλα φάρμακα και SUSTIVA).
- Το SUSTIVA είναι για χρήση από το στόμα. Συνιστάται το SUSTIVA να λαμβάνεται με άδειο στομάχι κατά προτίμηση κατά την κατάκλιση. Αυτό μπορεί να συμβάλλει ώστε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (για παράδειγμα ζάλη, υπνηλία) να ταλαιπωρούν κάποιον λιγότερο. Το άδειο στομάχι συνήθως ορίζεται ως 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα.
- Συνιστάται να καταπίνετε με νερό ολόκληρο το δισκίο.
- Πρέπει να λαμβάνετε το SUSTIVA κάθε μέρα.
- Το SUSTIVA δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιείται μόνο του για τη θεραπεία του HIV. Το SUSTIVA πρέπει πάντοτε να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντι-HIV φαρμακευτικά προϊόντα.

#### **Χρήση σε παιδιά και εφήβους**

- Τα δισκία SUSTIVA με επικάλυψη υμενίου δεν είναι κατάλληλα για παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 40 kg.
- Η δόση για παιδιά με βάρος 40 kg ή περισσότερο είναι 600 mg μία φορά την ημέρα

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση SUSTIVA από την κανονική**

Αν πάρετε περισσότερο SUSTIVA συμβουλευτείτε τον γιατρό ή το πιο κοντινό τμήμα πρώτων βοηθειών για οδηγίες. Να έχετε μαζί σας το κουτί του φαρμάκου σας έτσι ώστε να περιγράψετε ευκολότερα αυτό που πήρατε.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το SUSTIVA**

Προσπαθήστε να μην παραλείψετε δόσεις. Αν όμως παραλείψετε μία δόση, πάρτε την επόμενη δόση το συντομότερο δυνατό, αλλά μη διπλασιάσετε την δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Αν χρειάζεστε βοήθεια για να βρείτε την καλύτερη ώρα να παίρνετε το φάρμακο, Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το SUSTIVA**

Όταν πλησιάζει να τελειώσει το SUSTIVA που έχετε, ζητήστε κι άλλο από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό γιατί η ποσότητα του ιού θα αρχίσει να αυξάνεται αν σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο εστω και για μικρό χρονικό διάστημα. Ως συνέπεια μπορεί να γίνει πιο δύσκολη η θεραπεία του ιού.

Εάν έχετε οποιοσδήποτε περαιτέρω απορίες για τη χρήση αυτού του φαρμάκου, Ρωτήστε τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο Sustiva μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Όταν λαμβάνετε θεραπεία για την HIV λοίμωξη, δεν είναι πάντοτε δυνατόν να διευκρινισθεί εάν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες προκλήθηκαν από το SUSTIVA ή από άλλα φάρμακα που λαμβάνετε ταυτόχρονα, ή από την ίδια την HIV λοίμωξη.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Οι πιο αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται με το SUSTIVA σε συνδυασμό με άλλα αντι-HIV φαρμακευτικά προϊόντα είναι δερματικό εξάνθημα και συμπτώματα του νευρικού συστήματος.

Πρέπει να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε εξάνθημα επειδή μερικά εξανθήματα μπορεί να είναι σοβαρά. Στις περισσότερες, όμως, περιπτώσεις το εξάνθημα θα εξαφανιστεί χωρίς να χρειαστεί αλλαγή στη θεραπεία σας με SUSTIVA. Εξάνθημα παρουσιάστηκε συχνότερα σε παιδιά παρά σε ενήλικες που έπαιρναν SUSTIVA.

Τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως παρουσιάζονται όταν αρχίσει η θεραπευτική αγωγή, αλλά γενικά μειώνονται κατά τις πρώτες λίγες εβδομάδες. Σε μία μελέτη, τα συμπτώματα του νευρικού συστήματος συνήθως εμφανίστηκαν κατά την διάρκεια των πρώτων 1-3 ωρών μετά την λήψη μιας δόσης. Αν επηρεαστεί ο γιατρός σας μπορεί να σας προτείνει να παίρνετε το SUSTIVA πριν την κατάκλιση και με άδειο στομάχι. Κάποιοι ασθενείς έχουν περισσότερο σοβαρά συμπτώματα που μπορεί να επηρεάσουν τη διάθεση ή την ικανότητα να σκέφτονται σωστά. Μερικοί ασθενείς άλλωστε προχώρησαν σε πράξη αυτοκτονίας. Τα προβλήματα τείνουν να εμφανισθούν πιο συχνά σε αυτούς που έχουν ιστορικό ψυχικής ασθένειας. Ενημερώνετε πάντοτε αμέσως τον γιατρό σας αν έχετε αυτά τα συμπτώματα ή οποιοσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ παίρνετε SUSTIVA.

**Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

**Πολύ συχνές (επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες)**

- δερματικό εξάνθημα

**Συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 100)**

- μη φυσιολογικά όνειρα, δυσκολία στη συγκέντρωση, ζάλη, κεφαλαλγία, δυσκολία κατά τον ύπνο, υπνηλία, προβλήματα συντονισμού ή ισορροπίας
- στομαχικό άλγος, διάρροια, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), έμετος
- κνησμός
- κόπωση
- αίσθημα άγχους, αίσθημα κατάθλιψης

*Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:*

- αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα
- αυξημένα τριγλυκερίδια (λιπαρά οξέα) στο αίμα

**Όχι συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 1.000)**

- νευρικότητα, αμνησία, σύγχυση, παροξυσμός (σπασμοί), μη φυσιολογικές σκέψεις
- θολή όραση
- αίσθημα περιδίνησης ή αστάθειας (ίλιγγος)
- πόνος στην κοιλιακή χώρα (στομάχι) λόγω φλεγμονής στο πάγκρεας
- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία) που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson)
- κίτρινο δέρμα ή μάτια, κνησμός ή πόνος στην κοιλιακή χώρα (στομάχι) λόγω φλεγμονής του ήπατος
- διόγκωση του μαστού στους άνδρες
- επιθετική συμπεριφορά, επηρεασμένη διάθεση, να βλέπει και να ακούει κάποιος πράγματα που δεν υπάρχουν στην πραγματικότητα (ψευδαισθήσεις), μανία (ψυχική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από επεισόδια υπερδραστηριότητας, υπερενθουσιασμό ή ευερεθιστότητα), παράνοια, αυτοκτονικές σκέψεις, κατατονία (κατάσταση κατά την οποία ο ασθενής καθίσταται ακινητοποιημένος και άφωνος για κάποιο χρονικό διάστημα)
- ήχο σφυρίγματος, ήχο κουδουνίσματος, ή άλλο επίμονο ήχο στα αυτιά
- τρόμος (τρέμουλο)
- έξαψη

*Οι εξετάσεις μπορεί να δείξουν:*

- αυξημένη χοληστερόλη στο αίμα

**Σπάνιες (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 10.000)**

- κνησμάδες εξάνθημα προκαλούμενο από αντίδραση στο ηλιακό φως
- ηπατική ανεπάρκεια, που σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγεί στο θάνατο ή σε μεταμόσχευση

ήπατος, παρουσιάστηκε με την εφαιβιρένζη.

Οι περισσότερες περιπτώσεις παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που είχαν ήδη ηπατική νόσο, αλλά έχουν γίνει μερικές αναφορές για ασθενείς χωρίς οποιαδήποτε υπάρχουσα ηπατική νόσο.

- ανεξήγητα αισθήματα δυσφορίας που δεν συνδέονται με ψευδαισθήσεις, αλλά μπορεί να καταστήσουν δύσκολη την δυνατότητα καθαρής ή λογικής σκέψης
- αυτοκτονία

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το SUSTIVA**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείται αυτό το φάρμακο Sustiva μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη φιάλη και στο κουτί μετά το ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην πετάτε τα φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το SUSTIVA**

- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο SUSTIVA περιέχει 600 mg της δραστικής ουσίας εφαιβιρένζης.
- Τα άλλα συστατικά του πυρήνα του δισκίου είναι: νατριούχος καρμελλόζη διασταυρούμενη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, νάτριο λαουρυλοθειικό, υδροξυπροπυλική κυτταρίνη μονοϋδρική λακτόζη και στεατικό μαγνήσιο.
- Η επικάλυψη περιέχει: υδροξυπροπυλμεθυλοκυτταρίνη (E464), διοξείδιο του τιτανίου (E171) πολυαιθυλενογλυκόλη 400, κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172) και καρναουβικό κηρό.
- Τα δισκία τυπώνονται με μελάνη που περιέχει υδροξυπροπυλμεθυλοκυτταρίνη (E464), προπυλενική γλυκόλη, πορφυρό καρμινικό οξύ (E120), ινδική καρμίνη (E132) και διοξείδιο του τιτανίου (E171).

#### **Εμφάνιση του SUSTIVA και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία SUSTIVA των 600 mg διατίθενται σε φιάλες των 30 δισκίων. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία SUSTIVA των 600 mg διατίθενται και συσκευασίες που περιέχουν 30 x 1 ή πολυσυσκευασίες με 90 (3 συσκευασίες με 30 x 1) δισκία σε διάτρητο blister, μονάδων δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

**Παρασκευαστής**

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

Aesica Queenborough Limited  
North Road, Queenborough  
Kent, ME11 5EL  
Ηνωμένο Βασίλειο

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ