

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Efavirenz Mylan, 600 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 600 mg efawirenu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 128 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Żółte tabletki powlekane o kształcie dwuwypukłych kapsułek o ściętych brzegach z wytłoczonym „M” z jednej strony i „EV6” z drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Efavirenz Mylan jest wskazany w przeciwwirusowym leczeniu skojarzonym dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 3 miesięcy, ważących powyżej 3,5 kg, zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności-1 (HIV-1).

Efavirenz nie był dostatecznie badany u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV, tj. u pacjentów z liczbą komórek CD4 < 50/mm³ lub po niepowodzeniu schematów terapii zawierających inhibitor proteazy (PI – protease inhibitor). Chociaż występowanie oporności krzyżowej pomiędzy efawirenzem a inhibitorami proteazy nie zostało udowodnione, nie istnieją obecnie wystarczające dane dotyczące skuteczności terapii skojarzonej z zastosowaniem PI, gdy schematy terapii zawierające efawirenz okażą się nieskuteczne.

Informacje kliniczne i farmakodynamiczne patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz mający doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV.

Dawkowanie

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

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

Dorośli i młodzież powyżej 40 kg: zalecana dawka efawirenu w skojarzeniu z analogami nukleozydów będącymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTIs – nucleoside analogue reverse

transcriptase inhibitors) oraz z PI lub bez niego (patrz punkt 4.5), wynosi 600 mg raz na dobę, doustnie.

Efawirenz w postaci tabletek powlekanych nie jest odpowiedni do stosowania u dzieci ważących poniżej 40 kg. Na rynku są dostępne inne produkty dla tej grupy pacjentów. Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych odpowiednich produktów do stosowania u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat).

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

Jeśli efawirenz podawany jest pacjentom ważących 50 kg lub więcej jednocześnie z ryfampicyną, można rozważyć zwiększenie dawki efawirenz do 800 mg/dobę (patrz punkt 4.5).

Szczególne populacje pacjentów

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

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania efawirenz u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy lub ważących mniej niż 3,5 kg nie zostały ustalone. Brak dostępnych danych.

Sposób podania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

Jednoczesne stosowanie z terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, midazolamem, triazolamem, pimozydem, beryprydem ani z alkaloidami sporyszu (na przykład ergotaminą, dihydroergotaminą, ergonowiną i metyloergonowiną) ze względu na to, że efawirenz konkuruje z nimi o izoenzym CYP3A4, może powodować zahamowanie metabolizmu tych leków i stwarzać potencjalne zagrożenie wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych (na przykład zaburzeń rytmu serca, przedłużonego działania sedatywnego lub depresji oddechowej) (patrz punkt 4.5).

Stosowanie produktów roślinnych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia efawirenu w osoczu i osłabienia jego działania leczniczego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Nie zaleca się jednoczesnego podawania efawirenu z tabletkami złożonymi zawierającymi efawirenz, emtrycytabinę oraz fumaran dizoproksylu tenofoviru, chyba że potrzebne do modyfikacji dawki (na przykład ryfampicyny).

Jednoczesne stosowanie wyciągów Ginkgo biloba nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

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

Chociaż skuteczna supresja przy zastosowaniu terapii antyretrowirusowej okazała się znacznie zmniejszać ryzyko przeniesienia zakażenia przez kontakt seksualny, jednak nie można wykluczyć szczytkowego ryzyka. Należy zachowywać właściwe środki ostrożności zgodnie z wytycznymi narodowymi.

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

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

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

Objawy psychiczne: u pacjentów przyjmujących efawirenz zanotowano wśród działań niepożądanych zaburzenia psychiczne. Wydaje się, że pacjenci, u których w wywiadzie występowały zaburzenia psychiczne są bardziej narażeni na tego typu ciężkie działania niepożądane. W szczególności u chorych z przebytą depresją częściej występowała ciężka depresja. Po wprowadzeniu leku do

sprzedaży zgłaszano ciężką depresję, zgony samobójcze, omamy i zachowania przypominające psychozy. Należy poinformować pacjentów, że w razie wystąpienia takich objawów, jak: ciężka depresja, psychoza lub myśli samobójcze należy natychmiast zgłosić się do lekarza, który oceni, czy takie objawy mogą mieć związek z przyjmowaniem efawirenu. Gdyby lekarz uznał taką zależność, konieczne jest określenie, czy ryzyko dalszego stosowania leku przeważa nad spodziewanymi korzyściami z leczenia (patrz punkt 4.8).

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

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

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

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

Zespół reaktywacji immunologicznej: u pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. *combination antiretroviral therapy*) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca ciężkie objawy kliniczne lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i/lub miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (znane wcześniej jako *Pneumocystis carinii*). Jakiegokolwiek objawy stanu zapalnego powinny być zdiagnozowane i w razie konieczności, należy zastosować odpowiednie leczenie. Podczas reaktywacji immunologicznej obserwowano występowanie chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa), jednak czas do wystąpienia jest bardziej zróżnicowany, a zdarzenia te mogą występować wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Lipodystrofia i zaburzenia metaboliczne: podczas skojarzonego leczenia lekami przeciwretrowirusowymi, u pacjentów z zakażeniem HIV obserwowano zmiany rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofię). Obecnie nie wiadomo, jakie są odległe następstwa tych zaburzeń. Wiedza o ich mechanizmie jest niepełna. Istnieje hipoteza o związku pomiędzy gromadzeniem się tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej i przyjmowaniem leków z grupy PIs oraz między atrofią tkanki tłuszczowej a przyjmowaniem leków z klasy NRTIs. U pacjentów z osobniczymi czynnikami ryzyka, takimi jak podeszły wiek albo z czynnikami ryzyka będącymi następstwem przyjmowanych leków, takimi jak długotrwałe stosowanie leków przeciwretrowirusowych i związane z tym zaburzenia metaboliczne, stwierdzono większe ryzyko

rozwinęcia się lipodystrofii. W badaniu fizykalnym należy ocenić występowanie objawów zmian rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Należy rozważyć przeprowadzenie badania stężenia lipidów oraz stężenia glukozy we krwi na czczo. Zaburzenia lipidowe należy odpowiednio leczyć (patrz punkt 4.8).

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

Szczególne grupy pacjentów:

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież:

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

U 59 ze 187 dzieci (32%) leczonych efawirenzem przez 48 tygodni stwierdzono wysypkę; u sześciorga z nich wysypka miała ciężki przebieg. Przed rozpoczęciem terapii efawirenzem u dzieci można rozważyć profilaktyczne zastosowanie odpowiednich leków przeciwhistaminowych.

Laktoza: lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Takie osoby mogą przyjmować efawirenz w postaci roztworu doustnego, który nie zawiera laktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Efawirenz jest induktorem *in vivo* enzymu CYP3A4, CYP2B6 i UGT1A1. Podczas jednoczesnego stosowania z efawirenzem innych związków, będących substratami tych enzymów, może nastąpić zmniejszenie ich stężenia w osoczu. *In vitro* efawirenz jest również inhibitorem CYP3A4. Dlatego teoretycznie efawirenz może początkowo zwiększać ekspozycję na substraty CYP3A4, w związku z tym należy zachować ostrożność przy stosowaniu substratów CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (patrz punkt 4.4). Efawirenz może być induktorem CYP2C19 i CYP2C9, jednak obserwowano również hamowanie w badaniach *in vitro*, dlatego efekt netto jednoczesnego podawania z substratami tych enzymów, nie jest jednoznaczny (patrz punkt 5.2).

Metabolizm efawirenu może być zwiększony w przypadkach podczas jednoczesnego podania leków (np. rytonawiru) lub pokarmów (np. soku grejpfrutowego), które hamują aktywność CYP3A4 i CYP2B6. Związki lub preparaty ziołowe (np. wyciągi z Ginkgo biloba i ziela dziurawca), które indukują te enzymy mogą powodować zmniejszenie stężenia efawirenu w osoczu. Jednoczesne stosowanie ziela dziurawca jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie wyciągów Ginkgo biloba nie jest zalecane (patrz punkt 4.4)

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono jedynie u dorosłych pacjentów.

Przeciwwskazania do jednoczesnego stosowania

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

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

Inne interakcje

W tabeli 2 poniżej wymieniono interakcje zachodzące między efawirenzem a inhibitorami proteazy, lekami przeciwretrowirusowymi innymi niż inhibitory proteazy oraz innymi, nie

przeciwwirusowymi produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia jako „↔”, raz co 8 lub 12 godzin jako „co 8 h” lub „co 12 h”). Jeśli było to możliwe, w nawiasach podano 90% lub 95% przedziały ufności. Badania przeprowadzono z udziałem zdrowych osób, chyba że wskazano inaczej.

Tabela 1: Interakcje pomiędzy efawirenzem i innymi lekami u dorosłych pacjentów

Leki według zastosowania terapeutycznego (dawka)	Wpływ na stężenia leków. Średnia procentowa zmiana AUC, C _{max} , C _{min} z przedziałem ufności, jeśli dostępny ^a (mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z efawirenzem
LEKI PRZECIWKAZAŻNE		
Leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażeń HIV		
Inhibitory proteazy (PI)		
Atazanawir/Rytonawir/Efawirenz (400 mg raz na dobę/100 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę, wszystkie podawane z pokarmem)	Atazanawir (po południu): AUC: ↔* (↓ 9 do ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 do ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 do ↓ 51)	Nie jest zalecane jednoczesne podawanie efawirenz z atazanawirem/rytonawirem. Jeżeli wymagane jest jednoczesne podawanie atazanawiru z NNRTI można rozważyć zwiększenie dawki zarówno atazanawiru jak i rytonawiru do odpowiednio 400 mg i 200 mg, w skojarzeniu z efawirenzem z zachowaniem ścisłej obserwacji klinicznej.
Atazanawir/Rytonawir/Efawirenz (400 mg raz na dobę/200 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę, wszystkie podawane z pokarmem)	Atazanawir (po południu): AUC: ↔*/** (↓ 10 do ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 do ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 do ↑ 49) (indukcja CYP3A4). * Kiedy porównujemy z atazanawirem 300 mg /rytonawirem 100 mg podawanym raz na dobę wieczorem bez efawirenz. Obniżenie C _{min} dla atazanawiru może negatywnie wpływać na skuteczność atazanawiru. ** oparte na wcześniejszym porównaniu	
Darunawir/Rytonawir/Efawirenz (300 mg dwa razy na dobę*/100 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę) *mniej niż dawka zalecana; podobne wyniki są spodziewane przy stosowaniu zalecanych dawek	Darunawir: AUC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% (indukcja CYP3A4) Efawirenz: AUC : ↑ 21%	Efawirenz w skojarzeniu z darunawirem / rytonawirem w dawce 800/100 mg raz na dobę może spowodować suboptymalne C _{min} darunawiru. Jeżeli efawirenz jest stosowany w skojarzeniu z darunawirem / rytonawirem, należy stosować darunawir/rytonawir w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę. Kombinację tę należy

	<p>C_{min}: ↑ 17%</p> <p>(inhibicja CYP3A4)</p>	<p>stosować ostrożnie. Patrz poniżej punkt dotyczący rytonawiru.</p>
<p>Fosamprenawir/Rytonawir/ Efawirenz</p> <p>(700 mg dwa razy na dobę/100 mg dwa razy na dobę/ 600 mg raz na dobę)</p>	<p>Brak istotnych klinicznie Interakcji farmakokinetycznych.</p>	<p>Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregośkolwiek z tych produktów leczniczych. Patrz też poniżej punkt dotyczący rytonawiru.</p>
<p>Fosamprenawir/Nelfinawir/ Efawirenz</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p>	<p>Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregośkolwiek z tych produktów leczniczych.</p>
<p>Fosamprenawir/Sakwinawir/ Efawirenz</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p>	<p>Nie zalecane, ze względu na spodziewane znaczne zmniejszenie stężenia obydwu inhibitorów proteazy (PIs).</p>
<p>Indynawir/Efawirenz</p> <p>(800 mg co 8 h/200 mg raz na dobę)</p>	<p>Indynawir:</p> <p>AUC : ↓ 31% (↓ 8 do ↓ 47)</p> <p>C_{min} : ↓ 40%</p> <p>Podobne zmniejszenie stężenia indynawiru obserwowano, gdy stosowano indynawir 1000 mg co 8 h z efawirenzem 600 mg raz na dobę.</p> <p>(indukcja CYP3A4)</p> <p>Efawirenz:</p> <p>Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.</p>	<p>Chociaż nie ustalono dotychczas znaczenia klinicznego zmniejszenia stężenia indynawiru, to obserwowaną interakcję farmakokinetyczną należy brać pod uwagę przy wyborze schematu leczenia z zastosowaniem efawirenz w skojarzeniu z indynawirem.</p> <p>Podczas stosowania z indynawirem lub indynawirem/rytonawirem nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenz.</p>
<p>Indynawir/Rytonawir/Efawirenz</p> <p>(800 mg dwa razy na dobę/100 mg dwa razy na dobę /600 mg raz na dobę)</p>	<p>Indynawir:</p> <p>AUC: ↓ 25% (↓ 16 do ↓ 32) _b</p> <p>C_{max}: ↓ 17% (↓ 6 do ↓ 26) _b</p> <p>C_{min}: ↓ 50% (↓ 40 do ↓ 59) _b</p> <p>Efawirenz:</p> <p>Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.</p> <p>Średnia geometryczna C_{min} indynawiru (0,33 mg/l) podawanego z rytonawirem</p>	<p>Patrz też poniżej punkt dotyczący rytonawiru.</p>

	<p>i efawirenzem była wyższa, niż średnia wcześniejsza C_{min} (0,15 mg/l) indynawiru podawanego w monoterapii, w dawce 800 mg co 8 godzin. Farmakokinetyka indynawiru i efawirenu u pacjentów zakażonych wirusem HIV- 1 (n=6), była porównywalna do farmakokinetyki niezakażonych ochotników.</p>	
<p>Lopinawir/Rytonawir kapsułki miękkie lub roztwór doustny/Efawirenz</p> <p>Lopinawir/Rytonawir tabletki/Efawirenz</p> <p>(400/100 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę)</p> <p>(500/125 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę)</p>	<p>Znaczące zmniejszenie stężenia lopinawiru.</p> <p>Stężenie lopinawiru: ↓ 30-40%</p> <p>Stężenie lopinawiru: podobne do lopinawiru/rytonawiru 400/100 mg stosowanego dwa razy na dobę bez efawirenu</p>	<p>W przypadku stosowania z efawirenzem należy rozważyć zwiększenie dawek lopinawiru i rytonawiru w postaci kapsułek miękkich lub roztworu doustnego o 33% (4 kapsułki/około 6,5 ml dwa razy na dobę zamiast 3 kapsułek/5 ml dwa razy na dobę). Należy zachować ostrożność, ponieważ taka zmiana dawki może być niewystarczająca u niektórych pacjentów. Dawka tabletek lopinawiru/rytonawiru powinna być zwiększona do dawki 500/125 mg dwa razy na dobę, kiedy podawane są jednocześnie z efawirenzem 600 mg raz na dobę. Patrz też poniżej punkt dotyczący rytonawiru.</p>
<p>Nelfinawir/Efawirenz</p> <p>(750 mg co 8 h/600 mg raz na dobę)</p>	<p>Nelfinawir:</p> <p>AUC: ↑ 20% (↑ 8 do ↑ 34)</p> <p>C_{max}: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 33)</p> <p>Takie skojarzenie jest na ogół dobrze tolerowane.</p>	<p>Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.</p>
<p>Rytonawir/Efawirenz</p> <p>(500 mg dwa razy na dobę /600 mg raz na dobę)</p>	<p>Rytonawir:</p> <p>Rano AUC: ↑ 18% (↑ 6 do ↑ 33)</p> <p>Wieczorem AUC: ↔</p> <p>Rano C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 do ↑ 38)</p> <p>Wieczorem C_{max}: ↔</p> <p>Rano C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 do ↑ 86) _b</p>	<p>Podczas podawania efawirenu z małą dawką rytonawiru należy rozważyć możliwość zwiększenia częstości zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem efawirenu z powodu możliwej interakcji farmakodynamicznej.</p>

	<p>Wieczorem C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 do ↑ 50) ^b</p> <p>Efawirenz:</p> <p>AUC: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 34)</p> <p>C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 do ↑ 26)</p> <p>C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 do ↑ 46) ^b</p> <p>(hamowanie oksydacyjnych szlaków metabolicznych, w których pośredniczy CYP)</p> <p>Podczas podawania efawirenz z rytonawirem w dawce 500 mg lub 600 mg dwa razy na dobę stwierdzono złą tolerancję tego skojarzenia leków (występowały na przykład zawroty głowy, nudności, parestezje oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych). Brak wystarczających danych dotyczących tolerancji efawirenz podawanego z małą dawką rytonawiru (100 mg raz lub dwa razy na dobę).</p>	
Sakwinawir/Rytonawir/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Brak dostępnych danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawki. Patrz też powyżej punkt dotyczący rytonawiru. Nie zaleca się stosowania efawirenz razem z sakwinawirem jako jedynym inhibitorem proteazy.
Antagoniści CCR5		
<p>Marawirok/Efawirenz</p> <p>(100 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę)</p>	<p>Marawirok:</p> <p>AUC₁₂: ↓ 45% (↓ 38 do ↓ 51)</p> <p>C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 do ↓ 62)</p> <p>Nie mierzono stężeń efawirenz, wpływ nie jest spodziewany.</p>	Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktu leczniczego zawierającego marawirok.
Inhibitor transferu łańcucha integrazy		
Raltegrawir/Efawirenz	<p>Raltegrawir:</p> <p>AUC: ↓ 36%</p> <p>C₁₂: ↓ 21%</p>	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki raltegrawiru.

	C _{max} : ↓ 36% (indukcja UGT1A1)	
Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)		
NRTIs/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących swoistych interakcji między efawirenzem a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy innymi niż lamiwudyna, zydowudyna oraz fumaran dizoproksylu tenofowiru. Nie należy spodziewać się istotnych klinicznie interakcji, ponieważ metabolizm nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy przebiega innym szlakiem niż efawirenz i nie jest prawdopodobne, aby występowało konkurowanie o te same enzymy metabolizujące leki lub o szlaki eliminacji.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.
NNRTIs/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Ponieważ nie wykazano korzyści pod względem skuteczności i bezpieczeństwa ze stosowania dwóch leków z grupy NNRTIs, jednoczesne stosowanie efawirenz i innego leku z grupy NNRTI nie jest zalecane.
Leki przeciwwirusowe stosowane w zapaleniu wątroby typu C		
Boceprewir/Efawirenz (800 mg 3 razy na dobę / 600 mg raz na dobę)	Boceprewir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efawirenz: AUC: ↔ 20%* C _{max} : ↔ 11% Indukcja CYP3A – wpływ na boceprewir *0 – 8 godzin Bez efektu (↔) równa się spadkowi średniej szacunkowo o ≤ 20% lub wzrostowi średniej szacunkowo o ≤ 25%	Minimalne stężenie boceprewiru w osoczu uległo zmniejszeniu, gdy był podawany z efawirenzem. Wyniki kliniczne obserwowanego minimalnego zmniejszenia stężenia boceprewiru nie były bezpośrednio ocenione.
Telaprewir/Efawirenz	Telaprewir (w stosunku do 750 co 8 godzin):	Jeżeli efawirenz i telaprewir są podawane jednocześnie,

(1,125 mg co 8 godzin / 600 mg raz na dobę)	AUC: ↓ 18% (↓ 8 to ↓ 27) C _{max} : ↓ 14% (↓ 3 to ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 to ↓ 34) Efawirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 to ↓ 26) C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 to ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↓ 1 to ↓ 19) (indukcja CYP3A przez efawirenz)	należy stosować telaprewir w dawce 1,125 mg co 8 godzin .
Symeprewir/Efawirenz (150 mg raz na dobę / 600 mg raz na dobę)	Symeprewir AUC: ↓ 71% (↓ 67 to ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 to ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 to ↓ 92) Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Bez efektu (↔) równa się spadkowi średniej szacunkowo o ≤ 20% lub wzrostowi średniej szacunkowo o ≤ 25% (Indukcja enzymu CYP3A4)	Jednoczesne stosowanie symeprewiru i efawirenz powoduje istotne zmniejszenie stężenia symeprewiru w osoczu w wyniku indukcji CYP3A przez efawirenz, co może spowodować utratę efektu terapeutycznego symeprewiru. Jednoczesne stosowanie symeprewiru z efawirenzem nie jest zalecane.
Antybiotyki		
Azytromycyna/Efawirenz (600 mg dawka pojedyncza/400 mg raz na dobę)	Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregośkolwiek z tych leków.
Klarytromycyna/Efawirenz (500 mg co 12 h/400 mg raz na dobę)	Klarytromycyna: AUC: ↓ 39% (↓ 30 do ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 35) 14-hydroksymetabolit klarytromycyny: AUC: ↑ 34% (↑ 18 do ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 do ↑ 69) Efawirenz: AUC: ↔	Kliniczne znaczenie tych zmian stężeń klarytromycyny w osoczu nie jest znane. Można rozważyć zastosowanie innego antybiotyku niż klarytromycyna (np. azytromycyny). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenz.

	<p>C_{max}: ↑ 11% (↑ 3 do ↑ 19)</p> <p>(indukcja CYP3A4)</p> <p>U 46% niezakażonych ochotników przyjmujących efawirenz i klarytromycynę wystąpiła wysypka.</p>	
Inne antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna)/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Brak dostępnych danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawki.
Leki przeciwprątkowe		
<p>Ryfabutyna/Efawirenz</p> <p>(300 mg raz na dobę /600 mg raz na dobę)</p>	<p>Ryfabutyna:</p> <p>AUC: ↓ 38% (↓ 28 do ↓ 47)</p> <p>C_{max}: ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46)</p> <p>C_{min}: ↓ 45% (↓ 31 do ↓ 56)</p> <p>Efawirenz:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C_{max}: ↔</p> <p>C_{min}: ↓ 12% (↓ 24 do ↑ 1)</p> <p>(indukcja CYP3A4)</p>	<p>Dawkę dobową ryfabutyny należy zwiększyć o 50% w przypadku jednoczesnego stosowania efawirenz.</p> <p>Jeżeli ryfabutyna podawana jest 2 lub 3 razy w tygodniu należy rozważyć podwojenie jej dawki w skojarzeniu z efawirenzem. Efekt kliniczny dostosowania dawki nie został odpowiednio oceniony. Przy modyfikowaniu dawki należy rozważyć indywidualną tolerancję i odpowiedź wirusologiczną (patrz punkt 5.2).</p>
<p>Ryfampicyna/Efawirenz</p> <p>(600 mg raz na dobę /600 mg raz na dobę)</p>	<p>Efawirenz:</p> <p>AUC: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 36)</p> <p>C_{max}: ↓ 20% (↓ 11 do ↓ 28)</p> <p>C_{min}: ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46)</p> <p>(indukcja CYP3A4 i CYP2B6)</p>	<p>W przypadku przyjmowania z ryfampicyną przez pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej, zwiększenie dawki dobowej efawirenz do 800 mg może okazać się równoważne zastosowaniu dawki dobowej 600 mg przyjmowanej bez ryfampicyny. Działanie kliniczne tego dostosowania dawki nie zostało odpowiednio ocenione. Dostosowując dawkę należy uwzględnić indywidualną tolerancję oraz odpowiedź wirusologiczną (patrz punkt 5.2). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki ryfampicyny.</p>
Leki przeciwgrzybicze		
<p>Itrakonazol/Efawirenz</p> <p>(200 mg co 12 h/600 mg raz na dobę)</p>	<p>Itrakonazol:</p> <p>AUC: ↓ 39% (↓ 21 do ↓ 53)</p> <p>C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 do ↓ 51)</p>	<p>Ponieważ nie mogą być ustalone zalecenia dotyczące dawki itraconazolu, należy rozważyć alternatywne leczenie przeciwgrzybicze.</p>

	<p>C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 do ↓ 58)</p> <p>(zmniejszenie stężenia itraconazolu: indukcja CYP3A4)</p> <p>Hydroksyitraconazol:</p> <p>AUC: ↓ 37% (↓ 14 do ↓ 55)</p> <p>C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 do ↓ 52)</p> <p>C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 do ↓ 60)</p> <p>Efawirenz:</p> <p>Brak istotnych klinicznie zmian farmakokinetycznych.</p>	
Posakonazol/Efawirenz - /400 mg raz na dobę	<p>Posakonazol:</p> <p>AUC: ↓ 50%</p> <p>C_{max}: ↓ 45%</p> <p>(indukcja UDP-G)</p>	Należy unikać jednoczesnego stosowania posakonazolu i efawirenzu chyba, że korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko.
<p>Worykonazol/Efawirenz</p> <p>(200 mg dwa razy na dobę /400 mg raz na dobę)</p> <p>Worykonazol/Efawirenz</p> <p>(400 mg dwa razy na dobę/300 mg raz na dobę)</p>	<p>Worykonazol:</p> <p>AUC: ↓ 77%</p> <p>C_{max}: ↓ 61%</p> <p>Efawirenz:</p> <p>AUC: ↑ 44%</p> <p>C_{max}: ↑ 38%</p> <p>Worykonazol:</p> <p>AUC: ↓ 7% (↓ 23 do ↑ 13) *</p> <p>C_{max}: ↑ 23% (↓ 1 do ↑ 53) *</p> <p>Efawirenz:</p> <p>AUC: ↑ 17% (↑ 6 do ↑ 29) **</p> <p>C_{max}: ↔**</p> <p>* w porównaniu do samego 200 mg dwa razy na dobę.</p> <p>** w porównaniu do samego 600 mg raz na dobę.</p> <p>(kompetycyjne hamowanie</p>	<p>Podczas jednoczesnego stosowania efawirenz z worykonazolem, dawka podtrzymująca worykonazolu musi być zwiększona do 400 mg dwa razy na dobę, a dawka efawirenz musi być zmniejszona o 50%, tj. do 300 mg raz na dobę. Po zaprzestaniu leczenia worykonazolem, należy powrócić do początkowej dawki efawirenz.</p>

	oksydacyjnych szlaków metabolicznych)	
Flukonazol/Efawirenz (200 mg raz na dobę /400 mg raz na dobę)	Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.
Ketokonazol i inne imidazolowe leki przeciwgrzybicze	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Brak dostępnych danych, aby ustalić zalecenia dotyczące dawki.
LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter/lumefantryna/Efawirenz (tabletki 20/120 mg, 6 dawek po 4 tabletek na dobę w ciągu 3 dni/600 mg raz na dobę)	Artemeter: AUC: ↓ 51% Cmax: ↓ 21% Dihydroartemizynina: AUC: ↓ 46% Cmax: ↓ 38% Lumefantrine: AUC: ↓ 21% Cmax: ↔ Efawirenz: AUC: ↓ 17% Cmax: ↔ (zahamowanie CYP3A4)	Ponieważ zmniejszenie stężenia artemeteru, dihydroartemizyniny lub lumefantryny może skutkować zmniejszeniem skuteczności przeciwmalarycznej, zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego stosowania efawirenz i tabletek artemeteru/ lumefantryny.
Atowakwon i prokwanil z hydrochlorotiazidem / Efawirenz (250/100 mg w pojedynczej dawce/600 mg raz na dobę)	Atokwanon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 to ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 to ↓ 61) Prokwanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 to ↓ 65) Cmax: ↔	Jeżeli to tylko możliwe należy unikać jednoczesnego stosowania atokwanon / prokwanil z efawirenzem.
LEKI ZOBOJETNIAJĄCE		
Glinu wodorotlenek-magnezu wodorotlenek-simetikon zobojetniający kwas/Efawirenz (30 ml dawka pojedyncza/400 mg dawka pojedyncza) Famotydyna/Efawirenz (40 mg dawka pojedyncza/400 mg dawka pojedyncza)	Ani leki zobojetniające zawierające glinu lub magnezu wodorotlenek, ani famotydyna nie wpływały na wchłanianie efawirenz.	Jednoczesne podawanie efawirenz z lekami zmieniającymi pH w żołądku prawdopodobnie nie wpływa na wchłanianie efawirenz.
LEKI PRZECIWLĘKOWE		
Lorazepam/Efawirenz (2 mg dawka pojedyncza/600 mg	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 do ↑ 14)	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.

raz na dobę)	<p>C_{max}: ↑ 16% (↑ 2 do ↑ 32)</p> <p>Te zmiany nie są uważane za istotne klinicznie.</p>	
LEKI PRZECIWXAKRZEPOWE		
<p>Warfaryna/Efawirenz</p> <p>Acenokumarol / Efawirenz</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Stężenia w osoczu i wpływ warfaryny lub acenokumarolu są potencjalnie zwiększane lub zmniejszane przez efawirenz.</p>	<p>Może być konieczne dostosowanie dawki warfaryny lub acenokumarolu</p>
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
<p>Karbamazepina/Efawirenz</p> <p>(400 mg raz na dobę / 600 mg raz na dobę)</p>	<p>Karbamazepina:</p> <p>AUC: ↓ 27% (↓ 20 do ↓ 33)</p> <p>C_{max}: ↓ 20% (↓ 15 do ↓ 24)</p> <p>C_{min}: ↓ 35% (↓ 24 do ↓ 44)</p> <p>Efawirenz:</p> <p>AUC: ↓ 36% (↓ 32 do ↓ 40)</p> <p>C_{max}: ↓ 21% (↓ 15 do ↓ 26)</p> <p>C_{min}: ↓ 47% (↓ 41 do ↓ 53)</p> <p>(zmniejszenie stężeń karbamazepiny: indukcja CYP3A4; obniżenie stężeń efawirenz: indukcja CYP3A4 i CYP2B6)</p> <p>Wartości AUC, C_{max} i C_{min} epoksydu, aktywnego metabolitu karbamazepiny pozostawały niezmiennione. Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania większych dawek efawirenz lub karbamazepiny.</p>	<p>Nie ma zaleceń dotyczących dawki. Należy rozważyć alternatywną metodę leczenia przeciwdrgawkowego. Należy okresowo kontrolować stężenia karbamazepiny w osoczu.</p>
<p>Fenytoina, fenobarbital i inne leki przeciwdrgawkowe, będące substratami izoenzymów CYP450</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Możliwe jest zmniejszenie lub zwiększenie w osoczu stężeń fenytoiny, fenobarbitalu i innych leków przeciwdrgawkowych, będących substratami izoenzymów CYP450 podczas jednoczesnego podania z efawirenzem.</p>	<p>W przypadku jednoczesnego stosowania efawirenz z lekami przeciwdrgawkowymi będącymi substratami izoenzymów CYP450, należy przeprowadzać okresową kontrolę stężeń leków przeciwdrgawkowych.</p>
<p>Kwas walproinowy/Efawirenz</p>	<p>Brak istotnego klinicznie</p>	<p>Nie jest konieczne</p>

(250 mg dwa razy na dobę/600 mg raz na dobę)	wpływu na farmakokinetykę efawirenu. Ograniczone dane wskazują, że brak jest istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę kwasu walproinowego.	dostosowywanie dawki efawirenu. Należy monitorować pacjentów w celu kontroli napadów drgawkowych.
Wigabatryna/Efawirenz Gabapentyna/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie należy oczekiwać istotnych klinicznie interakcji, gdyż wigabatryna i gabapentyna są eliminowane z moczem wyłącznie w postaci niezmienionej. Jest mało prawdopodobne, aby konkurowały o te same enzymy metaboliczne i szlaki eliminacji, co efawirenz.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)		
Sertralina/Efawirenz (50 mg raz na dobę /600 mg raz na dobę)	Sertralina: AUC: ↓ 39% (↓ 27 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 do ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 do ↓ 58) Efawirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 do ↑ 16) C _{min} : ↔ (indukcja CYP3A4)	Zwiększenie dawki sertraliny powinno być ustalone w oparciu o efekty kliniczne. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenu.
Paroksetyna/Efawirenz (20 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Brak istotnych klinicznie Interakcji farmakokinetycznych.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.
Fluoksetyna/Efawirenz	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Fluoksetyna ma podobny szlak metaboliczny jak paroksetyna, tzn. wykazuje silny efekt hamujący CYP2D6, można więc oczekiwać, że interakcje z fluoksetyną nie wystąpią.	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych leków.
INHIBITORY WYCHWYTU ZWROTNEGO NORADRENALINY I DOPAMINY		
Bupropion / Efawirenz [150 mg w jednorazowej dawce (o przedłużonym uwalnianiu) / 600	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 to ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 to ↓ 47)	Przy zwiększaniu dawki bupropionu należy kierować się odpowiedzią kliniczną, ale nie należy przekraczać

mg raz na dobę]	<p>Hydroksybupropion:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C_{max}: ↑ 50% (↑ 20 to ↑ 80) (indukcja CYP2B6)</p>	maksymalnej zalecanej dawki bupropionu . Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenu.
LEKI PRZECIWHISTAMINOWE		
<p>Cetyryzyna/Efawirenz</p> <p>(10 mg pojedyncza dawka/600 mg raz na dobę)</p>	<p>Cetyryzyna:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C_{max}: ↓ 24% (↓ 18 do ↓ 30)</p> <p>Te zmiany nie są uważane za istotne klinicznie.</p> <p>Efawirenz:</p> <p>Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.</p>	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregośkolwiek z tych leków.
LEKI SERCOWO-NACZYNIOWE		
Antagoniści kanału wapniowego		
<p>Diltiazem/Efawirenz</p> <p>(240 mg raz na dobę /600 mg raz na dobę)</p>	<p>Diltiazem:</p> <p>AUC: ↓ 69% (↓ 55 do ↓ 79)</p> <p>C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 do ↓ 68)</p> <p>C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 do ↓ 75)</p> <p>Dezacetylodiltiazem:</p> <p>AUC: ↓ 75% (↓ 59 do ↓ 84)</p> <p>C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 do ↓ 69)</p> <p>C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 do ↓ 75)</p> <p>N-monodemetylodiltiazem:</p> <p>AUC: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52)</p> <p>C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 do ↓ 44)</p> <p>C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52)</p> <p>Efawirenz:</p> <p>AUC: ↑ 11% (↑ 5 do ↑ 18)</p> <p>C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 do ↑ 26)</p> <p>C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 26)</p>	Należy dostosować dawkę diltiazemu w zależności od odpowiedzi klinicznej (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla diltiazemu). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenu.

	(CYP3A4 indukcja) Podwyższenie parametrów farmakokinetycznych efawirenu nie zostało uznane za istotne klinicznie.	
Werapamil, felodypina, nifedypina i nikardypina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W przypadku jednoczesnego stosowania efawirenu z antagonistą kanału wapniowego, będącego substratem enzymu CYP3A4, możliwe jest zmniejszenie stężenia antagonisty kanału wapniowego w osoczu.	Należy dostosować dawkę w zależności od odpowiedzi klinicznej (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla blokera kanału wapniowego).
LEKI OBNIŻAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW		
Inhibitory reduktazy HMG-CoA		
Atorwastatyna/Efawirenz (10 mg raz na dobę /600 mg raz na dobę)	Atorwastatyna: AUC: ↓ 43% (↓ 34 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 do ↓ 26) 2-hydroksy atorwastatyna: AUC: ↓ 35% (↓ 13 do ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 do ↓ 23) 4-hydroksy atorwastatyna: AUC: ↓ 4% (↓ 0 do ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 do ↓ 51) Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA: AUC: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 do ↓ 26)	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być wymagana zmiana dawki atorwastatyny (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla atorwastatyny). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenu.
Prawastatyna/Efawirenz (40 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Prawastatyna: AUC: ↓ 40% (↓ 26 do ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 do ↑ 12)	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być wymagana zmiana dawki prawastatyny (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla prawastatyny). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenu.
Symwastatyna/Efawirenz (40 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)	Symwastatyna: AUC: ↓ 69% (↓ 62 do ↓ 73)	Należy okresowo kontrolować stężenie cholesterolu. Może być wymagana zmiana dawki symwastatyny (należy

	<p>C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 do ↓ 79)</p> <p>Symwastatyna w postaci kwasu:</p> <p>AUC: ↓ 58% (↓ 39 do ↓ 68)</p> <p>C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 do ↓ 58)</p> <p>Wszystkie aktywne inhibitory reduktazy HMG-CoA:</p> <p>AUC: ↓ 60% (↓ 52 do ↓ 68)</p> <p>C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 do ↓ 78)</p> <p>(CYP3A4 indukcja)</p> <p>Jednoczesne stosowanie efawirenu z atorwastatyną, prawastatyną lub symwastatyną nie wpływało na wartości AUC lub C_{max} efawirenu.</p>	<p>zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla symwastatyny). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki efawirenu.</p>
Rosuwastatyna/Efawirenz	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Rosuwastatyna jest w dużej mierze wydalana w postaci niezmienionej z kałem, dlatego nie są spodziewane interakcje z efawirem.</p>	<p>Nie jest konieczne dostosowywanie dawki któregokolwiek z tych produktów leczniczych.</p>
HORMONALNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
<p>Doustne:</p> <p>Etynyloestradiol+Norgestymat/ Efawirenz</p> <p>(0,035 mg+0,25 mg raz na dobę/600 mg raz na dobę)</p>	<p>Etynyloestradiol:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C_{max}: ↔</p> <p>C_{min}: ↓ 8 % (↑ 14 tdo ↓ 25)</p> <p>Norelgestromin (czynny metabolit):</p> <p>AUC: ↓ 64 % (↓ 62 do ↓ 67)</p> <p>C_{max}: ↓ 46 % (↓ 39 do ↓ 52)</p> <p>C_{min}: ↓ 82 % (↓ 79 do ↓ 85)</p> <p>Lewonogestrel (czynny metabolit);</p> <p>AUC: ↓ 83 % (↓ 79 do ↓ 87)</p> <p>C_{max}: ↓ 80 % (↓ 77 do ↓ 83)</p>	<p>Oprócz hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy stosować inne skuteczne mechaniczne metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).</p>

	<p>C_{min}: ↓ 86 % (↓ 80 do ↓ 90)</p> <p>(indukcja metabolizmu)</p> <p>Efawirenz: brak istotnych klinicznie interakcji.</p> <p>Znaczenie kliniczne tych działań nie jest znane.</p>	
<p>Wstrzyknięcie: Depomedroksyprogesteronu octan (ang. DMPA)/Efawirenz</p> <p>(150 mg i.m. dawka pojedyncza DMPA)</p>	<p>W 3-miesięcznym badaniu interakcji leku nie stwierdzono istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych MPA między pacjentami otrzymującymi zawierającą efawirenz terapię przeciwretrowirusową i pacjentami nieotrzymującymi terapii przeciwretrowirusowej. Podobne wyniki uzyskali inni badacze, chociaż w drugim badaniu stężenie MPA w osoczu było bardziej zmienne. W obydwu badaniach stężenie progesteronu w osoczu u osób otrzymujących efawirenz i DMPA pozostawało niskie, co odpowiadało zahamowaniu owulacji.</p>	<p>Z powodu ograniczonej ilości dostępnych informacji, oprócz hormonalnych środków antykoncepcyjnych muszą być zastosowane dodatkowo skuteczne metody antykoncepcji mechanicznej (patrz punkt 4.6).</p>
<p>Implant: Etonogestrel/Efawirenz</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Można spodziewać się zmniejszonego stężenia etonogestrelu (indukcja CYP3A4). Po wprowadzeniu do sprzedaży sporadycznie zgłaszano przypadki braku działania antykoncepcyjnego etonogestrelu u pacjentów przyjmujących efawirenz.</p>	<p>Oprócz hormonalnych środków antykoncepcyjnych muszą być zastosowane dodatkowo skuteczne metody antykoncepcji mechanicznej (patrz punkt 4.6).</p>
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
<p>Leki immunosupresyjne metabolizowane przez CYP3A4 (np. cyklosporyna, takrolimus, sirolimus)/Efawirenz</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Można spodziewać się zmniejszonego stężenia leków immunosupresyjnych (indukcja CYP3A4). Nie oczekuje się wpływu tych leków immunosupresyjnych na stężenie efawirenz.</p>	<p>Może być wymagane dostosowanie dawki leku immunosupresyjnego. Przy rozpoczynaniu lub kończeniu leczenia efawirenzem zalecane jest ścisłe monitorowanie stężeń leku immunosupresyjnego przez co najmniej 2 tygodnie (do uzyskania stabilnych stężeń).</p>
OPIOIDY		
<p>Metadon/Efawirenz</p>	<p>Metadon:</p>	<p>Pacjenci powinni być obserwowani, czy nie wystąpią</p>

(na stałym poziomie, 35-100 mg raz na dobę /600 mg raz na dobę)	<p>AUC: ↓ 52% (↓ 33 do ↓ 66)</p> <p>Cmax: ↓ 45% (↓ 25 do ↓ 59)</p> <p>(indukcja CYP3A4)</p> <p>W badaniu obejmującym pacjentów przyjmujących dożylnie narkotyki, zakażonych wirusem HIV, jednoczesne podawanie efawirenu z metadonem powodowało zmniejszenie stężenia metadonu w osoczu oraz objawy odstawienia opioidów. W celu złagodzenia objawów odstawiennych zwiększono dawkę metadonu średnio o 22%.</p>	u nich objawy odstawiennie, a dawka metadonu powinna zostać zwiększona tak, aby złagodzić te symptomy.
Buprenorfina/Nalokson/Efawirenz	<p>Buprenorfina:</p> <p>AUC: ↓ 50%</p> <p>Norbuprenorfina:</p> <p>AUC: ↓ 71%</p> <p>Efawirenz:</p> <p>Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.</p>	Pomimo zmniejszenia stężenia buprenorfiny, pacjenci nie wykazywali objawów odstawienia. Przy jednoczesnym podawaniu dostosowanie dawki buprenorfiny lub efawirenu może nie być konieczne.

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

b - 95% przedziały ufności.

Inne interakcje: efawirenz nie wiąże się z receptorami kannabinolowymi. Fałszywie dodatnie wyniki testu na zawartość kannabinolu w moczu odnotowano w niektórych testach przesiewowych u niezakażonych i zakażonych HIV pacjentów przyjmujących efawirenz. W takich przypadkach zalecane są badania potwierdzające z zastosowaniem bardziej specyficznych metod, takich jak chromatografia gazowa/spektrometria masowa.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

Ciąża

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

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

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

Karmienie piersią

Wykazano, że efawirenz jest wydzielany z mlekiem kobiecym. Brak jest wystarczających informacji na temat wpływu efawirenzu na noworodka / niemowlęta. Nie można wykluczyć, że istnieje ryzyko dla niemowląt. Podczas leczenia produktem efawirenzem należy przerwać karmienie piersią. Zalecane jest, aby kobiety zakażone wirusem HIV pod żadnym pozorem nie karmiły piersią, aby uniknąć przeniesienia zakażenia na dziecko.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

głowy (5,7 %) i zmęczenie (5,5 %). Działaniami niepożądanymi o największym znaczeniu, związanymi ze stosowaniem efawirenu są wysypka oraz objawy ze strony układu nerwowego. Objawy ze strony układu nerwowego zwykle występują wkrótce po rozpoczęciu leczenia i ustępują na ogół po pierwszych 2 - 4 tygodniach. U pacjentów leczonych efawirenzem zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy; działań niepożądanych w postaci zaburzeń psychicznych, w tym ciężkiej depresji, zgonu samobójczego oraz zachowań podobnych do psychozy; a także napadów drgawkowych. Podawanie efawirenu z pokarmem może zwiększać jego stężenie i może prowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

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

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, które (według oceny badaczy) mogły mieć związek ze stosowaniem leku, zgłaszane w próbach klinicznych dotyczących stosowania efawirenu w zalecanej dawce, w leczeniu skojarzonym (n = 1108). Kursywą zaznaczono także działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu do obrotu w związku ze stosowaniem schematów leczenia przeciwretrowirusowego uwzględniających efawirenz. Częstość występowania określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia układu immunologicznego	
niezbyt często	nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	hipertróglicydemia ¹
Niezbyt często	hipercholesterolemia ¹
Zaburzenia psychiczne	
często	nieprawidłowe sny, lęk, depresja, bezsenność ¹
niezbyt często	chwiejność emocjonalna, agresja, splątanie, euforia, omamy, mania, paranoja, psychoza ² , próba samobójcza, myśli samobójcze ¹
rzadko	urojenia ³ , nerwica ³ , dokonane samobójstwo ^{1,3}
Zaburzenia układu nerwowego	
często	mózdkowe zaburzenia koordynacji i równowagi ² , zaburzenia uwagi (3,6%), zawroty głowy (8,5%), ból głowy (5,7%), senność (2,0%) ¹
niezbyt często	pobudzenie, niepamięć, ataksja, zaburzenia koordynacji ruchów, drgawki, zaburzenia myślenia ¹ , drżenie ²
Zaburzenia oka	
niezbyt często	niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
niezbyt często	szum w uszach ² , zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia naczyniowe	
niezbyt często	uderzenia gorąca z zaczerwienieniem ²
Zaburzenia żołądka i jelit	
często	ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty
niezbyt często	zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
często	wzrost aktywności AspAT ¹ , AlAT ¹ , GGTP ¹
niezbyt często	ostre zapalenie wątroby
rzadko	niewydolność wątroby ^{1,3}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
bardzo często	wysypka (11,6%) ¹
często	świąd
niezbyt często	rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona ¹
rzadko	fotoalergiczne zapalenie skóry ²
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
niezbyt często	ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
często	zmęczenie

1. Więcej szczegółów podano poniżej. Opis wybranych działań niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Informacje zebrane po wprowadzeniu do obrotu

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

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

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

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

z częstotnością obserwowaną u pacjentów leczonych efawirenzem w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

Zespół reaktywacji immunologicznej: u pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwwirusowej (CART ang. combination antiretroviral therapy) może dojść do reakcji zapalnych spowodowanych zakażeniem przez niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Obserwowano również choroby autoimmunologiczne (takie jak choroba Gravesa-Basedowa), jednak zgłaszany czas do wystąpienia

jest bardziej zróżnicowany i te zdarzenia mogą również występować wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.(patrz punkt 4.4).

Lipodystrofia i zaburzenia metaboliczne: podczas skojarzonego leczenia lekami przeciwretrowirusowymi, u pacjentów z zakażeniem HIV obserwowano zmiany rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofię). Stwierdzano utratę tkanki tłuszczowej podskórnej obwodowej i twarzy, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej wewnątrz jamy brzusznej oraz w powłokach brzusznych, przerost piersi i gromadzenie tłuszczu w okolicy karku („bawoli kark”).

Podczas skojarzonego leczenia lekami przeciwretrowirusowymi obserwowano takie zaburzenia metaboliczne, jak hipertriglicydemię, hipercholesterolemię, oporność na insulinę, hiperglikemię i nadmierne stężenie mleczanów we krwi (patrz punkt 4.4).

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

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych:

Enzymy wątrobowe: zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT) do wartości ponad pięciokrotnie przewyższających górną granicę normy (GGN) stwierdzono u 3% spośród 1 008 pacjentów, leczonych efawirenzem w dawce 600 mg (5-8% po długotrwałym leczeniu w badaniu 006). Podobne zwiększenie aktywności obserwowano wśród pacjentów z grupy kontrolnej (5% po długotrwałym leczeniu). Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT) do wartości ponad pięciokrotnie przewyższających GGN stwierdzono u 4% wszystkich pacjentów przyjmujących efawirenz w dawce 600 mg oraz u 1,5-2% pacjentów w grupach kontrolnych (7% pacjentów leczonych efawirenzem i 3% pacjentów z grupy kontrolnej po długotrwałym leczeniu). Zwiększenie aktywności wyłącznie GGT u pacjentów przyjmujących efawirenz może odzwierciedlać indukcję enzymatyczną. W długotrwałym badaniu (006), 1% pacjentów w każdym z ramion leczenia przerywało leczenie z powodu zaburzeń czynności wątroby lub dróg żółciowych.

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

Lipidy: u niektórych niezakażonych ochotników przyjmujących efawirenz stwierdzono zwiększenie stężenia całkowitego cholesterolu o 10 - 20%. W badaniach klinicznych dotyczących różnych schematów leczenia z zastosowaniem efawirenzu, u pacjentów nieleczonych dotychczas z powodu zakażenia wirusem HIV, nastąpiło zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL i triglicerydów (odpowiednio, 21 - 31%, 23 - 34% i 23 - 49%), podczas leczenia trwającego ponad 48 tygodni. Nie uległ zmianie odsetek pacjentów, u których stosunek cholesterolu całkowitego/ cholesterolu HDL wynosił powyżej 5. Wpływ na wielkość zmian stężenia lipidów mogły mieć takie czynniki, jak długość leczenia oraz inne składniki leczenia przeciwretrowirusowego.

Dzieci i młodzież

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

Inne szczególne grupy pacjentów

Enzymy wątrobowe u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem zapalenia wątroby B lub C: w długoterminowym badaniu (006), 137 pacjentów leczonych efawirenzem (mediana trwania leczenia, 68 tygodni) i 84 pacjentów leczonych kontrolnym schematem (mediana trwania 56 tygodni), było seropozytywnych podczas badania skriningowego w kierunku zapalenia wątroby typu B (dodatni antygen powierzchniowy) i / lub typu C (dodatni wynik badania przeciwciał typu C). Wśród jednocześnie zakażonych pacjentów w badaniu (006), zwiększenie aktywności AspAT do wartości ponad pięciokrotnie przewyższających GGN wystąpiło u 13% pacjentów leczonych efawirenzem i u 7% w grupie kontrolnej, a zwiększenie aktywności AlAT do wartości ponad pięciokrotnie przewyższających GGN wystąpiło odpowiednio u 20% i 7%. Wśród pacjentów zakażonych, 3% pacjentów leczonych efawirenzem i 2% w grupie kontrolnej przerwało leczenie z powodu zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnoustrojowego, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy.

Kod ATC: J05AG03

Mechanizm działania

Efawirenz jest lekiem z grupy NNRTI wirusa HIV-1. Efawirenz jest niekompetycyjnym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (RT - reverse transcriptase) wirusa HIV-1 i nie powoduje znaczącego hamowania odwrotnej transkryptazy wirusa HIV-2 ani komórkowych

polimeraz DNA (α , β , γ lub δ).

Działanie przeciwwirusowe

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

Oporność na lek

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

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

Oporność krzyżowa

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

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

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

Skuteczność kliniczna

Efawirenz nie był badany w badaniach kontrolowanych u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem

HIV, tj. z liczbą CD4 < 50 komórek/mm³ ani u pacjentów leczonych wcześniej lekami z grupy PI lub NNRTI. Doświadczenie kliniczne w badaniach kontrolowanych terapii złożonych z zastosowaniem didanozyny lub zalcytabiny, jest ograniczone.

W dwóch kontrolowanych badaniach klinicznych (006 i ACTG364), trwających około roku, stosowano efawirenz w skojarzeniu z lekami z klasy NRTIs i (lub) z PIs. Wykazano zmniejszenie liczby wirusów we krwi (viral load) poniżej granicy oceny ilościowej oraz zwiększenie liczby limfocytów CD4 u pacjentów zakażonych HIV, którzy dotychczas nie otrzymywali leków przeciwretrowirusowych oraz u tych pacjentów, którzy przyjmowali poprzednio nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. Badanie 020 wykazało podobną aktywność u pacjentów leczonych uprzednio nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy przez ponad 24 tygodnie. W badaniach tych podawano efawirenz w dawce 600 mg raz na dobę; jeśli indynawir stosowano w skojarzeniu z efawirenzem, jego dawka wynosiła 1 000 mg co 8 godzin, jeśli był stosowany bez efawirenz, podawano go w dawce 800 mg co 8 godzin. Dawka nelfinawiru wynosiła 750 mg trzy razy na dobę. W każdym z tych badań stosowano standardowe dawki nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy co 12 godzin.

Badanie kliniczne 006, z randomizacją, na zasadzie próby otwartej, porównujące leczenie skojarzone efawirenz + zydowudyna + lamiwudyna u 1 226 pacjentów, którzy wymagali leczenia kombinacją efawirenz-, lamiwudyna- lub inhibitorami proteazy oraz pacjenci, którzy podczas wejścia do badania nie byli leczeni kombinacją efawirenz-, lamiwudyna-, NNRTI- lub inhibitorami proteazy. Średnia początkowa liczba komórek CD4 wynosiła 341 komórek/mm³, a średni poziom początkowej wartości HIV-RNA wynosił 60 250 kopii/ml. Dane dotyczące skuteczności badania 006 u wybranej grupy 614 pacjentów, którzy zostali włączeni do badania przynajmniej na okres 48 tygodni zawarte zostały w Tabeli 2. W analizie częstości występowania pozytywnej odpowiedzi na terapię, założono, że stężenie HIV-RNA u pacjentów, którzy, niezależnie od powodu, zakończyli badanie wcześniej lub, u których nie wykonano wszystkich oznaczeń HIV-RNA, wynosiło w pominiętym badaniu powyżej 50 lub liczba kopii wirusa przekroczyła 400 kopii/ml (pacjenci, którzy nie ukończyli badania byli traktowani jako pacjenci, których leczenie było nieskuteczne).

Tabela 2 Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu 006

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

a NC = F, nie ukończone = niepowodzenie

b C.I., przedział ufności.

c S.E.M., odchylenie standardowe od średniej wartości

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

Wyniki badania oceniającego działanie długotrwałe po 168 tygodniach (160 pacjentów ukończyło badanie na leczeniu EFV + IDV, 196 pacjentów na leczeniu skojarzonym EFV + ZDV + 3TC i 127

pacjentów kombinacją IDV + ZDV + 3TC) sugerują, że skuteczność leczenia utrzymuje się w czasie, na co wskazuje odsetek pacjentów z HIV RNA < 400 kopii/ml, HIV RNA < 50 kopii/ml oraz na co wskazuje zmiana liczby limfocytów CD4 w stosunku do liczby wyjściowej.

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

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

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

a NC = F, nie ukończone = niepowodzenie.

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

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

d S.E.M., odchylenie standardowe od średniej wartości.

- nie wykonano.

Dzieci i młodzież

Badanie AI266922 było otwartym badaniem, w którym oceniano farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję oraz działanie przeciwwirusowe efawirenu w skojarzeniu z didanozyną i emtrycytabiną u dzieci i młodzieży, u których dotychczas nie były stosowane leki antyretrowirusowe oraz u dzieci i młodzieży, u których leki antyretrowirusowe były już stosowane. Trzydziestu siedmiu pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 6 lat (mediana wieku wynosiła 0,7 lat) było leczonych efawirenzem. Na początku badania, mediana stężenia RNA HIV-1 wynosiła 5,88 log₁₀ kopii/ml, średnia liczba komórek CD4⁺ wynosiła 1144/mm³, a średni odsetek CD4⁺ wyniósł 25%. Średni czas terapii wyniósł 132 tygodnie; 27% pacjentów przerwało przed tygodniem 48. W analizie ITT, ogólny odsetek pacjentów z HIV RNA <400 kopii/ml i <50 kopii/ml w 48. tygodniu wyniósł odpowiednio 57% (21/37) i 46% (17/37). Średni wzrost liczby CD4⁺ po 48 tygodniach od wartości wyjściowych wyniósł 215 komórek/mm³, a średni wzrost odsetka CD4⁺ wyniósł 6%.

W otwartym badaniu PACTG 1021 oceniano farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję oraz działanie przeciwwirusowe efawirenu w skojarzeniu z didanozyną i emtrycytabiną u dzieci i młodzieży, u których wcześniej nie stosowano leków przeciwretrowirusowych. Efawirenz stosowano u czterdziestu trzech pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 21 lat (mediana wieku wynosiła 9,6 lat). Na początku badania średnie stężenie RNA HIV-1 wynosiło 4,8 log₁₀ kopii/ml, średnia liczba komórek CD4⁺ wynosiła 367 komórek/mm³, a średni odsetek CD4⁺ wynosił 18%. Średni czas terapii wynosił 181 tygodni; 16% pacjentów przerwało leczenie przed 48. tygodniem. W analizie ITT ogólny odsetek pacjentów z HIV RNA <400 kopii/ml i <50 kopii/ml w 48. tygodniu wynosił odpowiednio 77% (33/43) i 70% (30/43). Średni wzrost liczby CD4⁺ po 48 tygodniach leczenia wyniósł 238 komórek/mm³, a średni wzrost odsetka CD4⁺ wyniósł 13%.

W otwartym badaniu PACTG 382 oceniano farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję oraz działanie przeciwwirusowe efawirenu w skojarzeniu z nelfinawirem i nukleotydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI) u dzieci i młodzieży, u których dotychczas nie były stosowane leki antyretrowirusowe, a u których NRTI były stosowane. Efawirenz stosowano u 102 pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 16 lat (mediana wieku wynosiła 5,7 lat). Osiemdziesiąt siedem procent pacjentów otrzymywało uprzednio leki antyretrowirusowe. Na początku badania średnie stężenie RNA HIV-1 wynosiło 4,57 log₁₀ kopii/ml, średnia liczba komórek CD4⁺ wynosiła 755 komórek/mm³, a średni odsetek CD4⁺ wynosił 30%. Średni czas terapii wynosił 118 tygodni; 25% pacjentów przerwało leczenie przed 48. tygodniem. W analizie ITT ogólny odsetek pacjentów z HIV RNA <400 kopii/ml i <50 kopii/ml w 48. tygodniu wynosił odpowiednio 57% (58/102) i 43% (44/102). Średni wzrost liczby CD4⁺ po 48 tygodniach leczenia wyniósł 128 komórek/mm³, a średni wzrost odsetka CD4⁺ wyniósł 5%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie efawirenu w osoczu u niezakażonych ochotników wynosiło 1,6 - 9,1 μM i występowało po 5 godzinach po podaniu doustnym pojedynczej dawki leku od 100 mg do 1 600 mg. Zależne od dawki zwiększenie C_{max} i AUC stwierdzono po dawkach do 1 600 mg; zwiększenie tych parametrów nie było proporcjonalne, co wskazuje na to, że po większych dawkach występuje zmniejszone wchłanianie. Czas konieczny do osiągnięcia maksymalnego stężenia (3-5 godzin) nie zmieniał się po podawaniu wielu dawek, a stężenie stacjonarne w osoczu występowało po 6-7 dobach. U pacjentów zakażonych HIV, po osiągnięciu stanu stacjonarnego, średnie wartości C_{max}, C_{min} i AUC wykazywały liniową zależność po dawkach dobowych 200 mg, 400 mg i 600 mg. U 35 pacjentów przyjmujących efawirenz w dawce 600 mg raz na dobę, średnie wartości w stanie stacjonarnym wynosiły: C_{max} - 12,9 ± 3,7 μM (29%) [średnia ± S.D. (% C.V.)], C_{min} - 5,6 ± 3,2 μM (57%) oraz AUC - 184 ± 73 μM × h (40%).

Wpływ pokarmu

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

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

Wykazano, że efawirenz pobudza enzymy CYP3A4 i CYP2B6, powodując indukcję ich własnego metabolizmu, co może mieć znaczenie kliniczne u niektórych pacjentów. U niezakażonych ochotników po wielokrotnym podaniu dawek 200-400 mg na dobę przez 10 dni stwierdzono mniejszy niż się spodziewano stopień kumulacji leku (mniejszy o 22-42%) oraz krótszy końcowy okres półtrwania, porównywalny do uzyskanego po podaniu pojedynczej dawki (patrz poniżej). Wykazano, że efawirenz indukuje również UGT1A1. Ekspozycja na raltegravir (substrat UGT1A1) jest zmniejszona w obecności efawirenu (patrz punkt 4.5, tabela 1). Mimo że w dane z badań *in vitro* sugerują, że efawirenz hamuje CYP2C9 i CYP2C19, nie było sprzecznych doniesień zarówno o zwiększeniu jak i zmniejszeniu ekspozycji na substraty tych enzymów, podczas jednoczesnego stosowania z efawirenzem *in vivo*. Efekt netto jednoczesnego stosowania nie jest jasny.

Eliminacja

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

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu z zastosowaniem pojedynczej dawki, okres półtrwania uległ podwojeniu u pacjenta z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C Childa-Pugha), co wskazuje na możliwość znacznie większego stopnia akumulacji. Badanie z zastosowaniem dawki wielokrotnej nie wykazały znaczącego wpływu na farmakokinetykę efawirenu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A Childa-Pugha) w porównaniu z grupą kontrolną. Nie było wystarczających danych, aby określić, czy umiarkowana lub ciężka niewydolność wątroby (klasa B lub C Childa-Pugha) wpływa na farmakokinetykę efawirenu.

Wpływ płci, rasy, wieku

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

Dzieci i młodzież:

Parametry farmakokinetyczne dla efawirenu w stanie równowagi u dzieci określono metodą modelowania farmakokinetycznego i są podsumowane w tabeli 4 względem zakresów masy ciała, którym odpowiadają zalecane dawki.

Tabela 4: Przewidywane parametry farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym dla efawirenu (kapsułki / kapsułki rozdrobnione) u dzieci i młodzieży zakażonych HIV

Masa ciała	Dawka	Średnie AUC ₍₀₋₂₄₎ μM·h	Średnie C _{max} μg/mL	Średnie C _{min} μg/mL
3,5-5 kg	100 mg	220.52	5.81	2.43
5-7,5 kg	150 mg	262.62	7.07	2.71
7,5-10 kg	200 mg	284.28	7.75	2.87
10-15 kg	200 mg	238.14	6.54	2.32
15-20 kg	250 mg	233.98	6.47	2.3
20-25 kg	300 mg	257.56	7.04	2.55
25-32.5 kg	350 mg	262.37	7.12	2.68
32.5-40 kg	400 mg	259.79	6.96	2.69
>40 kg	600 mg	254.78	6.57	2.82

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza
Laktoza jednowodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka
Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Okres ważności po otwarciu butelki z HDPE wynosi 100 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w opakowaniach zawierających 30,60, 90 i 100 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Blister perforowany podzielony na dawki pojedyncze PVC/PVDC/Aluminium w opakowaniach zawierających 30x1 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Butelki z HDPE (wysokiej gęstości polipropylenu) z zakrętką z PP (polipropylenu) zawierające 30 i 500 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
69 800 Saint Priest
Francja

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

20749

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

14/11/2012

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

01/2017