

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

STOCRIN^{®*} 200 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje efavirenzum 200 mg.

Pomocná látka: jedna tvrdá tobolka obsahuje 114 mg monohydrát laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tmavě žlutá, s vytištěným označením "3809".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek STOCRIN je indikován ke kombinované antivirové léčbě dospělých, mladistvých a dětí ve věku 3 let a starších, infikovaných virem HIV-1.

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

Přehled klinických a farmakodynamických informací: viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii musí zahájit lékař se zkušenostmi s léčbou infekce HIV.

Současná antiretrovirová terapie: STOCRIN je nutno podávat v kombinaci s jinými antiretrovirovými přípravky (viz bod 4.5).

Doporučuje se užívat STOCRIN nalačno. Zvýšené koncentrace efavirenzu pozorované následně po podání STOCRINU spolu s jídlem mohou vést ke zvýšení četnosti nežádoucích účinků (viz body 4.4 a 5.2).

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

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

Mladiství a děti (3 až 17 let): doporučená dávka přípravku STOCRIN v kombinaci s PI a/nebo NRTI u pacientů ve věku 3-17 let je uvedena v Tabulce 1. Tvrdé tobolky STOCRIN lze podávat pouze dětem, které dokáží tvrdé tobolky spolehlivě spolknout. STOCRIN se nedoporučuje podávat dětem mladším 3 let nebo s tělesnou hmotností do 13 kg vzhledem k nedostatku údajů týkajících se bezpečnosti a účinnosti u této věkové skupiny (viz body 5.1 a 5.2).

Tabulka 1
Dětské dávky podávané jednou denně

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka přípravku STOCRIN (mg)
13 až < 15	200
15 až < 20	250
20 až < 25	300
25 až < 32,5	350
32,5 až < 40	400
≥ 40	600

Renální insuficience: farmakokinetika efavirenzu nebyla u pacientů s renální insuficiencí studována; v nezměněné podobě se však močí vylučuje méně než 1 % dávky efavirenzu, takže by důsledky poruchy renální funkce na vylučování efavirenzu měly být minimální (viz bod 4.4).

Onemocnění jater: pacienti s mírným nebo středně závažným onemocněním jater mohou být léčeni jejich normální doporučenou dávkou. Nemocné je nutno pozorně sledovat, zda nedochází k nežádoucím příhodám závislým na podané dávce (zvláště neurologickým symptomům) (viz body 4.3 a 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

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

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

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

STOCRIN se nesmí podávat současně s vorikonazolem, protože efavirenz významně snižuje plazmatické koncentrace vorikonazolu, zatímco také vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace efavirenzu (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

Nemocné je nutno poučit o tom, že jejich současná antiretrovirová terapie, včetně efavirenzu, nezaručuje vyloučení rizika přenosu HIV na jiné osoby pohlavním stykem nebo kontaminací krve. Je nutno dále dodržovat potřebná opatření.

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

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

Vyrážka byla popsána u 26 z 57 dětí (46 %), léčených efavirenzem po dobu 48 týdnů, a byla závažná u tří pacientů. Před zahájením terapie efavirenzem u dětí lze zvážit možnost profylaxe vhodnými antihistaminiky.

U nemocných, u nichž se pro výskyt vyrážky přerušila léčba dalšími NNRTI, může být během léčby efavirenzem riziko rozvoje vyrážky zvýšené.

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

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

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

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

Syndrom imunitní reaktivace: při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy, CART*) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis carinii*. Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba.

Lipodystrofie a poruchy metabolismu: kombinovaná antiretrovirová léčba je u pacientů s HIV spojována s redistribucí tělesného tuku (lipodystrofií). Dlouhodobé důsledky těchto pochodů nejsou v současnosti známy. Jejich mechanismus není dokonale znám. Byla vyslovena hypotéza o souvislosti mezi viscerální lipomatózou a PI a lipoatrofií a NRTI. Vyšší riziko lipodystrofie je spojováno s individuálními faktory, jako je vyšší věk, a s faktory souvisejícími s podáváním léků, jako je delší trvání antiretrovirové léčby a přidružené metabolické poruchy.

Klinické vyšetření musí zahrnovat sledování tělesných známek redistribuce tuku. Je třeba zvážit možnost stanovení lipidů v séru nalačno a glykémie. Poruchy lipidů je třeba léčit odpovídajícími klinickými postupy (viz bod 4.8).

Zvláštní skupiny pacientů:

Jaterní onemocnění: vzhledem k extenzivnímu metabolismu efavirenzu zprostředkovanému cytochromem P450 a k omezeným klinickým zkušenostem u pacientů s chronickým onemocněním jater si podávání efavirenzu nemocným s mírným až středně závažným onemocněním jater vyžaduje opatrnost. Pacienty je třeba pozorně sledovat kvůli rozvoji nežádoucích účinků závislých na dávce, zvláště neurologických symptomů. Za účelem hodnocení stavu onemocnění jater je nutno pravidelně provádět laboratorní testy (viz bod 4.2).

U pacientů s existujícími významnými poruchami funkce jater nebyla bezpečnost a účinnost efavirenzu stanovena. Efavirenz je kontraindikován u pacientů s těžkým jaterním onemocněním (viz bod 4.3). U pacientů s chronickou hepatitidou typu B nebo C léčených kombinovanou antiretrovirovou terapií existuje zvýšené riziko závažných a potenciálně fatálních hepatálních nežádoucích příhod. Pacienti s již přítomnou dysfunkcí jater včetně chronické aktivní hepatitidy mají během kombinované antiretrovirové terapie zvýšený výskyt poruch jaterní funkce, a měli by být sledováni způsobem odpovídajícím běžné praxi. Pokud se objeví důkazy o zhoršení jaterního onemocnění nebo o trvalém zvýšení sérových transamináz na více než pětinašobek horní hranice normálního rozmezí, je nutno posoudit přínos pokračování léčby efavirenzem oproti potenciálním rizikům významné hepatální toxicity. U těchto nemocných je nutno zvážit přerušení nebo ukončení léčby (viz bod 4.8).

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

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

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

Děti: efavirenz nebyl zkoušen u dětí ve věku do 3 let nebo s tělesnou hmotností pod 13 kg. Z tohoto důvodu se nesmí efavirenz podávat dětem mladším 3 let.

Laktóza: tento léčivý přípravek obsahuje 342 mg laktózy v jedné 600mg denní dávce. Je nepravděpodobné, že by toto množství indukovalo symptomy intolerance laktózy.

Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance galaktózy, deficiencí Lapp-laktázy nebo malabsorpcí glukózo-galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat. Jedinci s těmito poruchami mohou užívat perorální roztok efavirenzu, který laktózu neobsahuje.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Efavirenz je induktorem CYP3A4 a inhibítorem některých izoenzymů CYP, včetně CYP3A4 (viz bod 5.2). Při současném podání dalších látek, jež jsou substráty CYP3A4, spolu s efavirenzem může dojít ke snížení jejich plazmatických koncentrací. Ke změnám v expozici efavirenzu může dojít i v případech, pokud se podá spolu s léčivými přípravky nebo potravinami (například s grapefruitovým džusem), ovlivňujícími aktivitu CYP3A4.

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

Současně podávané antiretrovirové přípravky:

Inhibitory proteáz (PI):

Amprenavir: i když se ukázalo, že u dospělých efavirenz snižuje hodnoty C_{max} , AUC a C_{min} amprenaviru přibližně o 40 %, je při současném podávání amprenaviru spolu s ritonavirem účinek efavirenzu kompenzován farmakokinetickým zesilovacím účinkem ritonaviru. Proto, pokud se efavirenz podává v kombinaci s amprenavirem (600 mg dvakrát denně) a ritonavirem (100 nebo 200 mg dvakrát denně), není nutno dávkování nijak upravovat. Pro současné podávání efavirenzu s ritonavirem v nízkých dávkách v kombinaci s inhibítorem proteázy viz bod o ritonaviru níže.

Dále, pokud se efavirenz podává v kombinaci s amprenavirem a nelfinavirem, není nutno upravovat dávkování žádného z uvedených léčivých přípravků. Léčba efavirenzem v kombinaci s amprenavirem a saquinavirem se nedoporučuje, protože by nejspíše došlo k významnému snížení expozice oběma PI. Pro současné podávání amprenaviru s dalším PI a efavirenzem dětem a pacientům s poruchou renální funkce nelze poskytnout žádné doporučení ohledně dávky. Těchto kombinací je nutno se vyvarovat u pacientů s poruchou funkce jater.

Atazanavir: současné podávání efavirenzu s atazanavirem v kombinaci s ritonavirem může vést ke zvýšení expozice efavirenzu, která může zhoršit profil tolerability efavirenzu. Současné podávání efavirenzu 600 mg s atazanavirem v kombinaci s ritonavirem v nízkých dávkách vedlo k podstatnému snížení expozice atazanaviru vyžadujícímu úpravu dávky atazanaviru (viz Souhrn informací o přípravku pro atazanavir).

Indinavir: když se podával indinavir (800 mg každých 8 hodin) spolu s efavirenzem (200 mg každých 24 hodin), došlo ke snížení AUC indinaviru přibližně o 31 % a C_{min} v ustáleném stavu o 40 %. Pokud se podával indinavir ve zvýšené dávce (1000 mg každých 8 hodin) spolu s efavirenzem (600 mg jednou denně) neinfikovaným dobrovolníkům, došlo ke snížení AUC indinaviru průměrně o 33-46 % a C_{min} v ustáleném stavu o 39-57 % (rozmezí značí diurnální změny) ve srovnání s podáváním samotného indinaviru ve standardní dávce (800 mg každých 8 hodin). Podobné rozdíly v hodnotách AUC a C_{min} v ustáleném stavu byly pozorovány i u pacientů infikovaných HIV, jimž byl podáván indinavir (1000 mg každých 8 hodin) s efavirenzem (600 mg jednou denně) ve srovnání se samotným indinavirem (800 mg každých 8 hodin). I když klinický význam snížených koncentrací indinaviru

nebyl stanoven, je nutno důležitost pozorovaných farmakokinetických interakcí vzít v úvahu při volbě režimu, obsahujícího jak efavirenz, tak i indinavir.

Jestliže se efavirenz podával v dávce 600 mg jednou denně spolu s indinavirem/ritonavirem v dávce 800/100 mg dvakrát denně neinfikovaným dobrovolníkům ($n = 14$), klesly hodnoty AUC indinaviru přibližně o 25 %, C_{\min} přibližně o 50 % a C_{\max} přibližně o 17 % ve srovnání se situací, kdy se indinavir/ritonavir podávaly v dávce 800/100 mg dvakrát denně bez efavirenzu. Geometrický průměr hodnoty C_{\min} indinaviru (0,33 mg/l) při podávání spolu s ritonavirem a efavirenzem byl vyšší než průměrná dříve naměřená hodnota C_{\min} (0,15 mg/l), kdy se indinavir podával samostatně v dávce 800 mg každých 8 hodin. Farmakokinetika efavirenzu podávaného v kombinaci s indinavirem/ritonavirem byla srovnatelná s farmakokinetikou efavirenzu podávaného samostatně (600 mg jednou denně).

Pokud se efavirenz v dávce 600 mg jednou denně podával spolu s indinavirem/ritonavirem v dávce 800/100 mg dvakrát denně pacientům infikovaným virem HIV-1 ($n = 6$), byla farmakokinetika indinaviru a efavirenzu obecně srovnatelná s hodnotami zjištěnými u neinfikovaných dobrovolníků.

Při podávání spolu s indinavirem nebo indinavirem/ritonavirem není nutno dávku efavirenzu nijak upravovat. Pro současné podávání efavirenzu s ritonavirem v nízkých dávkách v kombinaci s inhibitorem proteázy viz bod o ritonaviru níže.

Lopinavir/ritonavir: pokud se používají v kombinaci s efavirenzem a dvěma NRTI, vedlo podávání 533/133 mg lopinaviru/ritonaviru dvakrát denně k podobným plazmatickým koncentracím lopinaviru jako při podávání lopinaviru/ritonaviru v dávce 400/100 mg dvakrát denně bez efavirenzu (dříve získané údaje). Při současném podávání s efavirenzem je třeba zvážit možnost zvýšení dávek lopinaviru/ritonaviru o 33 % (4 kapsle/~ 6,5 ml dvakrát denně místo 3 kapslí/5 mg dvakrát denně). Je zapotřebí opatrnosti, protože u některých pacientů může být tato úprava dávkování nedostatečná. Pro současné podávání efavirenzu s ritonavirem v nízkých dávkách v kombinaci s inhibitorem proteázy viz bod o ritonaviru níže.

Nelfinavir: při současném podávání s efavirenzem se hodnoty AUC nelfinaviru zvyšují o 20 % a C_{\max} o 21 %. Tato kombinace je obecně dobře snášena a současné podávání nelfinaviru a efavirenzu nevyžaduje žádné úpravy dávků.

Ritonavir: současné podávání efavirenzu a ritonaviru může vést ke zvýšení expozice efavirenzu. Při podávání efavirenzu s ritonavirem v dávce 500 mg nebo 600 mg dvakrát denně nebyla tato kombinace dobře snášena (vyskytly se například závrať, nevolnost, parestézie a zvýšení hladin jaterních enzymů). Dostatečné údaje o toleranci efavirenzu s ritonavirem v nízkých dávkách (100 mg jedenkrát nebo dvakrát denně) nejsou k dispozici. Při užívání efavirenzu v režimu zahrnujícím ritonavir v nízkých dávkách je třeba zvážit možnost zvýšení incidence nežádoucích účinků v souvislosti s efavirenzem, zejména v důsledku možné farmakodynamické interakce.

Saquinavir: při současném podání saquinaviru (1200 mg třikrát denně, léková forma měkké tobolky) a efavirenzu došlo ke snížení hodnot AUC saquinaviru o 62 % a C_{\max} o 50 %. Použití efavirenzu v kombinaci se saquinavirem jako jediným PI se nedoporučuje.

Saquinavir/ritonavir: k dispozici nejsou žádné údaje o možných interakcích efavirenzu v kombinaci se saquinavirem a ritonavirem. Pro současné podávání efavirenzu s ritonavirem v nízkých dávkách v kombinaci s inhibitorem proteázy viz bod o ritonaviru výše.

NRTI: u pacientů infikovaných HIV byly provedeny studie interakcí mezi efavirenzem a kombinací zidovudinu a lamivudinu. Žádné klinicky významné farmakokinetické interakce nebyly pozorovány. Nebyly provedeny žádné konkrétní studie interakcí mezi efavirenzem a dalšími NRTI. Klinicky významné interakce nelze očekávat, protože NRTI se metabolizují jinými cestami než efavirenz a kompetice o stejné metabolické enzymy a cesty vylučování není pravděpodobná.

NNRTI: žádné studie efavirenzu v kombinaci s dalšími NNRTI nebyly provedeny, a možnosti pro farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce nejsou známy.

Antimikrobiální přípravky:

Rifamyciny: u neinfikovaných dobrovolníků snížil rifampicin hodnoty AUC efavirenzu o 26 % a C_{max} o 20 %. Při současném podávání s rifampicinem je třeba zvýšit dávku efavirenzu na 800 mg/den. Při aplikaci spolu s efavirenzem se nedoporučuje dávku rifampicinu upravovat. V jedné studii u neinfikovaných dobrovolníků vedlo podávání efavirenzu ke snížení hodnot C_{max} rifabutinu o 32 % a AUC o 38 %. Rifabutin neměl na farmakokinetiku efavirenzu žádný významný vliv. Tyto údaje naznačují, že denní dávku rifabutinu je nutno při současném podávání s efavirenzem zvýšit o 50 %, a že dávku rifabutinu lze zdvojnásobit u léčebných režimů, kdy se rifabutin podává dvakrát až třikrát týdně v kombinaci s efavirenzem.

Makrolidová antibiotika

Azithromycin: současná aplikace jednorázových dávek azithromycinu a opakovaných dávek efavirenzu neinfikovaným dobrovolníkům nevedla k žádným klinicky významným farmakokinetickým interakcím. Při současném podávání azithromycinu s efavirenzem není nutná úprava dávkování.

Klarithromycin: současné podávání efavirenzu v dávce 400 mg jednou denně a klarithromycinu v dávce 500 mg každých 12 hodin po dobu sedmi dní významně ovlivnilo účinek efavirenzu na farmakokinetiku klarithromycinu. Při současném podávání s efavirenzem se hodnoty AUC klarithromycinu snížily o 39 % a C_{max} o 26 %, zatímco hodnoty AUC aktivního hydroxymetabolitu klarithromycinu se zvýšily o 34 % a C_{max} o 49 %. Klinický význam těchto změn v plazmatických hladinách klarithromycinu není znám. U 46 % neinfikovaných dobrovolníků došlo při současném podávání efavirenzu a klarithromycinu k rozvoji vyrážky. Při podávání spolu s klarithromycinem se nedoporučují žádné úpravy dávky efavirenzu. Je možné zvážit možnost podávání jiného přípravku než klarithromycinu.

Další makrolidová antibiotika, jako například erythromycin, nebyla v kombinaci s efavirenzem zkoušena.

Antimykotika:

Vorikonazol: současné podávání efavirenzu (400 mg perorálně jednou denně) s vorikonazolem (200 mg perorálně každých 12 hodin) neinfikovaným dobrovolníkům vedlo ke dvoucestné interakci. AUC a C_{max} vorikonazolu v ustáleném stavu se snížily průměrně o 77 % a 61 %, v uvedeném pořadí, zatímco AUC a C_{max} efavirenzu v ustáleném stavu se zvýšily průměrně o 44 % a 38 %, v uvedeném pořadí. Současné podávání efavirenzu a vorikonazolu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Itrakonazol: současné podávání efavirenzu (600 mg perorálně jednou denně) s itraconazolem (200 mg perorálně každých 12 hodin) neinfikovaným dobrovolníkům zmenšilo velikost plochy pod křivkou v ustáleném stavu (steady-state AUC), C_{max} a C_{min} itraconazolu o 39 %, 37 % a 44 % a hydroxyitraconazolu o 37 %, 35 % a 43 % v uvedeném pořadí, ve srovnání s hodnotami, dosaženými při podávání samotného itraconazolu. Farmakokinetika efavirenzu nebyla ovlivněna. Protože nemůže být poskytnuto žádné doporučení ohledně dávkování itraconazolu, měla by být zvážena alternativní antimykotická léčba.

Jiná antimykotika: při současném podávání flukonazolu a efavirenzu neinfikovaným dobrovolníkům nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce. Možnost interakcí efavirenzu a dalších imidazolových antimykotik, jako je ketokonazol, nebyla studována.

Antikonvulziva:

Karbamazepin: současné podávání efavirenzu (600 mg perorálně jednou denně) s karbamazepinem (400 mg jednou denně) neinfikovaným dobrovolníkům vedlo ke dvoucestné interakci. AUC, C_{\max} a C_{\min} karbamazepinu v ustáleném stavu se snížily o 27 %, 20% a 35 %, v uvedeném pořadí, zatímco AUC, C_{\max} a C_{\min} efavirenzu v ustáleném stavu se snížily o 36 %, 21% a 47 %, v uvedeném pořadí. AUC, C_{\max} a C_{\min} aktivního metabolitu epoxidu karbamazepinu v ustáleném stavu se nezměnily. Plazmatické hladiny karbamazepinu by měly být pravidelně sledovány. Nejsou žádná data o společném podávání vyšších dávek kteréhokoliv z těchto dvou léčivých přípravků; proto nemůže být poskytnuto žádné doporučení ohledně dávkování a měla by být zvážena alternativní antikonvulzní léčba.

Jiná antikonvulziva: nejsou žádná dostupná data o potenciálních interakcích efavirenzu s fenytoinem, fenobarbitalem nebo jinými antikonvulzivy, která jsou substráty izoenzymu CYP450. Pokud je efavirenz podáván společně s těmito látkami, může dojít ke snížení nebo zvýšení plazmatických koncentrací každé z těchto látek; plazmatické hladiny by měly být proto pravidelně sledovány. Studie na specifické interakce efavirenzu s vigabatrinem nebo gabapentinem nebyly provedeny. Nepředpokládá se, že by došlo ke klinicky signifikantním interakcím, protože vigabatrin a gabapentin jsou vylučovány v nezměnné formě a pouze močí, a je tedy nepravděpodobné, že by byly metabolizovány stejnými metabolickými enzymy a měly stejnou cestu eliminace jako efavirenz.

Hypolipidemika:

Ukázalo se, že současné podávání efavirenzu a inhibitorů HMG-CoA reduktázy jako atorvastatinu, pravastatinu nebo simvastatinu snižuje u neinfikovaných dobrovolníků plazmatické koncentrace statinu. Koncentrace cholesterolu je nutno pravidelně sledovat. Může se stát, že dávky statinů bude nutné upravit (viz Souhrn informací o přípravku pro daný statin).

Atorvastatin: současné podávání efavirenzu (600 mg perorálně jednou denně) s atorvastatinem (10 mg perorálně jednou denně) neinfikovaným dobrovolníkům zmenšilo velikost plochy pod křivkou v ustáleném stavu (steady-state AUC) a C_{\max} atorvastatinu o 43 % a 12 %, 2-hydroxy atorvastatinu o 35 % a 13 %, 4-hydroxy atorvastatinu o 4 % a 47 % a celkových aktivních inhibitorů HMG-CoA reduktázy o 34 % a 20 % v uvedeném pořadí, ve srovnání se samostatně podávaným atorvastatinem.

Pravastatin: současné podávání efavirenzu (600 mg perorálně jednou denně) s pravastatinem (40 mg perorálně jednou denně) neinfikovaným dobrovolníkům zmenšilo velikost plochy pod křivkou v ustáleném stavu (steady-state AUC) a C_{\max} pravastatinu o 40 % a 18 % v uvedeném pořadí, ve srovnání se samostatně podávaným s pravastatinem.

Simvastatin: současné podávání efavirenzu (600 mg perorálně jednou denně) se simvastatinem (40 mg perorálně jednou denně) neinfikovaným dobrovolníkům zmenšilo velikost plochy pod křivkou v ustáleném stavu (steady-state AUC) a C_{\max} simvastatinu o 69 % a 76 %, kyseliny simvastatinové o 58 % a 51 %, celkových koncentrací inhibitorů aktivní HMG-CoA reduktázy o 60 % a 62 % a celkových inhibitorů HMG-CoA reduktázy o 60 % a 70 % v uvedeném pořadí, ve srovnání se samotným simvastatinem.

Současné podávání efavirenzu s atorvastatinem, pravastatinem ani simvastatinem neovlivnilo hodnoty AUC ani C_{\max} efavirenzu. Dávkování efavirenzu není nutno nijak upravovat.

Další interakce:

Antacida/famotidin: ani antacida na bázi hydroxidů hliníku/hořčíku, ani famotidin nezměnily vstřebávání efavirenzu u neinfikovaných dobrovolníků. Tyto údaje naznačují, že nelze předpokládat, že by změny hodnoty pH v žaludku jinými léčivými přípravky ovlivnily vstřebávání efavirenzu.

Perorální kontraceptiva: byla sledována pouze ethinylestradiolová složka perorálních kontraceptiv. Hodnota AUC po jednorázové dávce ethinylestradiolu se při opakovaném podání efavirenzu zvýšila

(37 %). Nebyly pozorovány žádné významné změny C_{\max} ethinylestradiolu. Klinický význam těchto účinků není znám. Nebyl pozorován žádný vliv jednorázové dávky ethinylestradiolu na hodnoty C_{\max} ani AUC efavirenzu. Protože možné interakce efavirenzu s perorálními kontraceptivy nebyly důkladně posouzeny, je nutno spolu s perorálními kontraceptivy používat i spolehlivou metodu bariérové antikoncepce.

Methadon: ve studii HIV infikovaných uživatelů intravenózních drog vedlo současné podávání efavirenzu a methadonu ke snížení plazmatických hladin methadonu a k projevům vysazení opiátů. Ke zmírnění abstinčních příznaků byla dávka methadonu zvýšena v průměru o 22 %. U pacientů je nutno sledovat případné známky vysazení a podle potřeby zvýšit dávku methadonu ke zmírnění abstinčních příznaků.

Třezalka (*Hypericum perforatum*): plazmatické koncentrace efavirenzu se mohou při současném podávání bylinného přípravku obsahujícího třezalku (*Hypericum perforatum*) snížit. Jedná se o důsledek indukce léky metabolizujících enzymů a/nebo transportních proteinů třezalkou. Bylinné přípravky obsahující třezalku se nesmí užívat spolu s efavirenzem. Pokud již pacient třezalku užívá, vysadte ji, zkontrolujte hladiny viru, a případně i hladiny efavirenzu. Při vysazení třezalky může dojít ke zvýšení hladin efavirenzu a může vzniknout potřeba úpravy dávky efavirenzu. Indukční účinek třezalky může přetrvávat minimálně po dobu dvou týdnů od vysazení léčby (viz bod 4.3).

Antidepresiva: při současném podávání paroxetinu a efavirenzu nebyly pozorovány žádné klinicky významné účinky na farmakokinetické parametry. Současné podávání efavirenzu a paroxetinu nevyžaduje žádné úpravy jejich dávek. Protože má fluoxetin podobný metabolický profil jako paroxetin (t.j. silný inhibiční efekt na CYP2D6), lze předpokládat, že ani u fluoxetinu nebude docházet k interakcím. Sertralin, substrát CYP3A4, významně nezměnil farmakokinetiku efavirenzu. Efavirenz snížil hodnoty C_{\max} sertralínu, C_{24} a AUC o 28,6 % až 46,3 %. Při zvyšování dávek sertralínu je nutno se řídit klinickou odpovědí.

Cetirizin: H1 antihistaminikum cetirizin neměl na farmakokinetické parametry efavirenzu žádný klinicky významný vliv. Efavirenz snížil hodnotu C_{\max} cetirizinu o 24 %, ale nezměnil hodnotu AUC cetirizinu. Tyto změny se nepovažují za klinicky významné. Při současném podávání efavirenzu a cetirizinu není nutno jejich dávky nijak upravovat.

Lorazepam: efavirenz zvýšil hodnotu C_{\max} lorazepamu o 16,3 % a AUC lorazepamu o 7,3 %. Tyto změny se nepovažují za klinicky významné. Při současném podávání efavirenzu a lorazepamu není nutno jejich dávky nijak upravovat.

Blokátory kalciových kanálů: současné podávání efavirenzu (600 mg perorálně jednou denně) s diltiazemem (240 mg perorálně jednou denně) neinfikovaným dobrovolníkům zmenšilo AUC v ustáleném stavu, C_{\max} a C_{\min} diltiazemu o 69 %, 60 % a 63 % v uvedeném pořadí; desacetyldiltiazemu o 75 %, 64 % a 62 % v uvedeném pořadí; a N-monodesmethyl diltiazemu o 37 %, 28 % a 37 % v uvedeném pořadí, ve srovnání se samostatně podávaným s diltiazemem. Úprava dávky diltiazemu se musí řídit klinickou odpovědí (s odkazem na Souhrn údajů o přípravku pro diltiazem).

Přestože se farmakokinetické parametry efavirenzu mírně zvýšily (o 11 %–16 %), změny nejsou považovány za klinicky významné, a proto není nutná úprava dávky efavirenzu při podávání s diltiazemem.

Nejsou k dispozici údaje o možných interakcích efavirenzu s jinými blokátory kalciových kanálů než jsou substráty enzymu CYP3A4 (např. verapamil, felodipin, nifedipin, nikardipin). Pokud je efavirenz podáván souběžně s některou z těchto látek, existuje možnost snížení plazmatických koncentrací blokátoru kalciových kanálů. Úprava dávky se musí řídit klinickou odpovědí (s odkazem na Souhrn údajů o přípravku pro blokátory kalciových kanálů).

4.6 Těhotenství a kojení

Ženy užívající efavirenz by neměly otěhotnět. Zásadně je nutno používat bariérovou antikoncepci spolu s jinými metodami antikoncepce (například perorální nebo jinou hormonální antikoncepci). Ženy v plodném věku musí před zahájením léčby efavirenzem podstoupit těhotenský test. Efavirenz může být během těhotenství užíván pouze v případě, že nejsou k dispozici jiné vhodné možnosti léčby.

Nejsou k dispozici adekvátní a řádně kontrolované studie s efavirenzem u těhotných žen. V postmarketingovém sledování bylo prostřednictvím antiretrovirového registru těhotných zaznamenáno více než 200 případů těhotenství, kdy byl podáván efavirenz v prvním trimestru gravidity jako součást antiretrovirové léčby bez konkrétních projevů malformace. Retrospektivně byly v tomto registru popsány ojedinělé případy defektů nervové trubice, včetně meningomyelokély, nebyla však prokázána příčinná souvislost. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu, včetně výrazných teratogenních účinků (viz bod 5.3).

Studie na potkanech prokázaly, že efavirenz se vylučuje do mléka a dosahuje koncentrací mnohem vyšších, než jsou hodnoty zjišťované v plazmě rodiček. Není známo, zda se efavirenz vylučuje do mateřského mléka. Protože data, získaná ze studií na zvířatech naznačují, že by efavirenz mohl pronikat do mateřského mléka, doporučuje se, aby matky užívající efavirenz nekojily. Doporučuje se, aby matky infikované virem HIV nekojily za žádných okolností, aby se zabránilo přenosu HIV.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Efavirenz může vyvolávat závratě, poruchy schopnosti soustředění, a/nebo ospalost. Pacienty je nutno poučít o tom, že pokud u sebe zjistí uvedené příznaky, nesmí vykonávat potenciálně nebezpečné činnosti, jako je řízení vozidel nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Efavirenz byl hodnocen u více než 9000 pacientů. V podskupině 1008 dospělých pacientů, kteří v kontrolovaných klinických studiích dostávali 600 mg efavirenzu denně v kombinaci s PI a/nebo NRTI, patřily mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky alespoň středně závažné intenzity a uváděné minimálně u 5 % pacientů v souvislosti s léčbou vyrážka (11,6 %), závratě (8,5 %), nauzea (8,0 %), bolesti hlavy (5,7 %) a únava (5,5 %). Nejvýznamnějšími nežádoucími účinky v souvislosti s podáváním efavirenzu jsou vyrážka a neurologické symptomy. Podávání přípravku STOCRIN spolu s jídlem může zvyšovat expozici efavirenzu a může vést ke zvýšení četnosti nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

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

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

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

Zkušenosti s podáváním efavirenzu pacientům, u nichž byly vysazeny jiné antiretrovirové přípravky ze skupiny NNRTI, jsou omezené. Devatenáct pacientů, u nichž byl kvůli vyrážce vysazen nevirapin, bylo léčeno efavirenzem. U devíti z těchto nemocných došlo během terapie efavirenzem k rozvoji mírné až středně těžké vyrážky a u dvou z nich byla pro vyrážku léčba efavirenzem ukončena.

Psychiatrické symptomy: u pacientů léčených efavirenzem byly hlášeny závažné psychiatrické nežádoucí účinky. V kontrolovaných studiích s 1008 pacienty s léčebnými režimy zahrnujícími efavirenz po průměrnou dobu 1,6 roku a s 635 pacienty s kontrolními režimy po průměrnou dobu 1,3 roku byla frekvence specifických závažných psychiatrických příhod:

	Léčebný režim zahrnující efavirenz	Kontrolní režim
– těžká deprese	1,6 %	0,6 %
– suicidální sklony	0,6 %	0,3 %
– nefatální pokusy o sebevraždu	0,4 %	0 %
– agresivní chování	0,4 %	0,3 %
– paranoidní reakce	0,4 %	0,3 %
– maniakální reakce	0,1 %	0 %

Zdá se, že riziko těchto závažných psychiatrických nežádoucích účinků je větší u pacientů s anamnézou psychiatrických poruch, přičemž frekvence každé z výše uvedených příhod se pohybuje od 0,3 % u maniakálních reakcí do 2,0 % u těžké deprese a sebevražedných sklonů. Po uvedení přípravku na trh se objevila i hlášení o dokonané sebevraždě, klamných iluzích a chování připomínajícím psychózu.

Neurologické příznaky: v kontrolovaných klinických studiích byly u nemocných užívajících efavirenz 600 mg denně s dalšími antiretrovirovými přípravky, často hlášeny tyto (ne však pouze) nežádoucí účinky: závratě, nespavost, ospalost, poruchy soustředění a snové stavy. Středně závažné až závažné neurologické příznaky byly zjištěny u 19,4 % nemocných ve srovnání s 9,0 % pacientů v kontrolních skupinách. Tyto příznaky byly závažné u 2,0 % pacientů, jimž byl aplikován efavirenz v dávce 600 mg denně, a u 1,3 % nemocných v kontrolních skupinách. V klinických studiích byla pro příznaky ovlivnění nervového systému terapie ukončena u 2,1 % pacientů léčených efavirenzem v dávce 600 mg.

Neurologické příznaky se obvykle objevují během prvního nebo druhého dne léčby a obvykle vymizí po prvních 2-4 týdnech. V jedné klinické studii se měsíční prevalence alespoň středně závažných neurologických symptomů mezi 4. a 48. týdnem pohybovala v rozmezí 5 % - 9 % u pacientů léčených režimy obsahujícími efavirenz, a v rozmezí 3 % - 5 % u pacientů léčených kontrolním režimem. Ve studii s neinfikovanými dobrovolníky byla průměrná doba rozvoje typického neurologického příznaku 1 hodina od podání dávky a průměrná délka trvání byla 3 hodiny. Neurologické symptomy se mohou objevit častěji, pokud se efavirenz užívá s jídlem, nejspíše kvůli zvýšeným plazmatickým hladinám efavirenzu (viz bod 5.2). Zdá se, že podání přípravku před spaním zlepšuje snášenlivost těchto příznaků, a proto lze tento způsob podávání doporučit v prvních týdnech terapie a u nemocných, u nichž tyto příznaky přetrvávají (viz bod 4.2). Snížení dávky ani rozdělení denní dávky neprokázaly žádný příznivý vliv .

Analýza dlouhodobých údajů ze studie 006 (průměrná délka sledování 180 týdnů u pacientů léčených kombinací efavirenz + zidovudin + lamivudin, 102 týdnů u pacientů léčených kombinací efavirenz + indinavir a 76 týdnů u pacientů léčených kombinací indinavir + zidovudin + lamivudin) ukázala, že od 24 týdnů terapie dále byla incidence nových příznaků nervového systému u nemocných léčených efavirenz celkově podobná jako u pacientů v kontrolní větvi.

Nežádoucí účinky mírné nebo větší závažnosti s alespoň možným vztahem k léčebnému režimu (založeném na úsudku zkoušejícího) hlášené v klinických studiích s efavirenzem v doporučeném dávkování v kombinované terapii (n = 1008) jsou uvedeny níže. Frekvence je definována s použitím těchto konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$) včetně jednotlivých hlášených případů.

Poruchy imunitního systému

Méně časté: hypersenzitivita

Psychiatrické poruchy

Časté: úzkost, deprese

Méně časté: náladovost, agresivita, euforie, halucinace, mánie, paranoia, suicidální tendence, suicidální představy

Poruchy nervového systému

Časté: abnormální sny, poruchy udržení pozornosti, závratě, bolesti hlavy, nespavost, somnolence

Méně časté: agitovanost, amnézie, ataxie, poruchy koordinace, zmatenost, konvulze, abnormální myšlení

Oční poruchy

Méně časté: rozmazané vidění

Ušní poruchy a poruchy statoakustického ústrojí

Méně časté: vertigo

Gastrointestinální poruchy

Časté: bolesti břicha, průjem, nauzea, zvracení

Méně časté: akutní pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: akutní hepatitida

Poruchy kůže a podkoží

Velmi časté: vyrážka

Časté: pruritus

Méně časté: erythema multiforme

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Časté: slabost

Syndrom imunitní reaktivace: při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce (viz bod 4.4).

Lipodystrofie a poruchy metabolismu: ukázalo se, že při kombinované antiretrovirové terapii dochází u pacientů s HIV k redistribuci tělesného tuku (lipodystrofií), včetně úbytku podkožního tuku na periférii a v obličeji, hromadění tuku v intraabdominální a viscerální oblasti, hypertrofií prsů a hromadění tuku v dorsocervikální oblasti (buvolí hrb).

Kombinovaná antiretrovirová terapie byla spojena s poruchami metabolismu, jako je hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, inzulinová rezistence, hyperglykemie a vysoká hladina laktátu (viz bod 4.4).

Abnormální hodnoty laboratorních testů:

Jaterní enzymy: zvýšení hladin aspartátaminotransferázy (AST) a alaninaminotransferázy (ALT) na více než pětinašobek horní hranice normálního rozmezí (ULN) bylo zjištěno u 3 % z 1008 pacientů léčených efavirenzem v dávce 600 mg (5-8 % po dlouhodobé léčbě ve studii 006). Podobná zvýšení byla pozorována u pacientů léčených kontrolními režimy (5 % po dlouhodobé léčbě). Zvýšení hladin gama-glutamyltransferázy (GGT) na více než pětinašobek ULN bylo zjištěno u 4 % všech pacientů léčených efavirenzem v dávce 600 mg a u 1,5 – 2 % nemocných léčených kontrolními režimy (7 % pacientů léčených efavirenzem a 3 % pacientů s kontrolní terapií po dlouhodobé léčbě).

Izolované zvýšení hladin GMT u pacientů užívajících efavirenz může být odrazem indukce enzymu. V dlouhodobé studii (006) ukončilo účast kvůli poruchám funkce jater nebo biliárního systému 1 % pacientů v každé léčebné větvi.

V dlouhodobém souboru dat ze studie 006 bylo séropozitivních při vyšetření na přítomnost hepatitidy typu B (pozitivní povrchový antigen) a/nebo hepatitidu typu C (pozitivní protilátky proti hepatitidě typu C) 137 pacientů léčených podle protokolů obsahujících efavirenz (průměrná délka terapie 68 týdnů) a 84 pacientů léčených podle kontrolního protokolu (průměrná délka 56 týdnů). U těchto nemocných s přidruženou infekcí se hodnoty AST zvýšily na více než pětinasobek ULN u 13 pacientů ve větvích s efavirenzem a u 7 % pacientů v kontrolních větvích, přičemž ke zvýšení hodnot ALT na více než pětinasobek ULN došlo u 20 % pacientů ve větvích s efavirenzem a u 7 % pacientů v kontrolní větvi. Z pacientů s přidruženou infekcí ze studie vystoupila pro poruchy funkce jater nebo biliárního systému 3 % nemocných léčených podle protokolů obsahujících efavirenz a 2 % nemocných v kontrolní větvi. Mezi důvody pro ukončení účasti u pacientů léčených efavirenzem, u nichž se objevila přidružená infekce, patřily patologické hodnoty jaterních enzymů; v této studii nebyly hlášeny žádné případy vystoupení ze studie pro cholestatickou hepatitidu, jaterní selhání nebo jaterní steatózu (viz bod 4.4).

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

Lipidy: u některých neinfikovaných dobrovolníků, jimž byl podáván efavirenz, bylo pozorováno zvýšení celkového cholesterolu o 10–20 %. V klinických studiích různých režimů obsahujících efavirenz při léčbě nemocných, kteří nikdy předtím efavirenz nedostávali, se hodnoty celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu a triglyceridů po 48 týdnech léčby zvýšily (o 21–31 %, 23–34 % a 23–49 %, v uvedeném pořadí). Podíl pacientů s poměrem celkový cholesterol/HDL-cholesterol více než 5 se nezměnil. Rozsah změn koncentrací lipidů může být ovlivněn faktory jako například délka léčby a ostatní složky antiretrovirového režimu.

Interakce s testem na kanabinoidy: efavirenz se neváže na receptory pro kanabinoidy. Falešně pozitivní výsledky vyšetření na přítomnost kanabinoidů v moči byly hlášeny u neinfikovaných dobrovolníků, jimž byl podáván efavirenz. Falešně pozitivní výsledky testu byly zjištěny pouze u testu CEDIA DAU Multi-level THC, který se používá při screeningu, a nebyly pozorovány u jiných testů na kanabinoidy, včetně testů používaných k potvrzení pozitivních výsledků.

Postmarketingové sledování s efavirenzem prokázalo, že následující nežádoucí účinky se objevují v souvislosti s antiretrovirovým léčebným režimem obsahujícím efavirenz: klamná iluze, gynekomastie, jaterní selhání, neuróza, fotoalergická dermatitida, psychóza a dokonaná sebevražda.

Děti a mladiství: nežádoucí účinky u dětí byly obecně podobné jako u dospělých. U dětí byla častěji hlášena vyrážka (v klinické studii s 57 dětmi, které užívaly efavirenz po dobu 48 týdnů, byla hlášena u 46 %) a byla častěji závažnější než u dospělých (závažná vyrážka byla hlášena u 5,3 % dětí). Před zahájením léčby efavirenzem u dětí lze zvážit profylaxi vhodnými antihistaminiky. I když je hlášení neurologických nežádoucích účinků u malých dětí obtížné, jsou tyto příznaky u dětí nejspíše méně časté a většinou mírné. Ve studii s 57 dětmi se u 3,5 % pacientů objevily neurologické symptomy mírné intenzity, převážně závratě. Žádné dítě nemělo závažné symptomy nebo nemuselo přerušit léčbu kvůli neurologickým symptomům.

4.9 Předávkování

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

Při léčbě předávkování efavirenzem je nutno aplikovat obecná podpůrná opatření, včetně monitorování vitálních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. K usnadnění vyloučení

nevstřebaného efavirenzu lze podat živočišné uhlí. Pro předávkování efavirenzem neexistuje žádné specifické antidotum. Protože se vysoké procento efavirenzu váže na proteiny, nelze předpokládat, že by se dialýzou vyloučilo z krve významnější množství efavirenzu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: NNRTI (nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy).

ATC kód: J05A G03

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

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

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

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

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

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

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

Farmakodynamické účinky:

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

Dvě kontrolované studie (006 a ACTG 364)

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

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

Tabulka 2: Výsledky účinnosti ve studii 006

Léčebný protokol	n	Procenta pacientů reagujících na léčbu (NC = F ^a)		Průměrná změna vůči výchozí hodnotě počtu buněk CD4/mm ³ (S.E.M. ^c)
		HIV-RNA v plazmě		
		< 400 kopií/ml (95 % C.I. ^b)	< 50 kopií/ml (95 % C.I. ^b)	
EFV + ZDV + 3TC	202	67 % (60 %, 73 %)	62 % (55 %, 69 %)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54 % (47 %, 61 %)	48 % (41 %, 55 %)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45 % (38 %, 52 %)	40 % (34 %, 47 %)	153 (12,3)

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

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

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

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

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

Výsledky účinnosti ve studiích ACTG 364 a 020 jsou uvedeny v Tabulce 3. Do studie ACTG 364 bylo zařazeno 196 pacientů, kteří se již dříve léčili NRTI, ne však PI ani NNRTI. Do studie 020 bylo zařazeno 327 nemocných, kteří se již dříve léčili NRTI, ne však PI ani NNRTI. Lékaři směli

pacientům po vstupu do studie změnit jejich léčebný protokol obsahující NRTI. Procenta jedinců s odpovědí na léčbu byly nejvyšší u pacientů, u nichž došlo ke změně NRTI.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti ve studiích ACTG 364 a 020

Číslo studie/ Léčebné režimy ^b	n	Podíl pacientů (NC = F ^a) HIV RNA v plazmě				Průměrná změna výchozí hodnoty počtu buněk CD4	
		%	(95 % C.I. ^c)	%	(95 % C.I.)	buněk/ mm ³	(S.E.M. ^d)
Studie ACTG 364		< 500 kopií/ml		< 50 kopií/ml			
48 týdnů							
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)
Studie 020		< 400 kopií/ml		< 50 kopií/ml			
24 týdnů							
EFV+IDV+NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV+NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

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

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

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

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

---, neprovedeno.

Studie u dětí: ACTG 382 je probíhající nekontrolovanou studií u 57 dětských pacientů (3-16 let), již léčených NRTI, s cílem charakterizovat farmakokinetiku, antivirovou aktivitu a bezpečnost efavirenzu v kombinaci s nelfinavirem (20-30 mg/kg třikrát denně) a s jedním nebo více NRTI. Zahajovací dávka efavirenzu odpovídala dávce 600 mg (upravené podle vypočítané velikosti těla na základě hmotnosti). Procento odpovědí, na základě analýzy NC = F procent pacientů s hodnotou plazmatické RNA HIV < 400 kopií/ml po 48 týdnech, dosahovalo 60 % (95 %, C.I. 47, 72) a 53 % (C.I. 40, 66) na základě procenta pacientů s hodnotou plazmatické RNA HIV < 50 kopií/ml. Průměrný počet buněk CD4 se ve srovnání s výchozí hodnotou zvýšil o 63 ± 34,5 buněk/mm³. Délka odpovědi byla obdobná jako u dospělých pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

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

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

Ukázalo se, že efavirenz indukuje enzymy P450, výsledkem je indukce vlastního metabolismu. U neinfikovaných dobrovolníků vedlo podávání dávek 200-400 mg denně po dobu 10 dní k nižší než předpokládané akumulaci (nižší o 22-42 %) a ke kratšímu terminálnímu poločas s hodnotou 40-55 hodin (poločas jednorázově podané dávky 52-76 hodin).

Eliminace: efavirenz má poměrně dlouhý terminální poločas vylučování 52-76 hodin po jednorázové dávce a 40-55 hodin po opakovaných dávkách. Přibližně 14-34 % radioaktivně značené dávky efavirenu bylo zachyceno v moči a méně než 1 % dávky se vyloučilo močí ve formě nezměněného efavirenu.

U jednoho vyšetřeného pacienta se závažným jaterním poškozením (stupeň C Child-Pughovy klasifikace) se poločas prodloužil na dvojnásobek, což naznačuje možnost mnohem vyšší akumulace.

Farmakokinetika u dětí: u 49 dětí, jimž byl podáván efavirenz v dávce odpovídající 600 mg (dávka byla upravena podle vypočítané velikosti těla na základě hmotnosti) dosahovaly v ustáleném stavu hodnoty C_{max} 14,1 μ M, C_{min} 5,6 μ M a AUC 216 μ M.h. Farmakokinetika efavirenu u dětských pacientů byla podobná farmakokinetice u dospělých osob.

Pohlaví, rasa, starší jedinci: zdá se, že farmakokinetika efavirenu u mužů a u žen je podobná, stejně jako u různých ras. I když omezené množství dat naznačuje možnost zvýšené expozice efavirenu u pacientů z Asie a Tichomoří, nezdá se, že by efavirenz snášeli hůře. Farmakokinetické studie u starších osob nebyly provedeny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V konvenčních studiích genotoxicity nebyl efavirenz mutagenní ani klastogenní.

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tobolky

Natrium-lauryl-sulfát

Monohydrát laktosy

Magnesium-stearát

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Obal tobolky

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát

Žlutý oxid železitý (E172)

Srážený oxid křemičitý (551)

Inkoust na potisk

Kyselina karmínová (E120)

Indigokarmín (E132)

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Lahvičky: 3 roky.

Blistry: 2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvičky z vysokodenzního polyetylenu s polypropylenovým uzávěrem (dětský bezpečnostní uzávěr).
Lahvičky s 90 tvrdými tobolkami. Balení 42 x 1 tvrdých tobolek v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/111/003 – lahvička
EU/1/99/111/004 – blistr

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. května 1999.
Datum posledního prodloužení registrace: 29. dubna 2004.

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. listopadu 2006

*Registrovaná ochranná známka Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.