

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

STOCRIN® 600 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje efavirenzum 600 mg.

Pomocná látka: jedna potahovaná tableta obsahuje 249,6 mg monohydrát laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Tmavě žlutá, ve tvaru tobolky, s vyraženým označením "225" na jedné straně.

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 lidské imunodeficiencie (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

Dávkování

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 přípravku STOCRIN 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: doporučená dávka 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.

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

Pokud se STOCRIN podává současně s rifampicinem, je možno zvážit zvýšení dávky přípravku STOCRIN na 800 mg/den (viz bod 4.5).

Zvláštní skupiny pacientů

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

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

Pediatrická populace (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. Bezpečnost a účinnost přípravku STOCRIN u dětí mladších 3 let nebo s tělesnou hmotností do 13 kg dosud nebyla stanovena (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

4.3 Kontraindikace

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

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

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

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

Současné podávání efavirenzu s tabletovou fixní kombinací obsahující efavirenz, emtricitabin a tenofovir-disoproxil-fumarát, se nedoporučuje.

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. Opětnou aplikaci antiretrovirových léčivých přípravků je nutno zahájit současně, po vymizení symptomů nesnášenlivosti. Přerušovaná monoterapie a následné opětovné nasazování antiretrovirových přípravků není vhodné, protože se tak zvyšuje možnost selekce rezistentních virů.

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

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

Psychiatrické symptomy: u pacientů léčených efavirenzem byly popsány nežádoucí psychiatrické účinky. Zdá se, že riziko těchto závažných psychiatrických nežádoucích účinků je větší u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze. Hlavně těžká deprese se vyskytovala častěji u jedinců s depresí v anamnéze. Po uvedení přípravku na trh se objevila i hlášení o těžké depresi, dokonané sebevraždě, 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 efavirenu, a v kladném případě rozhodne, zda rizika pokračování léčby převažují nad přínosem (viz bod 4.8).

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

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

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

Vliv jídla: podávání přípravku STOCRIN spolu s jídlem může zvyšovat expozici efavirenzu (viz bod 5.2) a může vést ke zvýšení četnosti nežádoucích účinků (viz bod 4.8). Doporučuje se užívat 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 jiroveci* (dříve známá jako *Pneumocystis carini*). 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).

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

Zvláštní skupiny pacientů:

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

U pacientů s existujícími významnými poruchami funkce jater nebyla bezpečnost a účinnost efavirenu stanovena. U pacientů s chronickou hepatitidou typu B nebo C léčených kombinovanou antiretrovirovou terapií existuje zvýšené riziko závažných a potenciálně fatálních hepatálních nežádoucích účinků. Pacienti s již přítomnou dysfunkcí jater včetně chronické aktivní hepatitidy mají během kombinované antiretrovirové terapie zvýšený výskyt poruch jaterní funkce, a měli by být sledováni způsobem odpovídajícím běžné praxi. Pokud se objeví důkazy o zhoršení jaterního onemocnění nebo o trvalém zvýšení sérových 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 přerušeni 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 efavirenu nebyla zjišťována u pacientů s renální nedostatečností; v nezměněné podobě se však močí vylučuje méně než 1 % dávky efavirenu, takže by důsledky poruchy renální funkce na vylučování efavirenu měly být minimální (viz bod 4.2). K dispozici nejsou žádné zkušenosti u pacientů se závažným renálním selháním, proto se doporučuje tuto populaci pozorně sledovat z hlediska bezpečnosti.

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

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

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

Laktóza: pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózo-galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat. Jedinci s těmito poruchami mohou užívat perorální roztok efavirenu, který laktózu neobsahuje.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Efavirenz je induktorem CYP3A4 a inhibítozem některých izoenzymů CYP450, 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 efavirenu může dojít i v případech, pokud se podá spolu s léčivými přípravky nebo potravinami (například s grapefruitovým džusem), ovlivňujícími aktivitu CYP3A4.

Kontraindikace současného podávání

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

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

Další interakce

Interakce mezi efavirenzem a inhibitory proteázy, jinými antiretrovirovými látkami než jsou inhibitory proteázy a dalšími neantiretrovirovými léčivými jsou uvedeny v Tabulce 2 dále (zvýšení je označeno symbolem “↑”, pokles symbolem “↓”, beze změny symbolem “↔” a jednou za 8 nebo 12 hodin jako “q8h” respektive “q12h”). Pokud jsou k dispozici, jsou 90% nebo 95% intervaly spolehlivosti uvedeny v kulatých závorkách. Studie byly provedeny na zdravých dobrovolnících, pokud není uvedeno jinak.

Tabulka 2: Interakce mezi efavirenzem a dalšími léčivy

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
ANTIINFECTIVA		
Antiretrovirové látky		
Inhibitory proteázy (PI)		
<p>Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg jednou denně/100 mg jednou denně/600 mg jednou denně, všechny podávané s jídlem)</p> <p>Atazanavir/ ritonavir/efavirenz (400 mg jednou denně/200 mg jednou denně/600 mg jednou denně, všechny podávané s jídlem)</p>	<p>Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 až ↑ 10) C_{max}: ~↑ 17 % (↑ 8 až ↑ 27) C_{min}: ~↓ 42 % (↓ 31 až ↓ 51)</p> <p>Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 až ↑ 26) C_{max}: ↔*/** (↓ 5 až ↑ 26) C_{min}: ↑ 12 %*/** (↓ 16 až ↑ 49) (indukce CYP3A4). * Pokud se srovnává s atazanavirem 300 mg/ritonavirem 100 mg jednou denně večer bez efavirenzu. Toto snížení C_{min} atazanaviru může mít negativní vliv na účinnost atazanaviru. ** na základě historického srovnání</p>	<p>Současné podávání efavirenzu s atazanavirem/ritonavirem se nedoporučuje. Jestliže je současné podávání atazanaviru s NNRTI nutné, může být zváženo zvýšení dávky atazanaviru na 400 mg a ritonaviru na 200 mg v kombinaci s efavirenzem za důkladného klinického sledování.</p>
<p>Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg dvakrát denně*/100 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně)</p> <p>*nižší než doporučená dávka</p>	<p>Darunavir: AUC : ↓ 13 % C_{min} : ↓ 31 % (indukce CYP3A4) Efavirenz: AUC : ↑ 21 % C_{min}: ↑ 17 % (indukce CYP3A4)</p>	<p>Klinická významnost změn nebyla stanovena. Podobné nálezy se očekávají u schválené dávky darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně. Tato kombinace by se měla podávat s opatrností. Viz ritonavir níže.</p>
<p>Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg dvakrát denně/100 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně)</p>	<p>Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.</p>	<p>U žádného z těchto léčivých přípravků není úprava dávky nezbytná. Viz také řádek pro ritonavir níže.</p>
<p>Fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz</p>	<p>Interakce nebyly studovány</p>	<p>U žádného z těchto léčivých přípravků není úprava dávky nezbytná.</p>
<p>Fosamprenavir/sachinavir/efavirenz</p>	<p>Interakce nebyly studovány</p>	<p>Nedoporučuje se, protože se očekává, že expozice oběma inhibitorům proteázy bude významně snížena.</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
Indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg jednou denně)	Indinavir: AUC : ↓ 31 % (↓ 8 až ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % Podobné snížení expozic indinaviru bylo pozorováno, pokud se podávalo 1 000 mg indinaviru q8h s 600 mg efavirenu denně. (CYP3A4 indukce) Efavirenz: Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.	Zatímco klinický význam snížených koncentrací indinaviru nebyl dosud stanoven, je nutno při volbě režimu zahrnujícího jak efavirenz, tak indinavir brát v potaz rozsah pozorovaných farmakokinetických interakcí. Při podávání s indinavirem nebo kombinací indinavir/ritonavir není žádná úprava dávky efavirenu nezbytná.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
Indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg dvakrát denně/100 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně)	<p>Indinavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 až ↓ 32)^b C_{max}: ↓ 17 % (↓ 6 až ↓ 26)^b C_{min}: ↓ 50 % (↓ 40 až ↓ 59)^b</p> <p>Efavirenz: Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce. Střední geometrická hodnota C_{min} indinaviru (0,33 mg/l) při podávání s ritonavirem a efavirenzem byla vyšší než střední historická C_{min} (0,15 mg/l) při podávání indinaviru samotného v dávce 800 mg q8h. U pacientů infikovaných HIV-1 (n = 6) byly farmakokinetiky indinaviru a efavirentzu obecně porovnatelné s farmakokinetikami zjištěnými u neinfikovaných dobrovolníků.</p>	Viz také ritonavir o řádek níže.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
<p>Lopinavir/ritonavir měkké tobolky nebo perorální roztok/efavirenz</p> <p>Lopinavir/ritonavir tablety/efavirenz (400/100 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně) (500/125 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně)</p>	<p>Podstatný pokles expozice lopinaviru.</p> <p>Koncentrace lopinaviru: ↓ 30-40 %</p> <p>Koncentrace lopinaviru: podobné jako u lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně bez efavirenzu.</p>	<p>V případě podávání spolu s efavirenzem je nutno zvážit zvýšení dávek kombinace lopinavir/ritonavir v měkkých tobolkách nebo v perorálním roztoku o 33 % (4 tobolky/~6,5 ml dvakrát denně místo 3 tobolek/5 ml dvakrát denně). Je třeba opatrnosti, protože tato úprava dávky nemusí být u některých pacientů dostačující. Dávka tablet lopinaviru/ritonaviru by měla být zvýšena na 500/125 mg dvakrát denně, pokud se podává s efavirenzem 600 mg jednou denně. Viz také řádek pro ritonavir uvedený dále.</p>
<p>Nelfinavir/efavirenz (750 mg q8h/600 mg jednou denně)</p>	<p>Nelfinavir: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 až ↑ 34) C_{max}: ↑ 21 % (↑ 10 až ↑ 33) Tato kombinace byla obecně dobře snášena.</p>	<p>U žádného z léčivých přípravků není úprava dávky potřebná.</p>

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

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
Raltegravir/Efavirenz (400 mg jednotlivá dávka/ -)	Raltegravir: AUC: ↓ 36 % C ₁₂ : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (indukce UGT1A1)	U raltegraviru není úprava dávky potřebná.
NRTI a NNRTI		
NRTI/efavirenz	Specifické interakční studie s efavirenzem a NRTI s výjimkou lamivudinu, zidovudinu a tenofovir-disoproxil-fumarátu nebyly provedeny. Klinicky významné interakce se nepředpokládají, protože NRTI se metabolizují jinou cestou než efavirenz a není pravděpodobné, že by soutěžily o stejné metabolické enzymy a eliminační cesty.	U žádného z těchto léčivých přípravků není nutné dávku upravovat.
NNRTI/efavirenz	Interakce nebyly studovány.	Jelikož se použití dvou NNRTI z hlediska účinnosti a bezpečnosti neprokázalo jako přínosné, současné podávání efavirenz a dalšího NNRTI se nedoporučuje.
Antibiotika		
Azithromycin/efavirenz (600 mg jediná dávka /400 mg jednou denně)	Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.	U žádného z léčivých přípravků není úprava dávky potřebná.
Klarithromycin/efavirenz (500 mg q12h/400 mg jednou denně)	Klarithromycin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 až ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 až ↓ 35) 14-hydroxymetabolit klarithromycinu: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 až ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 až ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 až ↑ 19) (Indukce CYP3A4) U 46 % neinfikovaných dobrovolníků, kterým byl podán efavirenz a klarithromycin vznikla vyrážka.	Klinický význam těchto změn plazmatických hladin klarithromycinu není znám. Je možno zvážit alternativy klarithromycinu (např. azithromycin). Pro efavirenz není žádná úprava dávky potřebná.
Další makrolidová antibiotika (např. erythromycin)/efavirenz	Interakce nebyly studovány.	Údaje pro doporučení dávky nejsou k dispozici.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
Antimykobakteriální látky		
Rifabutin/efavirenz (300 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 až ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 až ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 až ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 až ↑ 1) (Indukce CYP3A4)	Denní dávku rifabutinu je nutno při podávání s efavirenzem zvýšit o 50 %. Zvažte zdvojnásobení dávky rifabutinu v režimech, kde je rifabutin podáván 2- nebo 3krát týdně v kombinaci s efavirenzem.
Rifampicin/efavirenz (600 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 až ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 až ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 až ↓ 46) (indukce CYP3A4 a CYP2B6)	Pokud se užívá s rifampicinem, může zvýšení denní dávky efavirenzu na 800 mg poskytnout expozici podobnou denní dávce 600 mg při použití bez rifampicinu. Klinický efekt této úpravy dávky nebyl odpovídajícím způsobem vyhodnocen. Při úpravě dávky je nutno zvážit individuální snášenlivost a virologickou odpověď (viz bod 5.2). U rifampicinu není žádná úprava dávky potřebná.
Antimykotika		
Itrakonazol/efavirenz (200 mg q12h/600 mg jednou denně)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 až ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 až ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 až ↓ 58) (pokles koncentrací itraconazolu: indukce CYP3A4) Hydroxyitraconazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 až ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 až ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 až ↓ 60) Efavirenz: Žádná klinicky významná farmakokinetická změna.	Jelikož u itraconazolu nelze dát žádné doporučení ohledně dávky, je nutno zvážit alternativní antimykotickou léčbu.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
Posakonazol/Efavirenz --/400 mg jednou denně	Posakonazol: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (indukce UDP-G)	Současného podávání posakonazolu a efavirenzu je třeba se vyvarovat, pokud prospěch pro pacienta nepřeváží riziko.
Vorikonazol/efavirenz (200 mg dvakrát denně/400 mg jednou denně) Vorikonazol/efavirenz (400 mg dvakrát denně/300 mg jednou denně)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % Efavirenz: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % Vorikonazol: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 až ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23 % (↓ 1 až ↑ 53) * Efavirenz: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 až ↑ 29) ** C _{max} : ↔** *v porovnání s 200 mg dvakrát denně samotným ** v porovnání se 600 mg jednou denně samotným (kompetitivní inhibice oxidativního metabolismu)	Při současném podávání efavirenzu s vorikonazolem musí být udržovací dávka vorikonazolu zvýšena na 400 mg dvakrát denně a dávka efavirenzu musí být snížena o 50 %, tj. na 300 mg jednou denně. Při ukončení léčby vorikonazolem musí být obnovena původní dávka efavirenzu.
Flukonazol/efavirenz (200 mg jednou denně/400 mg jednou denně)	Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.	Úprava dávky není nezbytná ani pro žádný z těchto dvou léčivých přípravků.
Ketokonazol a další imidazolová antimykotika	Interakce nebyly studovány	Údaje pro doporučení dávky nejsou k dispozici.
ANTACIDA		
Antacidum hydroxid hlinitý-hydroxid hořečnatý – simetikon /efavirenz (30 ml jednotlivá dávka/400 mg jednotlivá dávka) Famotidin/efavirenz (40 mg jednotlivá dávka/400 mg jednotlivá dávka)	Ani antacida na bázi hydroxidu hlinitého/hořečnatého, ani famotidin absorpci efavirenzu nenarušovaly.	Nepředpokládá se, že by současné podávání efavirenzu s léčivými přípravky, které upravují žaludeční pH, ovlivňovalo absorpci efavirenzu.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
ANXIOLYTIKA		
Lorazepam/efavirenz (2 mg jednotlivá dávka/600 mg jednou denně)	Lorazepam: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 až ↑ 14) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 2 až ↑ 32) Tyto změny se nepovažují za klinicky významné.	U žádného z léčiv není úprava dávky potřebná.
ANTIKOAGULANCIA		
Warfarin/Efavirenz	Interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace a účinky warfarinu mohou být efavirenzem zvýšeny nebo sníženy.	Může být nutné upravit dávku warfarinu.
ANTI KONVULZIVA		
Karbamazepin/efavirenz (400 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 až ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 až ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 až ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 až ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 až ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 až ↓ 53) (pokles koncentrací karbamazepinu: indukce CYP3A4; pokles koncentrací efavirenu: indukce CYP3A4 a CYP2B6) AUC, C _{max} a C _{min} účinného epoxidového metabolitu karbamazepinu v rovnovážném stavu zůstaly nezměněny. Současné podávání vyšších dávek buď efavirenu nebo karbamazepinu nebylo studováno.	Nelze dát žádné doporučení ohledně dávek. Je nutno zvážit alternativní antikonvulzivum. Plazmatické hladiny karbamazepinu musí být pravidelně sledovány.
Fenytoin, fenobarbital a další antikonvulziva, která jsou substráty isoenzymů CYP450	Interakce nebyly studovány. Při současném podávání s efavirenzem je zde potenciál pro snížení nebo zvýšení plazmatických koncentrací fenytoinu, fenobarbitalu a dalších antikonvulziv, která jsou substráty isoenzymů CYP450.	Pokud se efavirenz podává současně s antikonvulzivem, které je substrátem isoenzymů CYP450, je nutno hladiny antikonvulziva pravidelně sledovat.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
Kyselina valproová/efavirenz (250 mg dvakrát denně/600 mg jednou denně)	Žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku efavirenzu. Omezená data naznačují, že neexistuje žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku kyseliny valproové.	Úprava dávky efavirenzu není nutná. Pacienti by měly být sledováni, zda se u nich neobjeví záchvaty.
Vigabatrin/efavirenz Gabapentin/efavirenz	Interakce nebyly studovány. Klinicky významné interakce se neočekávají, protože vigabatrin a gabapentin se eliminují výlučně nezměněny močí a není pravděpodobné, že by soutěžily o stejné metabolické enzymy a eliminační cesty s efavirenzem.	U žádného z těchto léčivých přípravků není úprava dávky nezbytná.
ANTIDEPRESIVA		
Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)		
Sertralin/efavirenz (50 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 až ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 až ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 až ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 až ↑ 16) C _{min} : ↔ (Indukce CYP3A4)	Zvyšování dávky sertralinu se musí řídit klinickou odpovědí. U efavirenzu není žádná úprava dávky potřebná.
Paroxetin/efavirenz (20 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.	U žádného z léčiv není úprava dávky potřebná.
Fluoxetin/efavirenz	Interakce nebyly studovány. Jelikož fluoxetin sdílí s paroxetinem podobný metabolický profil, tj. silný inhibiční účinek na CYP2D6, předpokládá se u fluoxetinu podobná nepřítomnost interakcí.	U žádného z léčiv není úprava dávky potřebná.
ANTIHIISTAMINIKA		
Cetirizin/efavirenz (10 mg jednotlivá dávka/600 mg jednou denně)	Cetirizin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24 % (↓ 18 až ↓ 30) Tyto změny se nepovažují za klinicky významné. Efavirenz: Žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.	U žádného z léčiv není úprava dávky potřebná.

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

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

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

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti (dávka)	Vliv na hladiny léčiva Střední hodnota procenta změny AUC, C _{max} , C _{min} s intervaly spolehlivosti, pokud jsou k dispozici ^a (mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání s efavirenzem
Implantát: Etonogestrel/Efavirenz	Interakce nebyla studována. Může se očekávat snížená expozice etonogestrelu (indukce CYP3A4). Vyskytla se ojedinělá postmarketingová hlášení selhání kontraceptiv s etonogestrelem u pacientek, kterým byl podáván efavirenz.	Vedle hormonálních kontraceptiv musí být používána spolehlivá bariérová antikoncepční metoda (viz bod 4.6).
IMUNOSUPRESIVA		
Imunosupresiva metabolizovaná CYP3A4 (např. cyklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interakce nebyly studovány. Je možno očekávat snížení expozice imunopresivu (indukce CYP3A4). Neočekává se, že tato imunosupresiva ovlivňují expozici efavirenz.	Mohou být nutné úpravy dávek imunosupresiv. Při zahájení nebo ukončení léčby efavirenzem se doporučuje pečlivé sledování koncentrací imunosupresiva po dobu nejméně 2 týdnů (dokud se nedosáhne stálé koncentrace).
OPIOIDY		
Methadon/efavirenz (stabilní udržovací, 35-100 mg jednou denně/600 mg jednou denně)	Methadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 až ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 až ↓ 59) (Indukce CYP3A4) Ve studii na uživatelích intravenózních drog infikovaných HIV vedlo současné podávání efavirenz s methadonem k poklesu plazmatických hladin methadonu a k projevům opiátových abstinčních příznaků. K úlevě od abstinčních příznaků byla dávka methadonu zvýšena o střední hodnotu 22 %.	Pacienty je nutno sledovat s ohledem na projevy abstinčních příznaků a jejich dávku methadonu je nutno k jejich úlevě podle potřeby zvýšit.
Buprenorfin/naloxon/Efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71 % Efavirenz: Žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.	Navzdory snížení expozice buprenorfinu neměl žádný zúčastněný pacient abstinční příznaky. Úprava dávky buprenorfinu ani efavirenz není nezbytná, pokud se podávají současně.

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

^b 95% interval spolehlivosti.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze na dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v plodném věku: viz níže a bod 5.3. Efavirenz se během těhotenství nemá užívat, ledaže klinický stav pacientky takovou léčbu vyžaduje. Ženy v plodném věku musí před zahájením léčby efavirenzem podstoupit těhotenský test.

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

Těhotenství: Registr těhotenství vystavených antiretrovirovým látkám (Antiretroviral Pregnancy Registry - APR) obdržel do července prospektivní hlášení o 718 těhotenstvích, která byla v prvním trimestru vystavena režimům zahrnujícím efavirenz, jenž vedla k 604 porodům živých dětí. U jednoho dítěte byla hlášena vada nervové trubice, přičemž četnost a charakter jiných vrozených vad byly podobné jako u dětí, které byly vystaveny režimům neobsahujícím efavirenz, i u dětí s HIV negativními nálezy. Incidence vad neurální trubice v celkové populaci se pohybuje v rozmezí od 0,5 do 1 případu na 1 000 živě narozených dětí. Dohromady bylo šest retrospektivních hlášení, která odpovídala zjištění vad neurální trubice, včetně meningomyelokély, všechna u matek vystavených v prvním trimestru režimům zahrnujícím efavirenz. Příčinná souvislost těchto příhod s podáním efavirenzu nebyla stanovena, přičemž společný jmenovatel není znám. Jelikož k vadám nervové trubice dochází během prvních 4 týdnů vývoje plodu (kdy se nervová trubice uzavírá), toto potenciální riziko by se týkalo žen vystavených efavirenzu v prvním trimestru těhotenství. U plodů opic ošetřovaných efavirenzem byly pozorovány malformace (viz bod 5.3).

Kojení: není známo, zda se efavirenz vylučuje do mateřského mléka. Studie na potkaních prokázaly, že efavirenz se vylučuje do mléka a dosahuje koncentrací mnohem vyšších, než jsou hodnoty zjišťované v plazmě rodiček. Riziko pro dítě nelze vyloučit. Během léčby přípravkem STOCRIN se musí kojení přerušit. Doporučuje se, aby matky infikované virem HIV nekojily za žádných okolností, aby se zabránilo přenosu HIV.

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

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

b. Tabulka se seznamem nežádoucích účinků

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

Poruchy imunitního systému	
méně časté	hypersenzitivita
Psychiatrické poruchy	
časté	abnormální sny, úzkost, deprese, nespavost*
méně časté	náladovost, agresivita, stavy zmatenosti, euforie, halucinace, mánie, paranoia, <i>psychóza</i> [‡] , pokusy o sebevraždu, suicidální představy
četnost není známa	<i>bludy</i> ^{**} , <i>neuróza</i> ^{**} , <i>dokonaná sebevražda</i> ^{**} *
Poruchy nervového systému	
časté	<i>poruchy mozečkové koordinace a rovnováhy</i> [‡] , poruchy udržení pozornosti (3,6 %), závratě (8,5 %), bolesti hlavy (5,7 %), somnolence (2,0 %)*
méně časté	agitovanost, amnézie, ataxie, poruchy koordinace, konvulze, abnormální myšlení, <i>třes</i> [‡]
Poruchy oka	
méně časté	rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	
méně časté	<i>tinitus</i> [‡] , vertigo
Cévní poruchy	
méně časté	<i>návaly horka - zarudnutí</i> [‡]
Gastrointestinální poruchy	
časté	bolest břicha, průjem, nauzea, zvracení
méně časté	pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
méně časté	akutní hepatitida
vzácné	<i>selhání jater</i> ^{**} *
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
velmi časté	vyrážka (11,6 %)*
časté	pruritus
méně časté	erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom*
vzácné	<i>fotoalergická dermatitida</i> [‡]
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
méně časté	gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
časté	únava

* Podrobnější popis viz část c. *Popis vybraných nežádoucích účinků*

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

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

c. *Popis vybraných nežádoucích účinků*

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

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

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

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

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

Zdá se, že riziko těchto závažných psychiatrických nežádoucích účinků je větší u pacientů s anamnézou psychiatrických poruch, přičemž četnosti výše uvedených příhod se pohybují od 0,3 % u manických reakcí, do 2,0 % u těžkých depresí a sebevražedných myšlenek.

Po uvedení přípravku na trh se objevila i hlášení o dokonané sebevraždě, bludech a chování připomínajícím psychózu.

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

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

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

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

Syndrom imunitní reaktivace: při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce (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 obličejí, hromadění tuku v intraabdominální a viscerální oblasti, hypertrofii 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).

Osteonekróza: byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (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 1 008 pacientů léčených efavirenzem v dávce 600 mg (5-8 % po dlouhodobé léčbě ve studii 006). Podobná zvýšení byla pozorována u pacientů léčených kontrolními režimy (5 % po dlouhodobé léčbě). Zvýšení hladin 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.

Amyláza: v podskupině klinického hodnocení, která zahrnovala 1 008 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.

d. Pediatrická populace

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.

e. Další zvláštní skupiny pacientů

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

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Klinická účinnost:

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

Dvě kontrolované studie (006 a ACTG 364) s efavirenzem v kombinaci s NRTI a/nebo PI v délce přibližně jednoho roku prokázaly snížení virové zátěže pod hranici kvantifikace analýzou a zvýšené počty lymfocytů CD4 u HIV infikovaných pacientů dosud neléčených antiretrovirovou terapií a již dříve léčených NRTI. Studie 020 prokázala za dobu 24 týdnů podobný účinek u pacientů již dříve léčených NRTI. V těchto studiích byla dávka efavirenzu 600 mg jednou denně; dávka indinaviru byla 1 000 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 1 266 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 60 250 kopií/ml. Výsledky účinnosti ve studii 006 na podskupině 614 pacientů zařazených po dobu minimálně 48 týdnů, jsou uvedeny v Tabulce 3. V analýze počtů respondérů (jedinec, který léčbu neukončil, se rovná selhání léčby [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 3: Výsledky účinnosti ve studii 006

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

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

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

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

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

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

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

Tabulka 4: Výsledky účinnosti ve studiích ACTG 364 a 020

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

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

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

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

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

---, neprovedeno.

Pediatrická populace: 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 $63 \pm 34,5$ 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 1 600 mg neinfikovaným dobrovolníkům. U dávek až do výše 1 600 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} $12,9 \pm 3,7$ μM (29 %) [průměr ± S.D. (% C.V.)], hodnoty C_{min} v ustáleném stavu byly $5,6 \pm 3,2$ 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 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 efavirenzu 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 efavirenzu, a že inhibují izoenzymy 2C9, 2C19 a 3A4 systému cytochromu P450. V *in vitro* studiích efavirenz neinhiboval CYP2E1 a inhiboval CYP2D6 a CYP1A2 pouze při koncentracích značně vyšších, než jsou hodnoty dosahované v klinické praxi.

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

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 poločasů v porovnání s jednorázově podanou dávkou (viz dále).

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

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

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

Pediatrická populace:

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 μM , C_{\min} 5,6 μM a AUC 216 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$. Farmakokinetika efavirenu u dětských pacientů byla podobná farmakokinetice u dospělých osob.

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 mládřat 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 efavirenu převažuje nad potenciálním rizikem karcinogenity pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Sodná sůl kroskarmelosy
Mikrokrystalická celulóza
Natrium-lauryl-sulfát
Hyprolosa
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát

Potah tablety

Hypromelosa (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 400
Žlutý oxid železitý (E172)
Karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Lahvičky: 3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvičky z vysokodenzního polyetylenu s polypropylenovým uzávěrem (dětský bezpečnostní uzávěr). Jedna papírová skládačka (krabička) obsahuje 1 lahvičku s 30 potahovanými tabletami.

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/1/99/111/008 – lahvička

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. května 1999.

Datum posledního prodloužení registrace: 28. května 2009.

10. DATUM REVIZE TEXTU: 13/07/2011

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