

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Efavirenz Teva 600 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg efavirenza (*efavirenz*).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 9,98 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Dzeltenas, kapsulas formas apvalkotās tabletes ar vienā pusē iespiestu uzrakstu „Teva” un otrā pusē „7541”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Efavirenzis indicēts kombinētai pretvīrusu ārstēšanai ar cilvēka imūndeficīta vīrusu-1 (HIV-1) inficētiem pieaugušiem, pusaudžiem un bērniem no 3 gadu vecuma.

Efavirenzis nav pietiekoši pētīts pacientiem ar progresējošu HIV slimību, t.i., pacientiem ar CD4 skaitu < 50 šūnām/mm³, vai pēc proteāzes inhibitoru (PI) saturošu shēmu neveiksmes. Lai gan efavirenza krusteniskā rezistence ar PI nav dokumentēta, pašreiz nav pietiekamas informācijas par turpmākas kombinētas terapijas, kurā ietilpst PI, efektivitāti pēc neveiksmīgas terapijas ar shēmu, kas satur efavirenzu.

Klīniskās un farmakodinamiskās informācijas kopsavilkumu skatīt 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

Efavirenzis jālieto kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu preparātiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lai uzlabotu nervu sistēmas blakusparādību panesību, iesaka lietot pirms gulētiešanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pieaugušie un pusaudži ar ķermeņa masu virs 40 kg

Ieteicamā efavirenza deva kombinācijā ar nukleozīdu analogu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI) ar PI vai bez tā (skatīt 4.5. apakšpunktu) ir 600 mg iekšķīgi vienreiz dienā.

Efavirenza apvalkotās tabletes nav piemērotas bērniem, kas sver mazāk par 40 kg. Šādiem pacientiem ir pieejamas cietās kapsulas.

Devas pielāgošana

Ja efavirenu lieto kopā ar vorikonazolu, vorikonazola uzturošā deva jāpalielina līdz 400 mg ik pēc 12 stundām un efavirena deva jāsamazina par 50%, t.i., līdz 300 mg vienu reizi dienā. Ja ārstēšanu ar vorikonazolu pārtrauc, jāatjauno efavirena sākotnējā deva (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja efavirenu lieto kopā ar rifampicīnu pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk, jāapsver iespēja efavirena devu palielināt līdz 800 mg/dienā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Efavirena farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar nieru mazspēju, tomēr mazāk kā 1% no efavirena devas izdalās ar urīnu neizmainītā veidā, tādēļ nieru bojājuma ietekmei uz efavirena elimināciju vajadzētu būt minimālai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientus ar vieglām aknu slimībām drīkst ārstēt ar parasti rekomendētajām efavirena devām. Nepieciešams rūpīgi novērot blakusparādības, kas atkarīgas no zāļu devas, īpaši nervu sistēmas simptomus (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Efavirenu ieteicams lietot tukšā dūšā. Palielinātas efavirena koncentrācijas novērotas pēc efavirena lietošanas kopā ar pārtiku, kas var palielināt nevēlamo reakciju sastopamības biežumu (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti ar smagu aknu mazspēju (C grupa pēc *Child Pugh*) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga ordinēšana ar terfenadīna, astemizola, cisapriīda, midazolama, triazolama, pimoziīda, bepridila vai melnā rudzu grauda alkaloīdu preparātu (piemēram, ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu un metilergonovīnu) standarta devām, jo efavirena konkurence ar CYP3A4, var inhibēt šo zāļu metabolismu un radīt risku nopietnām un/vai dzīvībai bīstamām nevēlamām blakusparādībām [piemēram, sirds aritmijām, ilgstošai sedācijai vai elpošanas nomākumam] (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Zāļu līdzekļi, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), jo vienlaicīga lietošana var samazināt efavirena koncentrāciju plazmā un samazināt terapeitisko iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Efavirenu nedrīkst lietot kā vienīgo HIV ārstēšanas līdzekli vai tikai vienu pašu pievienot neefektīvai terapijas shēmai. Nozīmējot efavirenu monoterapijā, strauji attīstās vīrusa rezistence. Izvēloties jauno(-s) pretvīrusu līdzekli(-ļus), ko paredzēts lietot kombinācijā ar efavirenu, jāņem vērā vīrusu krusteniskās rezistences iespējamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Efavirenu neiesaka lietot vienlaicīgi ar fiksētu devu kombinācijas tableti, kas satur efavirenu, emtricitabīnu un tenofovirā dizoproksila fumarātu, ja vien nav nepieciešama devas pielāgošana (piemēram, ar rifampicīnu).

Vienlaicīga lietošana kopā ar *Ginko biloba* ekstraktu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Izrakstot jebkuras zāles vienlaicīgi ar efavirenu, ārstam ir jāiepazīstas ar attiecīgo zāļu aprakstu.

Lai gan ir pierādīts, ka efektīva vīrusu supresija, lietojot pretretrovīrusu terapiju, būtiski mazina seksuālas transmisijas risku, nevar izslēgt noteiktu atlikušo risku. Transmisijas novēršanai jāveic piesardzības pasākumi saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

Ja tiek pārtraukta kādu no kombinācijas shēmas pretretrovīrusu zāļu lietošana iespējamās nepanesības dēļ, nopietni jāapsver visu pretretrovīrusu zāļu vienlaicīga pārtraukšana. Pretretrovīrusu zāļu lietošana jāatsāk vienlaicīgi, kad izzūd nepanesības simptomi. Neregulāra monoterapija un sekojoša pretretrovīrusu zāļu atkārtota nozīmēšana nav ieteicama, jo palielinās pret zālēm rezistentu vīrusu veidošanās.

Izsitumi

Efavirenza klīniskajos pētījumos ir ziņots par viegli līdz vidēji izteiktiem izsitumiem, tie parasti izzūd, turpinot terapiju. Piemēroti antihistamīna līdzekļi un/vai kortikosteroīdi var uzlabot panesību un paātrināt izsitumu izzušanu. Nopietni izsitumi, ko pavada pūšļu veidošanās, mitra ādas lobīšanās vai izčūlojumi, ir ziņoti mazāk nekā 1% ar efavirenzu ārstēto pacientu. *Erythema multiforme* vai Stīvensa-Džonsona sindromu novēroja aptuveni 0,1% pacientu. Efavirenza terapija ir jāpārtrauc pacientiem ar nopietniem izsitumiem, ko pavada pūšļu veidošanās, ādas lobīšanās, gļotādas iesaistīšanās procesā vai drudzis. Ja efavirenza lietošana tiek pārtraukta, jāapsver arī citu pretretrovīrusu līdzekļu lietošanas pārtraukšana, lai izvairītos no rezistentu vīrusu attīstības (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir ierobežota efavirenza lietošanas pieredze pacientiem, kuri pārtraukuši citu NNRTI grupas pretretrovīrusu līdzekļu lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Efavirenzu neiesaka pacientiem, kuriem bijušas dzīvībai bīstamas ādas reakcijas (piemēram, Stīvensa-Džonsona sindroms) citu NNRTI lietošanas laikā.

Psihiskie simptomi

Pacientiem, kuri ārstēti ar efavirenzu, ir novērotas psihiskas nevēlamas blakusparādības. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir psihiskie traucējumi, ir lielāks nopietnu psihisko blakusparādību risks. Tā, piemēram, smagu depresiju biežāk novēroja pacientiem ar depresiju anamnēzē. Pēcreģistrācijas periodā ir bijuši arī ziņojumi par smagu depresiju, suicīdu izraisītu nāvi, murgiem un psihozei līdzīgu uzvedību. Pacientiem jāiesaka nekavējoties sazināties ar savu ārstu gadījumā, ja parādās tādi simptomi kā smaga depresija, psihoze vai pašnāvības tieksme, lai izvērtētu iespējamo simptomu saistību ar efavirenza lietošanu un terapijas turpināšanas risku un labumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nervu sistēmas simptomi

Pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos saņēma 600 mg efavirenza dienā, bieži novēroja tādas un ne tikai tādas blakusparādības kā reiboni, bezmiegu, miegainību, traucētas koncentrēšanās spējas un murgainus sapņus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ar nervu sistēmu saistītie simptomi parasti sākas ārstēšanas pirmajā vai otrajā dienā un izzūd pēc pirmajām 2-4 nedēļām. Pacienti jāinformē, ka, ja šādi simptomi ir parādījušies, tie ar vislielāko varbūtību izzudīs, turpinot ārstēšanu, un tie neliecina par retāk sastopamu psihisku traucējumu sākumu.

Krampji

Pieaugušiem un pediatriem pacientiem, kuri lietoja efavirenzu, krampjus novēroja galvenokārt gadījumos, kad anamnēzē jau bijušas krampju lēkmes. Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem pretkrampju zāles, kas primāri metabolizējas aknās, kā piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu un fenobarbitālu, nepieciešama periodiska plazmas līmeņa monitorēšana. Zāļu mijiedarbības pētījumā, lietojot karbamazepīnu kopā ar efavirenzu (skatīt 4.5. apakšpunktu), karbamazepīna līmenis plazmā samazinājās. Jāievēro piesardzība, ja pacientam anamnēzē ir krampju lēkmes.

Aknu darbības traucējumi

Pēcreģistrācijas periodā tika saņemti daži ziņojumi par aknu darbības traucējumiem pacientiem bez iepriekš pastāvošas aknu slimības vai citiem nosakāmiem riska faktoriem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aknu enzīmu kontrole jāapsver pacientiem bez iepriekš pastāvošiem aknu darbības traucējumiem vai citiem riska faktoriem.

Pārtikas ietekme

Ordinējot efavirenu vienlaicīgi ar pārtiku, var pastiprināties efavirena iedarbība (skatīt 5.2. apakšpunktu) un var pieaugt nevēlamo blakusparādību biežums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Efavirenu iesaka lietot tukšā dūšā, vislabāk pirms gulētiešanas.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, kuriem uzsāka kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātisku vai nenoskaidrotu oportūnistisku infekciju, kura var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un pneimonija, ko izraisa *Pneumocystis jiroveci* (iepriekš zināma kā *Pneumocystis carinii*). Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana. Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Kermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Īpašas pacientu grupas

Aknu slimības

Efavirens ir kontraindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu) un nav ieteicams pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem, jo nav pietiekamu datu, lai noteiktu vai nepieciešams pielāgot devu. Ņemot vērā citohroma P450 lielo nozīmi efavirena metabolismā un ierobežoto klīnisko pieredzi pacientiem ar hroniskām aknu slimībām, jāievēro piesardzība, nozīmējot efavirenu pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem. Rūpīgi jānovēro devas atkarīgās blakusparādības, īpaši nervu sistēmas simptomi. Lai novērtētu aknu slimību, regulāri jāveic laboratoriska izmeklēšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar izteikti smagām aknu slimībām efavirena drošums un efektivitāte nav pētīta. Pacientiem ar hronisku B vai C hepatītu, kuri vienlaicīgi saņem pretretrovīrusu terapiju, ir paaugstināts smagu un iespējami fatālu nevēlamo blakusparādību risks aknās. Pacientiem ar zināmu vai iespējamu B vai C hepatīta infekciju anamnēzē un pacientiem, kuri ārstēti ar zālēm, kas var izraisīt hepatotoksisku iedarbību, ir ieteicama aknu enzīmu kontrole. Pacientiem, kuriem seruma

transamināzes ilgstoši pārsniedz normas augšējo robežu vairāk nekā 5 reizes, jāizvērtē no efavirenza terapijas gūtais labums salīdzinājumā ar nezināmo ievērojamo hepatotoksicitātes risku. Šādiem pacientiem jāapsver iespēja terapiju uz laiku pārtraukt, vai pavisam pārtraukt zāļu lietošanu. (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lieto citas zāles, kas izraisa aknu toksicitāti, rekomendē kontrolēt aknu enzīmus. Vienlaicīgas B un C hepatīta pretvīrusu terapijas laikā, lūdzu, skatīt arī informāciju attiecīgo zāļu aprakstā.

Nieru mazspēja

Efavirenza farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar nieru mazspēju; tomēr, tā kā ar urīnu neizmainītā veidā izdalās mazāk par 1% efavirenza devas, nieru bojājuma ietekmei uz efavirenza elimināciju vajadzētu būt minimālai (skatīt 4.2. apakšpunktu). Nav ārstēšanas pieredzes pacientiem ar smagu nieru mazspēju, tādēļ šiem pacientiem ieteicama rūpīga drošības novērošana.

Gados vecāki pacienti

Klīniskajos pētījumos ir iesaistīts nepietiekami daudz gados vecāku pacientu, tādēļ nav iespējams noteikt, vai to atbildes reakcija uz efavirenza terapiju atšķiras no jaunāku pacientu atbildes reakcijas.

Pediatriskā populācija

Par izsitumiem bija ziņots 26 no 57 bērniem (46%), kuri 48 nedēļas lietoja efavirenzu, un 3 pacientiem tie bija nopietni. Iespējams, ka, pirms efavirenza terapijas uzsākšanas, bērniem ir lietderīgi profilaktiski izmantot piemērotus antihistamīna līdzekļus.

Par izsitumiem bija ziņots 59 no 182 bērniem (32%), kuri lietoja efavirenzu, un sešiem pacientiem tie bija nopietni. Iespējams, ka, pirms efavirenza terapijas uzsākšanas, bērniem ir lietderīgi profilaktiski izmantot piemērotus antihistamīna līdzekļus.

Laktoze

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Efavirenzis *in vivo* inducē CYP3A4, CYP2B6 un UGT1A1. Vielām, kas ir šo enzīmu substrāti, var būt pazemināta koncentrācija plazmā, ja tās tiek nozīmētas vienlaicīgi ar efavirenzu. *In vitro* efavirenzis ir arī CYP3A4 inhibitors. Tādēļ teorētiski efavirenzis var vispirms palielināt CYP3A4 substrātu iedarbības intensitāti, un, lietojot CYP3A4 substrātus ar šauru terapeitisko indeksu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Efavirenzis var būt CYP2C19 un CYP2C9 induktors; tomēr *in vitro* tika novērota arī inhibīcija un tāpēc, lietojot vienlaikus ar šo enzīmu substrātiem, kopējā ietekme nav skaidra (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Efavirenza iedarbība var palielināties, ja to lieto kopā ar zālēm (piemēram, ritonavīru) vai uzturu (piemēram, greipfrūtu sulu), kas inhibē CYP3A4 vai CYP2B6 aktivitāti. Vielas vai augu valsts preparāti (piemēram *Ginko biloba* ekstrakts un asinszāle), kas inducē šos enzīmus, var izraisīt efavirenza koncentrācijas pazemināšanos plazmā. Vienlaicīga lietošana kopā ar asinszāli ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīga lietošana kopā ar *Ginko biloba* ekstraktu nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Vienlaicīgas lietošanas kontrindikācijas

Efavirensu nedrīkst lietot kopā ar terfenadīnu, astemizolu, cisaprīdu, midazolāmu, triazolāmu, pimoziņu, bepridilu vai melnā rudzu grauda alkaloīdu preparātiem (piemēram, ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu un metilergonovīnu), jo to metabolisma kavēšana var izraisīt nopietnas, dzīvībai bīstamas reakcijas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Asinszāle (*Hypericum perforatum*)

Efavirensu nedrīkst lietot kopā ar asinszāli vai augu valsts preparātiem, kas satur asinszāli. Lietojot kopā ar asinszāli, sakarā ar asinszāles izraisīto zāļu metabolizējošo enzīmu un/vai transporta proteīnu aktivāciju var samazināties efavirensa līmenis plazmā. Ja pacients jau lieto asinszāli, asinszāles lietošana jāpārtrauc, jāpārbauda vīrusa slodze un efavirensa līmenis, ja iespējams. Pārtraucot asinszāles lietošanu, efavirensa līmenis var paaugstināties un efavirensa devu iespējams vajadzēs pielāgot. Asinszāles stimulējošā iedarbība var turpināties vismaz 2 nedēļas pēc tās lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Cita mijiedarbība

Mijiedarbība starp efavirensu un proteāzes inhibitoriem, pretretrovīrusu līdzekļiem, kas nav proteāzes inhibitori, un citām ne-pretretrovīrusu zālēm uzskaitīta turpmāk 1. tabulā (darbības pastiprināšanās apzīmēta ar “↑”, samazināšanās ar “↓”, bez izmaiņām ar “↔” un vienu reizi ik pēc 8 vai 12 stundām ar “q8h” vai “q12h”). Iekavās norādīts 90% vai 95% ticamības intervāls, ja piemērojams. Pētījumi tika veikti veselīgiem indivīdiem, ja vien nav norādīts citādāk.

1. tabula. Efavirensa mijiedarbība ar citām zālēm pieaugušajiem

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams ^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirensu
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
HIV pretvīrusu līdzekļi		
Proteāzes inhibitori (PI)		
Atazanavīrs/ritonavīrs/efavirens (400 mg vienu reizi dienā/ 100 mg vienu reizi dienā/ 600 mg vienu reizi dienā, viss ēdienreizes laikā)	Atazanavīrs (pm): AUC: ↔* (↓ 9 līdz ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 līdz ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 līdz ↓ 51)	Efavirensu neiesaka lietot kopā ar atazanavīru/ritonavīru. Ja nepieciešama atazanavīra lietošana kopā ar NNRTI, reizē ar rūpīgu klīnisko novērošanu jāapsver iespēja palielināt gan atazanavīra, gan ritonavīra devas attiecīgi līdz 400 mg un 200 mg, tos lietojot kopā ar efavirensu
Atazanavīrs/ritonavīrs/efavirens (400 mg vienu reizi dienā/ 200 mg vienu reizi dienā/ 600 mg vienu reizi dienā, viss ēdienreizes laikā)	Atazanavīrs (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 līdz ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 līdz ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 līdz ↑ 49) (CYP3A4 indukcija). * Salīdzinot ar atazanavīru 300 mg/ritonavīru 100 mg lietojot vienu reizi dienā, vakarā, bez efavirensa. Šī atazanavīra C _{min} samazināšanās var negatīvi ietekmēt atazanavīra iedarbību. ** pamatojoties uz vēsturisko datu salīdzinājumu	
Darunavīrs/ritonavīrs/efavirens (300 mg divas reizes dienā*/ 100 mg divas reizes dienā/ 600 mg vienu reizi dienā) *mazāk par ieteicamām devām, līdzīgi rezultāti ir sagaidāmi,	Darunavīrs: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (CYP3A4 indukcija) Efavirens:	Efavirensa lietošana kopā ar 800/100 mg darunavīra/ritonavīra vienu reizi dienā var izraisīt suboptimālu darunavīra C _{min} . Ja efavirens ir jālieto kopā ar darunavīru/ritonavīru, jālieto

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirenzu
lietojot ieteicamās devas	AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (CYP3A4 inhibīcija)	ārstēšanas shēma ar 600/100 mg darunavīra/ritonavīra divas reizes dienā Šo kombināciju jālieto piesardzīgi. Skatīt arī informāciju par ritonavīru turpmāk.
Fosamprenavīrs/ritonavīrs/efavirenz (700 mg divas reizes dienā/ 100 mg divas reizes dienā/ 600 mg vienu reizi dienā)	Klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību nenovēro.	Nevienām no šīm zālēm deva nav jāpielāgo. Par ritonavīru skatīt arī tabulā turpmāk.
Fosamprenavīrs/nelfinavīrs/efavirenz	Mijiedarbība nav pēfita.	Nevienām no šīm zālēm deva nav jāpielāgo.
Fosamprenavīrs/sahinavīrs/efavirenz	Mijiedarbība nav pēfita.	Nav ieteicama, jo paredzama abu PI iedarbības būtiska samazināšanās.
Indinavīrs/efavirenz (800 mg q8h/200 mg vienu reizi dienā)	Indinavīrs: AUC: ↓ 31% (↓ 8 līdz ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Lietojojot 1000 mg indinavīra q8h kopā ar 600 mg efavirenza vienu reizi dienā, tika novērota indinavīra iedarbības samazināšanās. (CYP3A4 indukcija) Efavirenz: Nav klīniski nozīmīgas farmakokinētiskās mijiedarbības.	Tā kā indinavīra koncentrācijas samazināšanās klīniskā nozīme nav noteikta, jāņem vērā novērotās farmakokinētiskās mijiedarbības nozīme, ja izvēlas terapijas shēmu, kas satur gan efavirenz, gan indinavīru. Lietojojot kopā ar indinavīru vai indinavīru/ritonavīru, efavirenza deva nav jāpielāgo. Par ritonavīru skatīt arī turpmāk.
Indinavīrs/ritonavīrs/efavirenz (800 mg divas reizes dienā/ 100 mg divas reizes dienā/ 600 mg vienu reizi dienā)	Indinavīrs: AUC: ↓ 25% (↓ 16 līdz ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 līdz ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 līdz ↓ 59) ^b Efavirenz: Nav klīniski nozīmīgas farmakokinētiskās mijiedarbības. Indinavīra ģeometriski vidējais C _{min} (0,33 mg/l), ja to lieto kopā ar ritonavīru un efavirenz, bija augstāks kā vidējais iepriekš pētījumos noteiktais C _{min} (0,15 mg/l), kur lietoja tikai indinavīru pa 800 mg q8h. Ar HIV-1 inficētiem pacientiem (n = 6) indinavīra un efavirenza farmakokinētika kopumā bija līdzīga tai, ko novēroja neinficētiem brīvprātīgajiem.	
Lopinavīrs/ritonavīra mīkstās kapsulas vai šķīdums iekšķīgai lietošanai/efavirenz Lopinavīrs/ritonavīra tabletes/efavirenz (400/100 mg divas reizes dienā/600 mg vienu reizi dienā) (500/125 mg divas reizes	Būtiski samazinājās lopinavīra iedarbība. Lopinavīra koncentrācija: ↓ 30-40% Lopinavīra koncentrācija:	Jārēķinās, ka, lietojot kopā ar efavirenz, lopinavīra / ritonavīra mīksto kapsulu vai šķīduma iekšķīgai lietošanai devas jāpalielina par 33% (4 kapsulas/~6,5 ml divas reizes dienā 3 kapsulas/5 ml divas reizes dienā vietā). Jāpievērš uzmanība, ka dažiem pacientiem šāda devu

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirenzu
dienā/600 mg vienu reizi dienā)	līdzīgi kā lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg divas reizes dienā bez efavirenza	pielāgošana var būt par mazu. Lietojot kopā ar 600 mg efavirenza vienu reizi dienā, lopinavīra/ritonavīra tablešu deva jāpalielina līdz 500 / 125 mg divas reizes dienā. Par ritonavīru skatīt arī tabulā turpmāk.
Nelfinavīrs/efavirenz (750 mg q8h/600 mg vienu reizi dienā)	Nelfinavīrs: AUC: ↑ 20% (↑ 8 līdz ↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10 līdz ↑ 33) Kombinācija bija visumā labi panesama.	Nevienām no zālēm devas nav jāpielāgo.
Ritonavīrs/efavirenz (500 mg divas reizes dienā/ 600 mg vienu reizi dienā)	Ritonavīrs: AUC no rīta: ↑ 18% (↑ 6 līdz ↑ 33) AUC vakarā: ↔ C _{max} no rīta: ↑ 24% (↑ 12 līdz ↑ 38) C _{max} vakarā: ↔ C _{min} no rīta: ↑ 42% (↑ 9 līdz ↑ 86) ^b C _{min} vakarā: ↑ 24% (↑ 3 līdz ↑ 50) ^b Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 līdz ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 līdz ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 līdz ↑ 46) ^b (CYP-mediētā oksidatīvā metabolisma inhibīcija) Ja efavirenzu lietoja kopā ar ritonavīru 500 mg vai 600 mg divas reizes dienā, kombinācija nebija labi panesama (piemēram, novēroja reiboni, sliktu dūšu, parestēziju un aknu enzīmu pieaugumu). Nav pietiekamas informācijas par vienlaikus efavirenza un ritonavīra mazu devu (100 mg vienu vai divas reizes dienā) lietošanas panesību.	Ja efavirenzu lieto kopā ar ritonavīra mazām devām, jāreķinās ar iespēju, ka farmakodinamiskās mijiedarbības dēļ pieaugs efavirenza izraisīto blakusparādību biežums.
Sahinavīrs/ritonavīrs/efavirenz	Mijiedarbība nav pētīta.	Dati devas ieteikšanai nav pieejami. Par ritonavīru skatīt iepriekš. Neiesaka lietot efavirenzu kombinācijā ar sahinavīru kā vienīgo proteāzes inhibitoru.
CCR5 antagonisti		
Maraviroks/efavirenz (100 mg divas reizes dienā / 600 mg vienu reizi dienā)	Maraviroks: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 līdz ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 līdz ↓ 62) Efavirenza koncentrācijas netika noteiktas, nav paredzama ietekme.	Skatīt zāļu aprakstu par maraviroku saturošām zālēm
Integrāzes ķēdes pārvietošanas inhibitori		
Raltegravīrs/efavirenz (400 mg reizes deva/ -)	Raltegravīrs: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1 indukcija)	Raltegravīra deva nav jāpielāgo.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirensu
NRTI un NNRTI		
NRTI/efavirens	Speciāli zāļu mijiedarbības pētījumi ar efavirensu un citiem NRTI, izņemot lamivudīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu), zidovudīnu un tenofovīra dizoproksila fumarātu, nav veikti. Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav sagaidāma, jo NRTI metabolizējas citādi nekā efavirens, un ir maz ticams, ka tie varētu konkurēt par vieniem un tiem pašiem metabolajiem enzīmiem un eliminācijas ceļiem.	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.
NNRTI/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta.	Tā kā divu NNRTI lietošana nenodrošina papildus efektivitāti vai drošību, efavirensu neiesaka lietot kopā ar vēl kādu citu NNRTI.
C hepatīta pretvīrusu līdzekļi		
Boceprevīrs/efavirens (800 mg 3 reizes dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Boceprevīrs: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efavirens: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (CYP3A indukcija – ietekme uz boceprevīru) *0-8 stundas Nav ietekmes (↔) vienāds vidējās aprēķinātās vērtības samazinājumu ≤20% vai vidējās aprēķinātās vērtības palielinājumu ≤25%	Lietojot kopā ar efavirensu, boceprevīra minimālā koncentrācija plazmā samazinājās. Novērotās boceprevīra minimālās koncentrācijas samazināšanās plazmā klīniskā nozīme tieši nav vērtēta.
Telaprevīrs/efavirens (1125 mg q8h/600 mg vienu reizi dienā)	Telaprevīrs (attiecībā pret 750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 līdz ↓ 27) C _{max} : ↓ 14% (↓ 3 līdz ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 līdz ↓ 34)% Efavirens: AUC: ↓ 18% (↓ 10 līdz ↓ 26) C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 līdz ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 līdz ↓ 19)% (efavirensa izraisīta CYP3A indukcija)	Ja efavirensu un telaprevīru lieto vienlaikus, 1125 mg telaprevīra deva jālieto ik pēc 8 stundām.
Simeprevīrs/efavirens (150 mg vienu reizi dienā /600 mg vienu reizi dienā)	Simeprevīrs: AUC: ↓ 71% (↓ 67 to ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 to ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 to ↓ 92) Efavirens: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Nav ietekmes (↔) vienāds vidējās	Lietojot vienlaicīgi simeprevīru un efavirensu, efavirensa izraisītas CYP3A indukcijas rezultātā, nozīmīgi samazinās simeprevīra koncentrācija plazmā un var zust simeprevīra terapeitiskā ietekme. Simeprevīra un efavirensa vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirensu
	aprēķinātās vērtības samazinājumu ≤20% vai vidējās aprēķinātās vērtības palielinājumu ≤25% (CYP3A4 enzīmu indukcija)	
Antibiotikas		
Azitromicīns/efavirens (600 mg reizes deva/400 mg vienu reizi dienā)	Klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību nenovēro.	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo
Klaritromicīns/efavirens (500 mg q12h/400 mg vienu reizi dienā)	Klaritromicīns: AUC: ↓ 39% (↓ 30 līdz ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 līdz ↓ 35) Klaritromicīna 14-hidroksimetabolīts: AUC: ↑ 34% (↑ 18 līdz ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 līdz ↑ 69) Efavirens: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 līdz ↑ 19) (CYP3A4 indukcija) 46% neinficētu brīvprātīgo parādījās izsitumi, ja viņi lietoja efavirensu un klaritromicīnu.	Klaritromicīna plazmas līmeņa izmaiņu klīniskā nozīme nav zināma. Vajadzētu apsvērt klaritromicīna aizvietošanas iespējas (piemēram, azitromicīns). Efavirensa deva nav jāpielāgo.
Citas makrolīdu grupas antibiotikas (piemēram, eritromicīns)/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta.	
Pretmikrobu līdzekļi		
Rifabutināns/efavirens (300 mg vienu reizi dienā/ 600 mg vienu reizi dienā)	Rifabutināns: AUC: ↓ 38% (↓ 28 līdz ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 līdz ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 līdz ↓ 56) Efavirens: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 līdz ↑ 1) (CYP3A4 indukcija)	Rifabutināna dienas deva jāpalielina par 50%, ja to lieto kopā ar efavirensu. Jāapsver rifabutināna devas dubultošana, ja rifabutinānu lieto 2 vai 3 reizes nedēļā kopā ar efavirensu. Šīs devas pielāgošanas klīniskā nozīme nav pienācīgi novērtēta. Pielāgojot devu, jāņem vērā individuālā zāļu panesība un virusoloģiskā reakcija (skatīt 5.2. apakšpunktu).
Rifampicīns/efavirens (600 mg vienu reizi dienā/ 600 mg vienu reizi dienā)	Efavirens: AUC: ↓ 26% (↓ 15 līdz ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 līdz ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 līdz ↓ 46) (CYP3A4 un CYP2B6 indukcija)	Lietojot kopā ar rifampicīnu pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk, līdz 800 mg dienā palielinātai efavirensa devai būs līdzīga iedarbība kā 600 mg dienas devai, ja tā lietota bez rifampicīna. Šādas devu pielāgošanas klīniskais efekts nav pilnībā izvērtēts. Veicot devu pielāgošanu, jāņem vērā individuāla panesamība un virusoloģiskā atbildes reakcija (skatīt 5.2. apakšpunktu). Rifampicīna deva nav jāpielāgo.
Pretsēnīšu līdzekļi		
Itrakonazols/efavirens (200 mg q12h/600 mg vienu reizi)	Itrakonazols: AUC: ↓ 39% (↓ 21 līdz ↓ 53)	Tā kā itrakonazolam nav dozēšanas ieteikumu, jāapsver cita pretseņīšu

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirensu
dienā)	<p>C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 līdz ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 līdz ↓ 58) (itrakonazola koncentrācijas samazināšanās: CYP3A4 indukcija)</p> <p>Hidroksiittrakonazols: AUC: ↓ 37% (↓ 14 līdz ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 līdz ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 līdz ↓ 60)</p> <p>Efavirens: Klīniski nozīmīgas farmakokinētiskās izmaiņas nenovēro.</p>	līdzekļa lietošana.
Posakonazols/efavirens (–/400 mg vienu reizi dienā)	Posakonazols: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G indukcija)	Jāizvairās no posakonazola lietošanas kopā ar efavirensu, ja vien paredzamais ieguvums neatsver iespējamo risku pacientam.
<p>Vorikonazols/efavirens (200 mg divas reizes dienā/ 400 mg vienu reizi dienā)</p> <p>Vorikonazols/efavirens (400 mg divas reizes dienā/ 300 mg vienu reizi dienā)</p>	<p>Vorikonazols: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61%</p> <p>Efavirens: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38%</p> <p>Vorikonazols: AUC: ↓ 7% (↓ 23 līdz ↑ 13)* C_{max}: ↑ 23% (↓ 1 līdz ↑ 53) *</p> <p>Efavirens: AUC: ↑ 17% (↑ 6 līdz ↑ 29)** C_{max}: ↔** *salīdzinot tikai ar 200 mg divas reizes dienā ** salīdzinot tikai ar 600 mg vienu reizi dienā (oksidatīvā metabolisma konkurējošā inhibīcija)</p>	Ja efavirensu lieto kopā ar vorikonazolu, vorikonazola uzturošā deva jāpalielina līdz 400 mg divas reizes dienā un efavirensa deva jāsamazina par 50%, t.i., līdz 300 mg vienu reizi dienā. Ja vorikonazola lietošana tiek pārtraukta, jāturpina lietot efavirensa sākuma deva.
Flukonazols/efavirens (200 mg vienu reizi dienā/ 400 mg vienu reizi dienā)	Klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību nenovēro.	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.
Ketokonazols un citi imidazola pretsēnīšu līdzekļi	Mijiedarbība nav pēģināta.	Nav dati par devu dozēšanas ieteikumiem.
Pretmalārijas līdzekļi		
Artemeters/lumefantrīns/efavirens 20/120 mg, 6 devas pa 4 tabletēm katrā 3 dienas/600 mg vienu reizi dienā	<p>Artemeters: AUC: ↓ 51% C_{max}: ↓ 21%</p> <p>Dihidroartemisinīns: AUC: ↓ 46% C_{max}: ↓ 38%</p>	Tā kā artemetera, dihidroartemisinīna vai lumefantrīna koncentrācijas samazināšanās var mazināt pretmalārijas zāļu efektivitāti, jāievēro piesardzība efavirensu lietojot kopā ar artemeteru/lumefantrīnu.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirenu
	Lumefantrīns: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirens: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (CYP3A4 aktivizēšanai)	
Atovakvons un proguanila hidrohlorīds/efavirens (250/100 mg reizes deva/600 mg vienu reizi dienā)	Atovakvons: AUC: ↓ 75% (↓ 62 līdz ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 līdz ↓ 61) Proguanils: AUC: ↓ 43% (↓ 7 līdz ↓ 65) C _{max} : ↔	Jāizvairās no atovakvona/proguanila vienlaikus lietošanas ar efavirenu, ja vien iespējams.
Kuņģa skābes līmeni pazeminošie līdzekļi		
Alumīnija hidroksīds-magnija hidroksīds-simetikona antacīdie līdzekļi/efavirens (30 ml reizes deva/ 400 mg reizes deva) Famotidīns/efavirens (40 mg reizes deva/ 400 mg reizes deva)	Ne alumīnija/magnija hidroksīda antacīdie līdzekļi, ne famotidīns efavirensa absorbciju neietekmē.	Lietojot efavirenu kopā ar zālēm, kas izmaina kuņģa pH, nav sagaidāms, ka tas ietekmēs efavirensa absorbciju.
Prettrauksmes līdzekļi		
Lorazepāms/efavirens (2 mg reizes deva/600 mg vienu reizi dienā)	Lorazepāms: AUC: ↑ 7% (↑ 1 līdz ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 līdz ↑ 32) Šīs izmaiņas nav uzskatāmas par klīniski nozīmīgām.	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.
Antikoagulanti		
Varfarīns/efavirens Acenokumarols/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Efavirens, iespējams, paaugstina vai pazemina varfarīna vai acenokumarola koncentrāciju plazmā un iedarbību.	Varētu būt iespējams, ka jāpielāgo varfarīna vai acenokumarola deva.
Pretkrampju līdzekļi		
Karbamazepīns/efavirens (400 mg vienu reizi dienā/ 600 mg vienu reizi dienā)	Karbamazepīns: AUC: ↓ 27% (↓ 20 līdz ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 līdz ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 līdz ↓ 44) Efavirens: AUC: ↓ 36% (↓ 32 līdz ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 līdz ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 līdz ↓ 53) (karbamazepīna koncentrācijas samazināšanās: CYP3A4 indukcija; efavirensa koncentrācijas samazināšanās: CYP3A4 un CYP2B6 indukcija) Aktīvā karbamazepīna epoksīda	Nav dozēšanas ieteikumu. Vajadzētu lietot alternatīvu pretkrampju līdzekļi. Periodiski jākontrolē karbamazepīna plazmas līmenis.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirenzu
	metabolīta līdzsvara koncentrācijas AUC, C _{max} un C _{min} palika nemainīgs. Lielāku efavirensa vai karbamazepīna devu vienlaikus lietošana nav pētīta.	
Fenitoīns, fenobarbitāls un citi pretkrampju līdzekļi, kas ir CYP450 izoenzīmu substrāti	Mijiedarbība nav pētīta. Kopā ar efavirensu iespējama fenitoīna, fenobarbitāla un citu pretkrampju līdzekļu, kas ir CYP450 izoenzīmu substrāti, plazmas koncentrācijas samazināšanās vai paaugstināšanās.	Ja efavirensu lieto kopā ar tādu pretkrampju līdzekli, kas ir CYP450 izoenzīma substrāts, periodiski jākontrolē pretkrampju līdzekļa līmenis
Valproiskābe/efavirens (250 mg divas reizes dienā/ 600 mg vienu reizi dienā)	Klīniski nozīmīgas ietekmes uz efavirensa farmakokinētiku nav. Ierobežoti dati liecina, ka klīniski nozīmīgas ietekmes uz valproiskābes farmakokinētiku nav.	Efavirensa deva nav jāpielāgo. Pacienti jānovēro attiecībā uz pretkrampju terapijas efektivitāti.
Vigabatrīns/efavirens Gabapentīns/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Nav sagaidāma klīniski nozīmīga mijiedarbība, jo vigabatrīns un gabapentīns izdalās neizmainītā veidā tikai ar urīnu, un ir maz ticams, ka tie konkurēs ar tiem pašiem metabolisma enzīmiem un eliminācijas ceļiem kā efavirens.	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.
ANTIDEPRESANTI		
Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors - SSRIs)		
Sertralīns/efavirens (50 mg vienu reizi dienā/ 600 mg vienu reizi dienā)	Sertralīns: AUC: ↓ 39% (↓ 27 līdz ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 līdz ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 līdz ↓ 58) Efavirens: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 līdz ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 indukcija)	Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas jāpalielina sertralīna deva. Efavirensa deva nav jāpielāgo.
Paroksetīns/efavirens (20 mg vienu reizi dienā/ 600 mg vienu reizi dienā)	Klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību nenovēro.	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.
Fluoksetīns/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Tā kā fluoksetīnam un paroksetīnam ir līdzīgs metabolisma profils, t.i., izteikts CYP2D6 inhibīcijas efekts, iespējams, ka arī ar fluoksetīnu mijiedarbību nenovēros.	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.
Norepinefrīna un dopamīna atpakaļsaistīšanas inhibitori		
Bupropions/efavirens [150 mg reizes deva (ilgstošas darbības)/600 mg vienu reizi dienā]	Bupropions: AUC: ↓ 55% (↓ 48 līdz ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 līdz ↓ 47) Hidroksibupropions: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 līdz ↑ 80) (CYP2B6 indukcija)	Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas jāpalielina bupropiona deva, taču nedrīkst pārsniegt bupropiona maksimālo ieteicamo devu. Efavirensa devas pielāgošana nav nepieciešama.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirensu
Antihistamīni		
Cetirizīns/efavirens (10 mg reizes deva/600 mg vienu reizi dienā)	Cetirizīns: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 līdz ↓ 30) Šīs izmaiņas nav klīniski nozīmīgas. Efavirens: Klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību nenovēro.	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.
KARDIOVASKULĀRIE LĪDZEKĻI		
Kalcija kanālu blokatori		
Diltiazems/efavirens (240 mg vienu reizi dienā/ 600 mg vienu reizi dienā)	Diltiazems: AUC: ↓ 69% (↓ 55 līdz ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 līdz ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 līdz ↓ 75) Dezacetildiltiazems: AUC: ↓ 75% (↓ 59 līdz ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 līdz ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 līdz ↓ 75) N-monodezmetil diltiazems: AUC: ↓ 37% (↓ 17 līdz ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 līdz ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 līdz ↓ 52) Efavirens: AUC: ↑ 11% (↑ 5 līdz ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 līdz ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 līdz ↑ 26) (CYP3A4 indukcija) Efavirensa farmakokinētikas rādītāju pieaugums nav klīniski nozīmīgs.	Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas jāpielāgo diltiazema deva (skatīt diltiazema zāļu aprakstu).
Verapamils, felodipīns, nifedipīns un nikardipīns	Mijiedarbība nav pētīta. Ja efavirensu lieto kopā ar kalcija kanālu blokatoriem, kas ir CYP3A4 enzīmu substrāti, iespējama kalcija kanālu blokatoru plazmas koncentrācijas samazināšanās.	Kalcija kanālu blokatoru deva jāpielāgo atbilstoši klīniskās atbildes reakcijai (skatīt kalcija kanālu blokatoru zāļu aprakstu).
LIPĪDU LĪMENI PAZEMINOŠĀS ZĀLES		
HMG Co-A reduktāzes inhibitori		
Atorvastatīns/efavirens (10 mg vienu reizi dienā/ 600 mg vienu reizi dienā)	Atorvastatīns: AUC: ↓ 43% (↓ 34 līdz ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 līdz ↓ 26) 2-hidroksi atorvastatīns: AUC: ↓ 35% (↓ 13 līdz ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 līdz ↓ 23) 4-hidroksi atorvastatīns: AUC: ↓ 4% (↓ 0 līdz ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 līdz ↓ 51)	Periodiski jākontrolē holesterīna līmenis. Varētu būt nepieciešams pielāgot atorvastatīna devu (skatīt atorvastatīna zāļu aprakstu). Efavirensa deva nav jāpielāgo.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirenzu
	Aktīvie HMG Co-A reduktāzes inhibitori kopā: AUC: ↓ 34% (↓ 21 līdz ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 līdz ↓ 26)	
Pravastatīns/efavirenz (40 mg vienu reizi dienā/ 600 mg vienu reizi dienā)	Pravastatīns: AUC: ↓ 40% (↓ 26 līdz ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 līdz ↑ 12)	Periodiski jākontrolē holesterīna līmenis. Varētu būt nepieciešams pielāgot pravastatīna devu (skatīt pravastatīna zāļu aprakstus). Efavirenza deva nav jāpielāgo.
Simvastatīns/efavirenz (40 mg vienu reizi dienā/ 600 mg vienu reizi dienā)	Simvastatīns: AUC: ↓ 69% (↓ 62 līdz ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 līdz ↓ 79) Simvastatīna skābe: AUC: ↓ 58% (↓ 39 līdz ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 līdz ↓ 58) Aktīvie HMG Co-A reduktāzes inhibitori kopā: AUC: ↓ 60% (↓ 52 līdz ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 līdz ↓ 78) (CYP3A4 indukcija) Efavirenza lietošana kopā ar atorvastatīnu, pravastatīnu vai simvastatīnu neietekmēja efavirenza AUC vai C _{max} lielumus.	Periodiski jākontrolē holesterīna līmenis. Varētu būt nepieciešams pielāgot simvastatīna devu (skatīt simvastatīna zāļu aprakstus). Efavirenza deva nav jāpielāgo.
Rosuvastatīns/efavirenz	Mijiedarbība nav pētīta. Rosuvastatīns lielā daudzumā tiek izvadīts ar fēcēm, tāpēc nav paredzama mijiedarbība ar efavirenzu.	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo
Hormonālās kontracepcijas līdzekļi		
Iekšķīgai lietošanai: Etinilestradiols+norgestimāts/ efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Etinilestradiols: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 līdz ↓ 25) Norelgestromīns (aktīvais metabolīts): AUC: ↓ 64% (↓ 62 līdz ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 līdz ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 līdz ↓ 85) Levonorgestrels (aktīvais metabolīts): AUC: ↓ 83% (↓ 79 līdz ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 līdz ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 līdz ↓ 90) (metabolisma indukcija) Efavirenz: klīniski nozīmīgu mijiedarbību nenovēro. Šo iedarbību klīniskā nozīme nav zināma.	Papildus hormonālās kontracepcijas līdzekļiem jālieto droša kontracepcijas barjermetode (skatīt 4.6. apakšpunktu).
Injekcija: Depo-medroksiprogesterona	3 mēnešus ilgā zāļu mijiedarbības pētījumā netika konstatētas	Sakarā ar ierobežoto pieejamo informāciju, papildus hormonālās

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirenu
acetāts (DMPA)/efavirens (150 mg DMPA reizes deva i.m.)	būtiskas atšķirības MPA farmakokinētiskajos rādītājos pacientēm, kuras saņēma efavirenu saturošu pretretrovīrusu terapiju un pacientēm, kuras nesaņēma pretretrovīrusu terapiju. Līdzīgus rezultātus ieguva arī citi pētnieki, lai gan otrajā pētījumā MPA līmeņi plazmā atšķīrās vairāk. Abos pētījumos, pacientēm, kas saņēma efavirenu un DMPA, progesterona līmenis plazmā saglabājās zems, atbilstoši saglabājot ovulāciju nomācošo iedarbību	kontracepcijas līdzekļiem jālieto droša kontracepcijas barjermetode (skatīt 4.6. apakšpunktu).
Implanti: Etonogestrels/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Iespējama samazināta etonogestreļa iedarbība (CYP3A4 indukcija). Pēcreģistrācijas periodā saņemti atsevišķi ziņojumi par etonogestreļa kontraceptīvās iedarbības trūkumu pacientēm, kuras lietoja efavirenu.	Papildus hormonālās kontracepcijas līdzekļiem jālieto droša kontracepcijas barjermetode (skatīt 4.6. apakšpunktu).
Imūnsupresanti		
Imūnsupresanti, kurus metabolizē CYP3A4 (piemēram, ciklosporīns, takrolīms, sirolīms)/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Iespējama samazināta imūnsupresanta iedarbība (CYP3A4 indukcija). Nav paredzams, ka šie imūnsupresanti ietekmēs efavirena iedarbību	Iespējams būs nepieciešams pielāgot imūnsupresantu devu. Uzsākot vai pārtraucot terapiju ar efavirenu, ieteicams vismaz 2 nedēļas rūpīgi kontrolēt imūnsupresanta koncentrāciju (kamēr tiek sasniegta stabila koncentrācija).
Opioidi		
Metadons/efavirens (stabila uzturošā deva, 35-100 mg vienu reizi dienā/ 600 mg vienu reizi dienā)	Metadons: AUC: ↓ 52% (↓ 33 līdz ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 līdz ↓ 59) (CYP3A4 indukcija) Pētījumā HIV inficētiem intravenozo zāļu lietotājiem vienlaikus efavirena un metadona lietošana izraisīja metadona plazmas līmeņa pazemināšanos un opiātu atcelšanas pazīmes. Lai atvieglotu atcelšanas simptomus, metadona deva tika palielināta par vidēji 22%. Metadona/efavirena mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 indukcija.	Pacienti jānovēro, vai nerodas atcelšanas pazīmes, un attiecīgi jāpalielina metadona deva, lai atvieglotu atcelšanas simptomus.
Buprenorfīns/naloksons/efavirens	Buprenorfīns: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfīns: AUC: ↓ 71% Efavirens:	Neskatoties uz buprenorfīna iedarbības samazināšanos, pacientiem nenovēroja abstinences simptomus. Var nebūt nepieciešama buprenorfīna vai efavirena devu pielāgošana, tos lietojot kopā.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirenzu
	Klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību nenovēro.	

^a 90% ticamības intervāls, ja vien nav norādīts citādāk.

^b 95% ticamības intervāls.

Citas mijiedarbības: efavirenz nesaistās ar kanabinoīdu receptoriem. Skrīninga pārbaudēs novēroja viltus pozitīvu urīna kanabionīdu testu HIV neinficētiem un HIV inficētiem pacientiem, kuri saņēma efavirenzu. Šādos gadījumos ieteicama apstiprinoša pārbaude ar precīzākām metodēm, tādām kā gāzu hromatogrāfija/masas spektrometrija.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Skatīt turpmāk un 5.3. apakšpunktā. Efavirenzu nedrīkst lietot grūtniecības periodā, ja vien šāda terapija ir nepieciešama pacientes klīniskā stāvokļa dēļ. Sievietēm reproduktīvajā vecumā pirms efavirenza terapijas uzsākšanas jāveic grūtniecības tests.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Vienmēr vienlaicīgi ar citiem kontracepcijas līdzekļiem (piemēram, perorālajiem vai citiem hormonālās kontracepcijas līdzekļiem, skatīt 4.5. apakšpunktu) jāizmanto kontracepcijas barjermetode. Tā kā efavirenzam ir garš eliminācijas pusperiods, 12 nedēļas pēc efavirenza lietošanas pārtraukšanas iesaka lietot atbilstošus kontracepcijas līdzekļus.

Grūtniecība

Par nervu caurulītes bojājumiem, tajā skaitā meningomielocēli, kopumā bijuši septiņi retrospektīvi ziņojumi no kopējā grūtnieču skaita, kuras saņēma efavirenzu saturošu terapiju pirmā grūtniecības trimestra laikā (izņemot efavirenzu saturošas fiksētas devas kombinācijas tabletes). Divi papildu gadījumi (1 prospektīvs un 1 retrospektīvs) tajā skaitā gadījumi, kas atbilst nervu caurulītes bojājumiem, ir reģistrēti, saņemot fiksētu devu kombinācijas tabletes, kas satur efavirenzu, emtricitabīnu un tenofovīra dizoproksila fumarātu.

Šo gadījumu cēloņsakarība ar efavirenza lietošanu nav noskaidrota, kopsaucējs nav zināms. Tā kā neirālā vada bojājumi parādās pirmajās 4 augļa attīstības nedēļās (laikā, kad noslēdzas neirālais vads), tad būtu jāņem vērā potenciālais risks grūtniecēm, kuras efavirenzu saņem pirmā grūtniecības trimestra laikā.

Sākot ar 2013. gada jūliju, pretretrovīrusu grūtniecības reģistrā (*Antiretroviral Pregnancy Registry – APR*) saņemti prospektīvi ziņojumi par efavirenzu saturošu terapiju iedarbību 904 grūtniecēm pirmā trimestra laikā, kur dzimuši 766 dzīvi jaundzimušie. Vienam bērnam tika ziņots par nervu caurulītes bojājumu, un pārējo dzemdību defektu biežums un veids bija līdzīgs tam, ko novēroja bērniem, kuriem bijusi efavirenzu nesaturošu terapiju shēmu iedarbība, kā arī HIV negatīvo bērnu kontroles grupā. Nervu caurulītes bojājumu sastopamība vispārējā populācijā ir no 0,5 līdz 1 gadījumam uz katriem 1000 dzīvi dzimušajiem.

Tika novērotas malformācijas ar efavirenzu ārstētu pērtiķu embrijiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Efavirens izdalās mātes pienā cilvēkam. Nav pietiekamas informācijas par efavirensa ietekmi uz jaundzimušo/mazuli. Nevar izslēgt risku mazulim. Ārstēšanas laikā ar efavirensu jāpārtrauc barot bērnu ar krūti. HIV inficētām sievietēm ir ieteicams nekādā gadījumā nebarot savus bērnus ar krūti, lai izvairītos no HIV transmisijas.

Fertilitāte

Efavirensa ietekme uz žurku tēviņu un mātišu fertilitāti tika novērtēta tikai lietojot devas, ar kurām tika sasniegta sistēmiskā zāļu iedarbība, kas līdzvērtīga vai zemāka nekā cilvēkiem, kuri lietoja ieteiktās efavirensa devas. Šajos pētījumos efavirens nepasliktināja pārošanos vai fertilitāti žurku tēviņiem un mātišēm (lietojot devas līdz 100 mg/kg/divreiz dienā) un neietekmēja ārstēto žurku tēviņu spermu vai pēcnācējus (lietojot devas līdz 200 mg/ divreiz dienā). Žurku mātišēm, kurām tika dots efavirens, piedzimušo pēcnācēju reproduktīvā funkcija netika ietekmēta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Efavirens var izraisīt reiboni un/vai miegainību, pazemināt koncentrēšanās spējas. Pacienti ir jānorāda, ka gadījumā, ja parādās šie simptomi, viņiem vajadzētu izvairīties no iespējami bīstamiem uzdevumiem, piemēram, auto vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošuma profilu

Efavirens ir pētīts vairāk nekā 9000 pacientu 1008 pieaugušu pacientu apakšgrupā, kas kontrolētos klīniskajos pētījumos saņēma 600 mg efavirensa dienā kombinācijā ar PI un/vai NRTI, visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ar vismaz mērenu intensitāti un vismaz 5% pacientu, bija izsitumi (11,6%), reibonis (8,5%), slikta dūša (8,0%), galvassāpes (5,7%) un nogurums (5,5%). Visnopietnākās ar efavirensa lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības ir izsitumi un nervu sistēmas simptomi. Nervu sistēmas simptomi parasti parādās drīz pēc terapijas uzsākšanas, un parasti izzūd pēc pirmajām 2 - 4 nedēļām. Pacienti, kuri ārstēšanā saņēma efavirensu, ziņots par smagas pakāpes ādas blakusparādībām, tādām kā Stīvensa-Džonsona sindromu un *erythema multiforme*; psihiskām blakusparādībām, ieskaitot smagu depresiju, nāvi pašnāvības gadījumā un psihozei līdzīgu uzvedību; un krampjiem. Ordinējot efavirensu vienlaicīgi ar pārtiku, var pastiprināties efavirensa iedarbība un var pieaugt nevēlamo blakusparādību biežums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kontrolētos klīniskajos pētījumos (006) tika novērtēta efavirensa saturošu terapijas shēmu ilgstošas lietošanas drošuma profils, kur pacienti saņēma efavirensu + zidovudīnu + lamivudīnu (n = 412, vidējais ilgums 180 nedēļas), efavirensu + indinavīru (n = 415, vidējais ilgums 102 nedēļas), vai indinavīru + zidovudīnu + lamivudīnu (n = 401, vidējais ilgums 76 nedēļas). Ilgstoša efavirensa lietošana šo pētījumu ietvaros neliecina par jauniem, ar lietošanas drošumu saistītiem gadījumiem.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Turpmāk uzskaitītas vidēji smagas vai smagākas nevēlamās blakusparādības, par ko ziņots klīniskajos pētījumos ar efavirensa rekomendētajām devām kombinētajā terapijā (n = 1008), un par kurām ir maz ticams, ka tās ir saistītas ar terapiju (pamatojoties uz pētnieku ziņām). Slīprakstā uzskaitītas arī tās nevēlamās blakusparādības, kuras novērotas pēcreģistrācijas periodā un saistītas ar efavirensu saturošu pretretrovīrusu terapiju shēmu lietošanu. Blakusparādību biežuma iedalījums: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$) vai ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
retāk	paaugstināta jutība

<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
bieži	hipertrigliceridēmija*
retāk	hiperholesterinēmija*
<i>Psihiskie traucējumi</i>	
bieži	patoloģiski sapņi, trauksme, depresija, bezmiegs*
retāk	nenosvērtība, agresija, apjukuma stāvoklis, eiforisks garastāvoklis, halucinācijas, mānija, paranoja, <i>psihoze</i> [†] , pašnāvības mēģinājumi, domas par pašnāvību*
reti	<i>mānija</i> [‡] , <i>neiroze</i> [‡] , <i>pašnāvība</i> ^{‡*}
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
bieži	<i>koordinācijas un līdzsvara traucējumi</i> [†] , uzmanības traucējumi (3,6%), reibonis (8,5%), galvassāpes (5,7%), miegainība (2,0%)*
retāk	uzbudinājums, amnēzija, ataksija, koordinācijas traucējumi, konvulsijas, domāšanas traucējumi*, <i>trīce</i> [†]
<i>Acu bojājumi</i>	
retāk	redzes traucējumi
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	
retāk	<i>troksnis ausīs</i> [†] , reibonis
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	
retāk	<i>pietvīkums</i> [†]
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
bieži	sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, vemšana
retāk	pankreatīts
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
bieži	aspartāta aminotransferāzes (AsAT) līmeņa paaugstināšanās*, alanīna aminotransferāzes (AlAT) līmeņa paaugstināšanās*, gamma-glutamilttransferāzes (GGT) paaugstināšanās paaugstināšanās*
retāk	akūts hepatīts
reti	<i>aknu mazspēja</i> ^{‡*}
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
loti bieži	izsitumi (11,6%)*
bieži	nieze
retāk	<i>erythema multiforme</i> , Stīvensa-Džonsona sindroms*
reti	<i>fotosensibilizācija un ar to saistītais dermatīts</i> [†]
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	
retāk	ginekomastija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
bieži	nogurums

*, †, ‡ - sīkāku informāciju skatīt sadaļā *c. Atsevišķu blakusparādību apraksts*.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Informācija par pēcreģistrācijas laika novērojumiem

[†] Šīs blakusparādības tika novērotas pēcreģistrācijas laikā; tomēr biežums noteikts, izmantojot datus no 16 klīniskajiem pētījumiem (n=3969).

[‡] Šīs blakusparādības tika novērotas pēcreģistrācijas periodā, bet par tām nav ziņotas kā ar zāļu lietošanu saistītām blakusparādībām 16 klīniskajos pētījumos ar efavirenu ārstētiem pacientiem. Biežuma kategorija "reti" definēta atbilstoši vadlīnijai 'Par vadlīnijām zāļu aprakstiem' (rev. 2, Sept 2009), ko pamato aprēķinātā 95% ticamības intervāla augšējā robeža 0 gadījumiem, novērtējot ar efavirenu ārstēto indivīdu skaitu šajos klīniskajos pētījumos (n=3969).

Izsitumi

Klīniskajos pētījumos ādas izsitumi parādījās 26 % pacientu, kuri bija ārstēti ar 600 mg efavirena, salīdzinot ar 17 % kontroles grupā. 18 % pacientu ādas izsitumu izcelsmi saistīja ar efavirena terapiju. Nopietni izsitumi parādījās mazāk nekā 1 % ar efavirenu ārstēto pacientu, un 1,7 %

pārtrauca terapiju izsitumu dēļ. *Erythema multiforme* vai Stīvensa-Džonsona sindroma gadījumu biežums bija apmēram 0,1 %.

Izsitumi parasti ir viegli līdz vidēji izteikti makulopapulozi ādas bojājumi, kas parādās pirmo divu efavirenza terapijas nedēļu laikā. Lielākajai daļai pacientu izsitumi izzūd viena mēneša laikā, turpinot terapiju ar efavirenzu. Efavirenzu var atkārtoti uzsākt pacientiem, kuriem terapija pārtraukta izsitumu dēļ. Atsākot efavirenzu, iesaka lietot piemērotus antihistamīna līdzekļus un/vai kortikosteroīdus.

Pieredze efavirenza lietošanā pacientiem, kas bija pārtraukuši citu NNRTI klases pretvīrusu līdzekļu lietošanu, ir ierobežota. Ziņojumu biežumu par atkārtotiem izsitumiem pēc nevirapīna nomaiņas uz efavirenza terapiju pamato retrospektīvie kohorta dati no publikācijām, un tas ir amplitūdā no 13 līdz 18%, salīdzinot ar ziņojumu skaitu, ko novēroja ar efavirenzu ārstētajiem pacientiem klīniskajos pētījumos. (Skatīt 4.4. apakšpunktu).

Psihiskie simptomi

Pacientiem, kuri ārstēšanā saņēmuši efavirenzu, novēroja nopietnas psihiskas nevēlamas blakusparādības. Specifisko smago psihisko blakusparādību biežums kontrolētajos pētījumos bija:

	Pacientiem, kas saņēma efavirenzu (n=1008):	Pacientiem, kas saņēma kontroles zāles (635):
- smaga depresija	1,6 %	0,6 %
- pašnāvības tieksme	0,6 %	0,3 %
- neveiksmīgi pašnāvības mēģinājumi	0,4 %	0 %
- agresīva uzvedība	0,4 %	0,3 %
- paranoidālas reakcijas	0,4 %	0,3 %
- maniakālas reakcijas	0,1 %	0 %

Pacientiem ar psihiskiem traucējumiem anamnēzē ir lielāks šo nopietno psihisko blakusparādību risks. Katras augstākminētās blakusparādības biežums ir diapazonā no 0,3 % maniakālām reakcijām līdz 2,0 % gan smagai depresijai, gan suicidām domām. Arī pēcreģistrācijas periodā ir bijuši ziņojumi par suicīdu izraisītu nāvi, murgiem un psihozei līdzīgu uzvedību.

Nervu sistēmas simptomi

Kontrolētos klīniskajos pētījumos ir bieži aprakstītas blakusparādības, pie kurām pieder (bet ne tikai): reibonis, bezmiegs, miegainība, traucētas koncentrēšanās spējas un sapņu traucējumi. Šajā terapijas grupā 19 % (2% smagus) pacientu izjuta vidēji stiprus un stipri izteiktus nervu sistēmas darbības traucējumus, salīdzinājumā – kontroles grupā šādas blakusparādības izjuta 9,0 % (smagus 1%) pacientu. Klīniskajos pētījumos 2 % pacientu, kuri saņēma efavirenzu, pārtrauca ārstēšanos šādu simptomu dēļ.

Nervu sistēmas simptomi parasti parādās pirmajā vai otrajā terapijas dienā, un parasti izzūd pēc pirmajām 2-4 nedēļām. Pētījumā ar neinficētiem brīvprātīgajiem raksturīgo nervu sistēmas simptomu parādīšanās laiks bija vidēji 1 stunda pēc devas un vidējais ilgums bija 3 stundas. Nervu sistēmas simptomi var parādīties biežāk, ja efavirenzu lieto kopā ar ēdienu, to var izskaidrot ar paaugstinātu efavirenza līmeni plazmā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lietojot pirms gulētiešanas, šķiet, uzlabojas zāļu panesamība, un to ieteic pirmo terapijas nedēļu laikā, kā arī pacientiem, kam šie simptomi nepāriet (skatīt 4.2. apakšpunktu). Devas samazināšanai vai dienas devas sadalīšanai nav pierādīta labvēlīga iedarbība.

Ilgtermiņa dati liecināja, ka pēc 24 nedēļu terapijas jauna veida nervu sistēmas simptomu biežums ar efavirenzu ārstētiem pacientiem bija līdzīgs kā pacientiem kontroles grupā.

Aknu darbības traucējumi

Dažos aknu darbības traucējumu gadījumos, par kuriem ziņots pēcreģistrācijas periodā, ieskaitot gadījumus pacientiem bez iepriekš pastāvošas aknu slimības vai citiem nosakāmiem riska faktoriem, bija raksturīga zibensveida norise un dažos gadījumos progresēšana līdz transplantācijai vai nāvei.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, kuriem uzsāka kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātisku vai nenoskaidrotu oportūnistisku infekciju. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Osteonekroze

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai kombinētas pretretrovīrusu terapijas ietekmei (CART). Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Novirzes no normas laboratorijas izmeklējumu rādītājos

Aknu enzīmi: AsAT un AlAT līmeņa paaugstināšanos, kas vairāk nekā piecas reizes pārsniedza normas augšējo robežu (NAR), konstatēja 3% no 1008 pacientu, kas saņēma 600 mg efavirensa dienā (5-8% pēc ilgtermiņa terapijas klīniskajos pētījumos 006). Līdzīga paaugstināšanās novērota arī pacientiem kontroles grupā (5% pēc ilgtermiņa terapijas). GGT līmeņa paaugstināšanās vairāk kā piecas reizes virs normas augšējās robežas (NAR) tika novērota 4% visu pacientu, kas saņēma 600 mg efavirensa dienā, un 1,5 - 2% kontroles grupas pacientu (7% ar efavirensu ārstētiem pacientiem un 3% pacientu kontroles grupā pēc ilgtermiņa ārstēšanas). Izolēta GGT paaugstināšanās pacientiem, kas saņem efavirensu, var liecināt par enzīmu indukciju. Ilgtermiņa klīniskajos pētījumos (006) 1% pacientu katrā terapijas grupā ārstēšana tika pārtraukta aknu vai žults sistēmas slimību dēļ.

Amilāze: 10% pacientu, kuri lietoja efavirensu, un 6% pacientu kontroles grupā no 1008 pacientiem klīnisko pētījumu apakšgrupā tika novērota asimptomātiska seruma amilāzes līmeņa paaugstināšanās vairāk kā 1,5 reizes virs normas robežas. Asimptomātiskā seruma amilāzes pieauguma klīniskā nozīme nav zināma.

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Nevēlamās blakusparādības bērniem visumā ir tādas pašas kā pieaugušajiem. Izsitumus bērniem novēro biežāk nekā pieaugušajiem, un tie biežāk ir smagi (izsitumus novēroja 59 no 182 (32%) bērniem, kas lietoja efavirensu, smagi izsitumi bija 6 no 182 (3,3%) bērniem). Iespējams, ka pirms efavirensa terapijas, ir lietderīgi uzsākt piemērotu antihistamīna līdzekļu lietošanu.

Citas īpašas pacientu grupas

Aknu enzīmi pacientiem ar B vai C hepatīta blakus infekciju

Ilgtermiņa pētījuma 006 datus konstatēts, ka 137 pacienti, kuri saņēma efavirensu saturošas terapijas kursus (vidējais ilgums 68 nedēļas), un 84 pacienti kontroles grupā (vidējais ārstēšanas ilgums 56 nedēļas) bija seropozitīvi pret B (virsmas antigēna pozitīvi) un/vai C hepatītu (C hepatīta antivielu pozitīvi). AsAT paaugstināšanos piecas reizes virs NAR pacientiem ar kombinētu infekciju pētījumā 006 novēroja 13 % ar efavirensu ārstēto pacientu un 7 % kontroles grupā, un AlAT paaugstināšanos piecas reizes virs NAR novēroja attiecīgi 20 % un 7 %. 3 % no kombinētās infekcijas pacientiem, kuri lietoja efavirensu, un 2 % kontroles grupas kombinētās infekcijas pacientu pārtrauca zāļu lietošanu aknu slimību dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dažiem pacientiem, kuri nejauši ir lietojuši 600 mg efavirensa divas reizes dienā, ir aprakstīta nervu sistēmas traucējumu simptomu palielināšanās. Vienam pacientam attīstījās patvaļīgas muskuļu kontrakcijas.

Efavirensa pārdozēšanas terapijai jāizmanto vispārējie pasākumi, ieskaitot dzīvībai svarīgo pazīmju monitorēšanu un pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu. Lai palīdzētu izvadīt neabsorbētās zāles, var izmantot aktivēto ogli. Nav specifisku antidotu pret efavirensa pārdozēšanu. Tā kā efavirens sevisīši aktīvi saistās ar proteīniem, nav sagaidāms, ka ar dialīzi var izvadīt no organisma nozīmīgu zāļu daudzumu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai. Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori. ATĶ kods: J05AG03

Darbības mehānisms

Efavirens ir HIV-1 NNRTI. Efavirens ir nekonkurējošs HIV-1 reversās transkriptāzes (RT) inhibitors, un tas nozīmīgi neinhībē HIV-2 RT vai šūnu DNS polimerāzes (α , β , γ vai δ).

Pretvīrusu iedarbība

Brīvā efavirensa koncentrācija, kas nepieciešama, lai sasniegtu 90 līdz 95% savvaļas tipa vai zidovudīna-rezistentu laboratorijas un klīnisko izolātu inhibīciju *in vitro*, svārstījās no 0,46 līdz 6,8 limfoblastu šūnu rindā, perifēro asiņu mononukleāro šūnu (PAMŠ) un monocītu/makrofāgu kultūrās.

Rezistence

Efavirensa iedarbīgums šūnu kultūrās pret vīrusu variantiem ar aizvietotām aminoskābēm RT 48., 108., 179., 181. vai 236. pozīcijā vai pret variantiem ar aizvietotām aminoskābēm proteāzē bija līdzīgs tam, ko novēro pret savvaļas tipa celmiem. Vienīgie aizvietojumi, kas radīja augstāko rezistenci pret efavirensu šūnu kultūrās, atbilst leicīna nomainībai uz izoleicīnu 100. pozīcijā (L100I, 17 līdz 22 reizes lielāka rezistence) un lizīna nomainībai uz asparagīnu 103. pozīcijā (K103N, 18 līdz 33 reizes lielāka rezistence). Vairāk kā simtkārtīgu jutīguma zudumu novēroja HIV variantiem, kam papildus citām aminoskābju substitūcijām RT bija K103N.

K103N bija visbiežāk novērotā RT substitūcija vīrusu izolātos tiem pacientiem, kam bija nozīmīgs vīrusu slodzes rikošets klīniskos pētījumos ar efavirensu kombinācijā ar indinavīru vai zidovudīnu + lamivudīnu. Šo mutāciju novēroja 90% pacientu, kam efavirens nebija efektīvs uz vīrusu slodzi. Tika novērotas arī RT substitūcijas 98., 100., 101., 108., 138., 188., 190 un 225. pozīcijās, tomēr tās bija retākas un bieži tikai kombinācijā ar K103N. K103N substitūcija netika novērota pacientu analīzēs, kas bija ņemtas pirms terapijas ar efavirensu. RT aminoskābju substitūcijas veids, kas bija saistīts ar rezistenci pret efavirensu, bija neatkarīgs no citām pretvīrusu zālēm, ko izmantoja kombinācijā ar efavirensu.

Krusteniskā rezistence

Krusteniskās rezistences profili šūnu kultūrā efavirensam, nevirapīnam un delavirdīnam pierādīja, ka K103N substitūcija izraisa jutīguma zudumu pret visiem trim NNRTI. Divi no trim pret delavirdīnu rezistentiem klīniskiem izolātiem bija krusteniski rezistenti pret efavirensu, un tiem novēroja K103N substitūciju. Trešais izolāts, kam bija aizvietota RT 236. pozīcija, nebija krusteniski rezistents pret efavirensu.

Vīrusu izolātiem, ko ieguva no to pacientu PAMŠ, kuri bija iekļauti efavirensa klīniskajos pētījumos un kuriem terapija nebija efektīva (vīrusu slodzes rikošets), noteica jutīgumu pret NNRTI. Trīspadsmit izolāti, kas iepriekš tika raksturoti kā pret efavirensu rezistenti, bija rezistenti arī pret nevirapīnu un delavirdīnu. Pieciem no šiem pret NNRTI rezistentiem izolātiem tika konstatēta K103N vai RT substitūcija 108. pozīcijā no valīna uz izoleicīnu (V108I). Trīs no pārbaudītajiem efavirensa terapijas rezistentajiem izolātiem saglabāja jutīgumu pret efavirensu šūnu kultūrā un bija jutīgi arī pret nevirapīnu un delavirdīnu.

Krusteniskās rezistences iespējamība starp efavirensu un PI ir maza, jo ir atšķirīgi mērķa enzīmi. Krusteniskās rezistences iespējamība starp efavirensu un NRTI ir maza, jo ir atšķirīgas saistīšanās vietas pie mērķa un atšķirīgi darbības mehānismi.

Klīniskā efektivitāte

Efavirens nav pētīts kontrolētos pētījumos pacientiem ar progresējošu HIV slimību, t.i., ar CD4 skaitu < 50 šūnām/mm³, vai pacientiem, kas iepriekš saņēmuši PI vai NNRTI. Klīniskā pieredze kontrolētos pētījumos ar kombinācijām, ieskaitot didanozīnu vai zalcitabīnu, ir ierobežota.

Divos kontrolētos apmēram gadu ilgos pētījumos (006 un ACTG 364) ar efavirensu kombinācijas ar NRTI un/vai PI, uzrādīja vīrusu slodzes samazināšanos zem raudzes kvantifikācijas robežas un CD₄ limfocītu skaita palielināšanos antiretrovirālo terapiju iepriekš nesaņēmušajiem un NRTI saņēmušajiem HIV inficētajiem pacientiem. Pētījums 020 uzrādīja līdzīgus rezultātus NRTI saņēmušiem pacientiem pēc 24 nedēļām. Šajos pētījumos efavirensa deva bija 600 mg dienā; indinavīra deva bija 1000 mg ik pēc 8 stundām kopā ar efavirensu un 800 mg ik pēc 8 stundām bez efavirensa. Nelfinavīra deva bija 750 mg trīs reizes dienā. Katrā no šiem pētījumiem tika izmantotas NRTI standarta devas, nozīmējot ik pēc 12 stundām.

Klīniskajā pētījumā 006, randomizētā, atklātā pētījumā, 1266 pacientiem, kuriem, uzsākot pētījumus, bija nepieciešama efavirensa-, lamivudīna-, NNRTI-, un PI terapija, tika salīdzināti efavirens + zidovudīns + amivudīns vai efavirens + indinavīrs ar indinavīru + zidovudīnu + lamivudīnu. Vidējais izejas CD₄ šūnu skaits bija 341 šūna/mm³ un vidējais izejas HIV-RNS līmenis bija 60250 kopijas/ml. To 614 pacientu, kuri tika iesaistīti klīniskajā pētījumā 006 vismaz 48 nedēļas, pētījuma efektivitātes rezultāti apkopoti 2. tabulā. Reaģējušo skaita analizē (nepabeigušie pielīdzināti neveiksmes analīzei [NC = F]) pacientiem, kas jebkāda iemesla dēļ pārāgri izstājās no pētījuma, vai kam iztrūka HIV-RNS mērījuma, pirms vai pēc kura sekoja mērījums virs analīzes kvantifikācijas robežas, tika uzskatīti par tādiem, kam trūkstošos laika posmos HIV-RNS bija virs 50 vai virs 400 kopijām/ml.

2. tabula. Klīniskā pētījuma 006 efektivitātes rezultāti

Terapijas shēma ^d	n	Reaģējušo pacientu skaits (NC = F ^a) HIV RNS plazmā		CD4 šūnu skaita vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākumu šūnas/mm ³ (S.E.M. ^c)
		< 400 kopijām/ml (95% T.I. ^b) 48 nedēļas	<50 kopijām/ml (95% T.I. ^b) 48 nedēļas	
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, neveiksme, izstājās no pētījuma

^b T.I., ticamības intervāls

^c SEM, vidējā standartklūda

^d EFV, efavirens; ZDV, zidovudīns; 3TC, lamivudīns; IDV, indinavīrs.

Ilgtermiņa pētījuma 006 rezultāti pēc 168 nedēļām (kur attiecīgi 160 pacienti pabeidza pētījumu, lietojot EFV + IDV, 196 pacienti, lietojot EFV + ZDV + 3TC, un 127 pacienti, lietojot IDV + ZDV +

3TC) liek domāt par atbildes reakcijas noturību, attiecīgi salīdzinot atbildes reakcijas rādītājus pacientiem ar HIV RNS < 400 kopijām/ml, HIV RNS < 50 kopijām/ml un CD₄ šūnu skaita izmaiņas, salīdzinot ar sākumu.

Pētījumu ACTG 364 un 020 efektivitātes rezultāti ir atspoguļoti 3. tabulā. Pētījuma ACTG 364 196 pacienti tika ārstēti ar NRTI, bet nesaņēma PI un NNRTI. Pētījuma 020 327 pacienti tika ārstēti ar NRTI, bet nesaņēma PI vai NNRTI. Pēc iesaistīšanās pētījumos ārsts varēja mainīt pacientu NRTI lietošanas shēmu. Augstāki atbildes reakcijas rādītāji bija pacientiem, kuri mainīja NRTI.

3. tabula. Klīnisko pētījumu ACTG 364 un 020 efektivitātes rezultāti

Pētījuma numurs/Terapijas shēmas ^b	n	Reaģējušo pacientu skaits (NC = F ^a) HIV RNS plazmā				CD4 šūnu skaita vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākumu	
		%	(95% T.I. ^c)	%	(95% T.I. ^c)	šūnas/mm ³	(S.E.M. ^d)
Pētījums ACTG 364		< 500 kopijām/ml		< 50 kopijām/ml			
48 nedēļas							
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)
Pētījums 020		< 400 kopijām/ml		< 50 kopijām/ml			
24 nedēļas							
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, neveiksme, izstājas no pētījuma

^b EFV, efavirens; ZDV, zidovudīns; 3TC, lamivudīns; IDV, indinavīrs; NRTI, nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori, NFV, nelfinavīrs.

^c T.I., ticamības intervāls proporcionāli pacientu atbildes reakcijai

^d SEM, vidējā standartklūda

---, nav veikts.

Pediātriskā populācija

Pētījums AI266922 bija atklāts pētījums efavirensa farmakokinētikas, drošuma, panesības un antivirālās aktivitātes novērtēšanai kombinācijā ar didanozīnu un emtricitabīnu pediātriskiem pacientiem, kas nebija un bija saņēmuši antiretrovirālo terapiju. Ar efavirensu ārstēja trīsdesmit septiņus pacientus vecumā no 3 mēnešiem līdz 6 gadiem (mediānais vecums 0,7 gadi). Sākmstāvoklī plazmas HIV-1 RNS mediānā vērtība bija 5,88 log₁₀ kopijas/ml, CD4+ šūnu mediānais skaits bija 1144 šūnas/mm³ un mediānais CD4+ procentuālais saturs bija 25%. Mediānais pētāmo zāļu lietošanas ilgums bija 132 nedēļas; 27% pacientu pārtrauca lietot zāles pirms 48. nedēļas. Izmantojot ārstēšanai paredzētās (ITT) grupas analīzi, konstatēja, ka kopējā pacientu daļa ar HIV RNS < 400 kopijām/ml un < 50 kopijām/ml 48. nedēļā bija attiecīgi 57% (21/37) un 46% (17/37). Mediānais pieaugums no sākumstāvokļa CD4+ skaitā 48. nedēļā bija 215 šūnas/mm³, un mediānais CD4+ procentuālais pieaugums bija 6%.

Pētījums PACTG 1021 bija atklāts pētījums efavirensa farmakokinētikas, drošuma, panesības un antivirālās aktivitātes novērtēšanai kombinācijā ar didanozīnu un emtricitabīnu pediātriskiem pacientiem, kas nebija saņēmuši antiretrovirālo terapiju. Ar efavirensu ārstēja četrdesmit trīs pacientus vecumā no 3 mēnešiem līdz 21 gadam (mediānais vecums 9,6 gadi). Sākmstāvoklī plazmas HIV-1 RNS mediānā vērtība bija 4,8 log₁₀ kopijas/ml, CD4+ šūnu mediānais skaits bija 367 šūnas/mm³ un mediānais CD4+ procentuālais saturs bija 18%. Mediānais pētāmo zāļu lietošanas ilgums bija 181 nedēļa; 16% pacientu pārtrauca lietot zāles pirms 48. nedēļas. Izmantojot ārstēšanai paredzētās (ITT) grupas analīzi, konstatēja, ka kopējā pacientu daļa ar HIV RNS < 400 kopijām/ml un <

50 kopijām/ml 48. nedēļā bija attiecīgi 77% (33/43) un 70% (30/43). Mediānais pieaugums no sākumstāvokļa CD4+ skaitā 48. ārstēšanas nedēļā bija 238 šūnas/mm³, un mediānais CD4+ procentālais pieaugums bija 13%.

Pētījums PACTG 382 bija atklāts pētījums efavirensa farmakokinētikas, drošuma, panesības un antivirālās aktivitātes novērtēšanai kombinācijā ar nelfinavīru un NRTI pediatriem pacientiem, kas nebija saņēmuši antiretrovirālo terapiju un bija saņēmuši NRTI. Ar efavirensu ārstēja simt divus pacientus vecumā no 3 mēnešiem līdz 16 gadiem (mediānais vecums 5,7 gadi). Astondesmit septiņi procenti pacientu bija iepriekš saņēmuši antiretrovirālo terapiju. Sākumstāvoklī plazmas HIV-1 RNS mediānā vērtība bija 4,57 log₁₀ kopijas/ml, CD4+ šūnu mediānais skaits bija 755 šūnas/mm³ un mediānais CD4+ procentuālais saturs bija 30%. Mediānais pētāmo zāļu lietošanas ilgums bija 118 nedēļas; 25% pacientu pārtrauca lietot zāles pirms 48. nedēļas. Izmantojot ārstēšanai paredzētās (ITT) grupas analīzi, konstatēja, ka kopējā pacientu daļa ar HIV RNS < 400 kopijām/ml un < 50 kopijām/ml 48. nedēļā bija attiecīgi 57% (58/102) un 43% (44/102). Mediānais pieaugums no sākumstāvokļa CD4+ skaitā 48. ārstēšanas nedēļā bija 128 šūnas/mm³, un mediānais CD4+ procentālais pieaugums bija 5%.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Neinficētiem brīvprātīgajiem maksimālās efavirensa koncentrācijas plazmā 1,6-9,1 μM tika sasniegtas 5 stundu laikā pēc vienreizējas iekšķīgas 100 mg līdz 1600 mg devas nozīmēšanas. Ar devu saistītas C_{max} un ZLL palielināšanās tika novērotas devām līdz 1600 mg; pieaugums bija mazāk kā proporcionāls, kas liecina par absorbcijas samazināšanos, palielinoties devām. Laiks līdz maksimālai koncentrācijai plazmā (3-5 stundas) nemainījās pēc vairākkārtīgām devām, un stabila koncentrācija plazmā tika sasniegta sešās septiņās dienās.

Ar HIV inficētiem pacientiem stabilā stāvokļa vidējais C_{max}, vidējais C_{min} un vidējais ZLL bija lineāri 200 mg, 400 mg un 600 mg dienas devām. 35 pacientiem, kas lietoja 600 mg efavirensa vienreiz dienā, vidējais stabila stāvokļa C_{max} bija 12,9 ± 3,7 μM (29%) [vidējais ± S.D. (% C.V.), stabila stāvokļa C_{min} bija 5,6 ± 3,2 μM (57%) un ZLL bija 184 ± 73 μM h (40%).

Pārtikas ietekme

Pēc efavirensa apvalkoto tablešu pa 600 mg reizes devas lietošanas neinficētiem brīvprātīgajiem ZLL un C_{max} paaugstinājās attiecīgi par 28% (90% T.I.: 22-33%) un 79% (90% T.I.: 58-102%), ja tās lietoja kopā ar augsta tauku satura pārtiku, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izkliede

Efavirens izteikti saistās (aptuveni 99,5-99,75%) ar cilvēku plazmas olbaltumvielām, galvenokārt ar albumīniem. HIV-1 inficētiem pacientiem (n = 9), kas vismaz vienu mēnesi saņēma efavirensu devā 200 līdz 600 mg vienreiz dienā, cerebrospinālā likvorā koncentrācija bija 0,26-1,19% (vidēji 0,69%) no attiecīgās koncentrācijas plazmā. Šī proporcija ir aptuveni 3 reizes augstāka nekā ar proteīniem nesaistītā (brīvā) efavirensa frakcija plazmā.

Biotransformācija

Pētījumi ar cilvēkiem un *in vitro* pētījumi, izmantojot aknu mikrosomas, ir pierādījuši, ka efavirensu galvenokārt metabolizē citohroma P450 sistēma līdz hidroksilētiem metabolītiem ar sekojošu šo metabolītu glikuronēšanu. Šie metabolīti ir neaktīvi pret HIV-1. *In vitro* pētījumi liecina, ka CYP3A4 un CYP2B6 ir galvenie izoenzīmi, kas metabolizē efavirensu, un tas inhibē P450 izoenzīmus 2C9, 2C19 un 3A4. *In vitro* pētījumos efavirens neinhibēja CYP2E1 un inhibēja CYP2D6 un CYP1A2 tikai koncentrācijās, kas krietni pārsniedza klīniski sasniegtās.

Pacientiem ar homozigotisku G516T CYP2B6 izoenzīma ģenētisko variantu varētu palielināties efavirensa aktivitāte plazmā. Šīs saistības klīniskā nozīme nav zināma, tomēr nevar izslēgt iespēju, ka varētu pieaugt ar efavirensa lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību biežums un smaguma pakāpe.

Ir pierādīts, ka efavirens inducē YP3A4 un CYP2B6, izraisot pats sava metabolisma indukciju, kas dažiem pacientiem var būt klīniski būtiska. Neinficētiem brīvprātīgajiem vairākkārtīgas 200 - 400 mg devas dienā, lietojot 10 dienas, uzkrājās mazāk, nekā paredzēts (mazāk par 22 – 42 %) un terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar reizes devu, bija īsāks (skatīt zemāk). Ir arī pierādīts, ka efavirens inducē UGT1A1. Raltegravīra (UGT1A1 substrāts) iedarbība efavirensa klātbūtnē samazinās (skatīt 4.5. apakšpunktu, 1.tabula).

Kaut gan *in vitro* dati liecina, ka efavirens inhibē CYP2C9 un CYP2C19, lietojot vienlaikus ar efavirensu *in vivo*, ir saņemti pretrunīgi ziņojumi par šo enzīmu substrātu palielinātu un samazinātu iedarbību. Kopējā ietekme vienlaikus lietošanas gadījumā nav skaidra.

Eliminācija

Efavirensam ir relatīvi garš terminālais eliminācijas pusperiods, 52 līdz 76 stundas pēc vienreizējas devas ievadīšanas un 40 līdz 55 stundas pēc vairākkārtīgām devām. Aptuveni 14 - 34% no radioaktīvi iezīmētas efavirensa devas izdalījās ar urīnu un mazāk nekā 1% no devas izdalījās ar urīnu neizmēģinātā veidā.

Aknu darbības traucējumi

Vienas devas pētījumā, vienīgajam pacientam, kam bija smags aknu bojājums (C pakāpe pēc *Child Pugh*), eliminācijas pusperiods dubultoījās, liecinot par daudz lielākas uzkrāšanās iespējamību. Vairāku devu pētījumā nekonstatēja būtisku ietekmi uz efavirensa farmakokinētiku pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child Pugh*), salīdzinot ar kontroles grupu. Nebija pietiekami daudz datu, lai noteiktu, vai vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi (B vai C pakāpes pēc *Child Pugh*) ietekmē efavirensa farmakokinētiku.

Dzimums, rase, gados vecāki cilvēki

Lai gan ierobežoti dati liecina, ka sievietēm, kā arī Āzijas un Klusā okeāna salu pacientiem var būt lielāka efavirensa koncentrācija plazmā, no tā neizriet, ka viņi sliktāk panestu efavirensu. Gados vecākiem cilvēkiem farmakokinētiskie pētījumi nav veikti.

Pediatriskā populācija

49 bērniem, kas saņēma 600 mg efavirensa devas ekvivalentu (deva piemērota pēc aprēķinātā ķermeņa lieluma, vadoties pēc svara) stabila stāvokļa C_{max} bija 14,1 μM , stabila stāvokļa C_{min} bija 5,6 μM un ZLL bija 216 $\mu\text{M}/\text{h}$. Efavirensa farmakokinētika bērniem bija līdzīga kā pieaugušiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Efavirens nav mutagēns vai klastogēns parastos genotoksicitātes pētījumos.

Efavirens izraisīja augļu uzsūkšanos žurkām. Malformācijas novēroja 3 no 20 *cynomolgus* pērtiķu augļiem/mazuļiem, kas saņēma efavirensu devās, ar kurām sasniegtā efavirensa koncentrācija plazmā bija līdzīga kā cilvēkiem. Anencefāliju un vienpusēju anoftalmiju ar sekundāru mēles palielināšanos novēroja vienam auglim, mikroftalmiju novēroja citam auglim un šķeltas aukslējas novēroja trešajam auglim. Ar efavirensu ārstēto žurku un trušu augļiem nenovēroja nekādas malformācijas.

Macaca fascicularis sugas pērtiķu aknās, kas saņēma efavirensu gadu vai ilgāk devās, kuru vidējais ZLL apmēram 2 reizes pārsniedza to ZLL, ko sasniedz cilvēkiem, lietojot ieteiktās devās, novēroja biliāro hiperplāziju. Pārtraucot zāļu lietošanu, biliārā hiperplāzija regresēja. Žurkām ir novērota biliāra fibroze. Dažiem pērtiķiem, kuri saņēma efavirensu vismaz vienu gadu devās, kuru ZLL 4-13 reizes

pārsniedza vidējo ZLL cilvēkiem, lietojot ieteiktajās devās, novēroja nepastāvīgus krampjus (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Kancerogenitātes pētījumi ir uzrādījuši paaugstinātu aknu un plaušu audzēju sastopamības biežumu sievietēm dzimuma pelēm, bet ne vīriešu dzimuma pelēm. Nav zināms audzēja veidošanās mehānisms un iespējamā saistība ar cilvēka veselību.

Kancerogenitātes pētījumi vīriešu dzimuma pelēm un abu dzimumu žurkām bija negatīvi. Kaut arī nav zināms efavirenza kancerogēnais potenciāls cilvēkiem, šie dati liek domāt, ka efavirenza lietošanas klīniskie ieguvumi ir nozīmīgāki par tā iespējamo kancerogenitātes risku.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Hidroksipropilceluloze
Nātrija laurilsulfāts
Cietes glikolāta nātrija sāls (A tipa)
Poloksamērs 407
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze 6cP (HPMC 2910)
Laktozes monohidrāts
Titāna dioksīds
Makrogols/PEG 3350
Triacetīns 3
Dzeltenais dzelzs oksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Balti, necaurspīdīgi PVH/ PVdH- alumīnija vai alumīnija–alumīnija blisteri kartona kastē, kas satur 30 vai 90 apvalkotās tabletes.

30 x 1 apvalkotā tablete baltā, necaurspīdīgā PVH/ PVdH- alumīnija blisterī vai alumīnija – alumīnija perforētā blisterī ar vienu devu kontūrligzdā.

90 x 1 apvalkotā tablete baltā, necaurspīdīgā PVH/ PVdH- alumīnija perforētā blisterī ar vienu devu kontūrligzdā.

Multipaka (komplekts) sastāv no 90 apvalkotajām tabletēm (3 iepakojumi pa 30 x 1 apvalkotā tablete) baltos, necaurspīdīgos PVH/ PVdH- alumīnija vai alumīnija- alumīnija perforētos blisteros ar vienu devu kontūrlīdzdā.

Multipaka (iekpojums) sastāv no 90 apvalkotajām tabletēm (3 iepakojumi pa 30 x 1 apvalkotā tablete) baltos, necaurspīdīgos PVH/ PVdH- alumīnija vai alumīnija- alumīnija perforētos blisteros ar vienu devu kontūrlīdzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/742/001-011

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 9. janvāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 9. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.)
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb
Horvātija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS BLISTERU IEPAKOJUMAM <30><30 x 1><90><90 x 1>
EFAVIRENZ TEVA 600 mg APVALKOTĀS TABLETES**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Efavirenz Teva 600 mg apvalkotās tabletes
Efavirenz

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg efavirenza.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Tā satur laktozes monohidrātu. Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
30 x 1 apvalkotās tabletes
90 x 1 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/742/001 (30 x 1 - PVH/PVdH-al blisteri)

EU/1/11/742/002 (30 - PVH/PVdH-al blisteri)

EU/1/11/742/003 (90 - PVH/PVdH-al blisteri)

EU/1/11/742/006 (30 x 1 - al/al blisteri)

EU/1/11/742/007 (30 - al/al blisteri)

EU/1/11/742/008 (90 - al/al blisteri)

EU/1/11/742/011 (90 x 1 - PVH/PVdH-al blisteri)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Efavirenz Teva 600 mg apvalkotās tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**ĀRĒJAIS MULTIPAKAS IEPAKOJUMS 90 APVALKOTĀM TABLETĒM
(3 IEPAKOJUMI PA 30 x 1) AR *BLUE BOX***

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Efavirenz Teva 600 mg apvalkotās tabletes
Efavirenz

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg efavirenza.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Multipaka: 90 (3 iepakojumi pa 30 x 1) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/742/004 (PVH/PVdH-al blisteri multipaka: komplekts)

EU/1/11/742/009 (al/al blisteri multipaka: komplekts)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Efavirenz Teva 600 mg apvalkotās tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**ĀRĒJAIS MULTIPAKAS IEPAKOJUMS 90 APVALKOTĀM TABLETĒM
(3 IEPAKOJUMI PA 30 x 1) AR *BLUE BOX***

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Efavirenz Teva 600 mg apvalkotās tabletes
Efavirenz

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg efavirenza.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Multipaka: 90 (3 iepakojumi pa 30 x 1) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/742/005 (PVH/PVdH-al blisteri multipaka: iepakojums)

EU/1/11/742/010 (al/al blisteri multipaka: iepakojums)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Efavirenz Teva 600 mg apvalkotās tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**MULTIPAKAS KOMPLEKTA IEPAKOJUMS 90 APVALKOTAJĀM TABLETĒM
(3 IEPAKOJUMI PA 30 x 1) BEZ *BLUE BOX***

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Efavirenz Teva 600 mg apvalkotās tabletes
Efavirenz

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg efavirenza.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 x 1 apvalkotā tablete. Multipaku nedrīkst pārdot daļīti.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI
IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA
PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/742/001 (30 x 1- PVH/PVdH-al blisteri)

EU/1/11/742/006 (30 x 1 - al/al blisteri)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Efavirenz Teva 600 mg apvalkotās tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

EFAVIRENZ TEVA 600 mg apvalkotās tabletes BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Efavirenz Teva 600 mg apvalkotās tabletes
Efavirenz

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Efavirenz Teva 600 mg apvalkotās tabletes Efavirenz

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Efavirenz Teva un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Efavirenz Teva lietošanas
3. Kā lietot Efavirenz Teva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Efavirenz Teva
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Efavirenz Teva un kādam nolūkam to lieto

Efavirenz Teva, kas satur aktīvo vielu efavirenzu, pieder pretretrovīrusu zāļu klasei, ko sauc par nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI). Tās ir **pretretrovīrusu zāles, kas darbojas pret cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekciju**, samazinot vīrusu daudzumu asinīs. Tās ir paredzētas pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, sākot no 3 gadu vecuma.

Ārsts Jums ir izrakstījis Efavirenz Teva tādēļ, ka Jums ir HIV infekcija. Efavirenz Teva lietošana kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm samazina vīrusu daudzumu asinīs.

Šīs zāles stiprinās Jūsu imūno sistēmu un samazinās risku saslimt ar slimībām, kas saistītas ar HIV infekciju.

2. Kas Jums jāzina pirms Efavirenz Teva lietošanas

NELIETOJIET Efavirenz Teva šādos gadījumos

- **ja Jums ir alerģija** pret efavirenzu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.
- **ja Jums ir smaga aknu slimība**
- **ja Jūs pašlaik lietojat jebkuras no šādām zālēm**
 - **astemizolu vai terfenadīnu** (lieto alerģijas ārstēšanai)
 - **bepriidilu** (lieto sirds slimības ārstēšanai),
 - **cisapriīdu** (lieto kuņģa dedzināšanas gadījumā),
 - **melnā rudzu grauda alkaloīdus** (piemēram, ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu un metilergonovīnu) (lieto migrēnas un galvassāpju lēkmju ārstēšanai),
 - **midazolāmu vai triazolāmu** (lieto miega traucējumu gadījumā),
 - **pimozīdu** (lieto noteiktu psihisko slimību ārstēšanai),
 - **asinszāli** (*Hypericum perforatum*) (augu valsts preparāts, ko lieto depresijas un trauksmes gadījumā).

Ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm, nekavējoties informējiet ārstu. Šo zāļu lietošana kopā ar Efavirenz Teva var izraisīt nopietnas vai dzīvībai bīstamas blakusparādības, vai Efavirenz Teva var atbilstoši neiedarboties.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Efavirenz Teva lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- **Efavirenz Teva ir jālieto kopā ar citām zālēm, kas darbojas pret HIV vīrusu.** Ja Jūs sākat lietot Efavirenz Teva tāpēc, ka Jūsu iepriekšējā terapija nav aizkavējusi vīrusa vairošanos, Jums jāsaņem lietot vēl kādas pretvīrusu zāles, ko Jūs nekad iepriekš neesat lietojis.
- **Jums joprojām var būt HIV,** ja lietojat šīs zāles, lai gan efektīvas pretretrovīrusu terapijas rezultātā risks mazinās, tomēr Jūs varat turpināt izplatīt HIV arī šo zāļu lietošanas laikā. Pārrunājiet ar ārstu nepieciešamos piesardzības pasākumus, lai neinficētu citus cilvēkus. Šīs zāles neizārstē HIV infekciju, un Jums joprojām var rasties infekcijas vai citas ar HIV slimību saistītas saslimšanas.
- Jums jāturpina atrasties ārsta uzraudzībā Efavirenz Teva lietošanas laikā.
- **Pastāstiet savam ārstam:**
 - **ja Jums ir bijušas psihiskās slimības,** tai skaitā depresija vai atkarība no narkotiskām vielām vai alkohola. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir depresija, domas par pašnāvību vai savādas domas (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības");
 - **ja Jums ir bijuši krampji (vai krampju lēkmes)** vai Jūs pašreiz lietojat pretkrampju līdzekļus, tādus kā karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu. Ja Jūs lietojat kādu no minētajām zālēm, ārsts vēlēšies pārbaudīt pretkrampju līdzekļa līmeni Jūsu asinīs, lai pārliedzinātos, ka to neietekmē Efavirenz Teva lietošana. Ārsts varētu Jums ieteikt lietot citu pretkrampju līdzekli;
 - **ja Jums ir bijusi aknu slimība, tajā skaitā hronisks aktīvs hepatīts.** Pacientiem ar aknu slimību, tajā skaitā hronisku B vai C hepatītu, kuri tiek ārstēti ar pretretrovīrusu zāļu kombināciju, ir palielināts smagu un potenciāli letālu ar aknu darbību saistītu komplikāciju rašanās risks. Ārsts var Jums veikt asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību, vai var nomainīt zāles pret citām. **Nelietojiet Efavirenz Teva, ja Jums ir smaga aknu slimība** (skatīt 2. punktu "Nelietojiet Efavirenz Teva šādos gadījumos").
- **Ja sākat lietot Efavirenz Teva, pievērsiet uzmanību:**
 - **reiboņa, miega traucējumu, miegainības, traucētas koncentrēšanās spējas pazīmēm vai murgainiem sapņiem.** Šīs blakusparādības var parādīties 1. vai 2. ārstēšanas dienā un parasti pāriet pēc pirmajām 2 līdz 4 ārstēšanas nedēļām;
 - **jebkāda veida izsitumiem uz ādas.** Ja Jūs novērojat jebkādas smagu izsitumu pazīmes ar pūšļu veidošanos vai drudzi, pārtrauciet lietot Efavirenz Teva un nekavējoties informējiet ārstu. Ja lietojot citus NNRTI līdzekļus, Jums ir bijuši izsitumi, tad arī lietojot Efavirenz Teva, Jums ir paaugstināts izsitumu rašanās risks;
 - **jebkādam iekaisuma vai infekcijas pazīmēm.** Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) un iepriekš zināmu saslimšanu ar kādu oportūnistisko infekciju, drīz pēc tam, kad uzsākta zāļu, kas darbojas pret HIV infekciju, lietošana, var parādīties agrāko infekciju izraisītas iekaisuma pazīmes un simptomi. Pastāv uzskats, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas tādā veidā dod iespēju organismam cīnīties ar infekcijām, kas iepriekš nebija pamanāmas. Ja Jūs ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu. Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu;
 - **kaulu problēmām.** Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus, var rasties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss, var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un

plecos) un aprūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet savu ārstu.

Bērni un pusaudži

Efavirenz Teva apvalkotās tabletes nav ieteicamas bērniem, kuri jaunāki par 3 gadiem vai sver mazāk par 40 kg.

Citas zāles un Efavirenz Teva

Jūs nedrīkstat lietot Efavirenz Teva kopā ar noteiktām zālēm. Tās uzskaitītas 2. punkta sākumā pēc “Nelietojiet Efavirenz Teva šādos gadījumos”. Tur minētas dažas pazīstamākās zāles un daži augu izcelsmes preparāti (ieskaitot asinszāli), kas var izraisīt nopietnas mijiedarbības reakcijas.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Efavirenz Teva var mijiedarboties ar citām zālēm, ieskaitot tādus augu valsts līdzekļus kā *Ginkgo biloba* ekstrakts. Tā rezultātā var mainīties Efavirenz Teva vai citu zāļu līmenis Jūsu asinīs. Šādā gadījumā Jūsu zāles var neiedarboties atbilstoši, vai var paasināties nevēlamās blakusparādības. Dažos gadījumos ārstam būs nepieciešams pielāgot zāļu devu vai pārbaudīt to līmeni asinīs. **Ir svarīgi informēt ārstu vai farmaceitu, ja Jūs lietojat jebko no turpmāk uzskaitītā:**

- **Citas zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai:**
 - proteāzes inhibitorus: darunavīru, indinavīru, lopinavīru/ritonavīru, ritonavīru, ar ritonavīru pastiprinātu atazanavīru, sahinavīru vai fosamprenavīru/sahinavīru. Ārsts varētu izlemt par alternatīvu zāļu nozīmēšanu vai proteāzes inhibitoru devas maiņu;
 - maraviroks;
 - kombinētās tabletes, kas satur efavirenz, emtricitabīnu un tenofovīru. Efavirenz Teva nedrīkst lietot kopā ar Atripla, ja vien ārsts nav Jums tās rekomendējis, jo tās satur efavirenz, Efavirenz Teva aktīvo vielu.
- **Zāles, ko lieto C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai:** boceprevīrs, telaprevīrs, simeprevīrs.
- **Zāles, ko lieto baktēriju izraisītu infekciju,** tajā skaitā tuberkulozes un ar AIDS-saistīto mikobaktēriju (*mycobacterium avium*) kompleksa, **ārstēšanai:** klaritromicīnu, rifabutīnu, rifampicīnu. Ārsts varētu izlemt, ka jāmaina zāļu deva vai jālieto alternatīvs antibiotiskais līdzeklis. Pie tam, ārsts varētu izlemt, ka, lai ārstētu Jūsu HIV infekciju, Jums jālieto lielāka Efavirenz Teva deva.
- **Zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai (pretsēnīšu līdzekļi):**
 - vorikonazols. Efavirenz Teva var samazināt vorikonazola daudzumu Jūsu asinīs un vorikonazols var palielināt efavirenz daudzumu Jūsu asinīs. Ja Jūs lietojat šīs zāles kopā, vorikonazola deva jāpalielina un efavirenz deva jāsamazina. Vispirms jākonsultējas ar ārstu;
 - itrakonazols. Efavirenz Teva var samazināt itrakonazola daudzumu Jūsu asinīs;
 - posakonazols. Efavirenz Teva var samazināt posakonazola daudzumu Jūsu asinīs.
- **Zāles, ko lieto malārijas ārstēšanai:**
 - artemeters/lumefantrīns: Efavirenz Teva var samazināt artemetera/lumefantrīna daudzumu Jūsu asinīs;
 - atovakvons/proguanils: Efavirenz Teva var samazināt atovakvona/proguanila daudzumu Jūsu asinīs.
- **Zāles, ko lieto krampju ārstēšanai (antikonvulsantus):** karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu. Efavirenz Teva var samazināt vai paaugstināt antikonvulsantu daudzumu Jūsu asinīs. Karbamazepīns var samazināt Efavirenz Teva iedarbību. Ārsts varētu izlemt, ka Jums jālieto cits pretkrampju līdzeklis.
- **Zāles, ko lieto tauku līmeņa samazināšanai asinīs (sauktas arī par statīniem):** atorvastatīnu, pravastatīnu, simvastatīnu. Efavirenz Teva var samazināt statīnu daudzumu Jūsu asinīs. Ārsts pārbaudīs Jūsu holesterīna līmeni un izlems, vai jāmaina statīna deva, ja tas nepieciešams.
- **Metadonu** (zāles, ko lieto atkarības no opiātiem ārstēšanai): ārsts var izlemt mainīt metadona devu.

- **Sertralīnu** (zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai): ārsts var izlemt mainīt sertralīna devu.
- **Bupropionu** (zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai vai palīdzētu Jums atnest smēķēšanu): ārsts varētu mainīt bupropiona devu.
- **Diltiazemu vai līdzīgas zāles (ko sauc par kalcija kanālu blokatoriem un kas ir zāles, ko parasti lieto paaugstināta asinsspiediena vai sirds problēmu gadījumā)**: kad Jūs sākat lietot Efavirenz Teva, ārstam varētu būt nepieciešams pielāgot Jūsu kalcija kanālu blokatora devu.
- **Imūnsupresantus, piemēram, ciklosporīnu, sirolimu vai takrolimu** (zāles, kuras lieto, lai novērstu transplantētu orgānu atgrūšanu): sākot vai pārtraucot lietot Efavirenz Teva, ārsts regulāri pārbaudīs imūnsupresantu koncentrāciju plazmā un, iespējams, mainīs šo zāļu devu.
- **Hormonālās kontracepcijas līdzekļi, piemēram, kontracepcijas tabletes, injicējamie kontracepcijas līdzekļi (piemēram, Depo-Provera) vai kontracepcijas implantanti (piemēram, Implanon)**: Jums jālieto arī droša kontracepcijas barjermetode (skatīt Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte). Efavirenz Teva var mazināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu iedarbību. Vienlaicīgi lietojot Efavirenz Teva un kontracepcijas implantu, konstatēta grūtniecība, lai gan tas nav noteikts, ka Efavirenz Teva terapija izraisīja kontracepcijas līdzekļa iedarbības mazināšanos.
- **Varfarīnu vai acenokumarolu** (zāles, ko lieto, lai samazinātu asins recēšanu): ārsts var izlemt, ka jāpielāgo varfarīna vai acenokumarola deva.
- **Ginko biloba ekstrakts** (augu valsts līdzeklis).

Efavirenz Teva kopā ar uzturu un dzērienu

Lietojot Efavirenz Teva tukšā dūšā, var samazināties nevēlamo blakusparādību skaits. Lietojot Efavirenz Teva, jāizvairās no greipfrūtu sulas lietošanas.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Efavirenz Teva lietošanas laikā un vēl 12 nedēļas pēc lietošanas pārtraukšanas sievietēm nedrīkst iestāties grūtniecība. Ārsts varētu Jums lūgt veikt grūtniecības diagnostikas testu, lai pirms Efavirenz Teva lietošanas uzsākšanas pārlicinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība.

Ja iespējams, ka Efavirenz Teva lietošanas laikā Jums varētu iestāties grūtniecība, Jums jāizmanto droša kontracepcijas barjermetode (piemēram, prezervatīvi) kopā ar citām kontracepcijas metodēm, tajā skaitā perorāli lietojamiem (tabletes) vai citiem hormonālās kontracepcijas līdzekļiem (piemēram, implantanti, injekcijas). Efavirenz Jūsu asinīs var būt arī pēc terapijas pārtraukšanas. Tādēļ Jums jāturpina lietot iepriekš minētie kontracepcijas līdzekļi 12 nedēļas pēc Efavirenz Teva lietošanas pārtraukšanas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Ja Jūs esat grūtniece, Jūs drīkstat lietot Efavirenz Teva tikai tad, ja Jūs kopā ar ārstu izlemjat, ka tas ir noteikti nepieciešams. Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ir novēroti nopietni iedzimti bojājumi nākamajā paaudzē to dzīvnieku un cilvēku mazuļiem, kuru mātes efavirenzu lietoja grūtniecības periodā. Ja Jūs grūtniecības periodā lietojāt Efavirenz Teva vai tabletes, kas satur efavirenz, emtricitabīna un tenofovirā kombināciju, ārsts varētu Jums lūgt regulāri veikt asins analīzes un citas diagnostiskās pārbaudes, lai kontrolētu Jūsu bērna attīstību.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti laikā, kad lietojat Efavirenz Teva.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Efavirenz Teva satur efavirenz un var izraisīt reiboni, traucēt koncentrēšanās spējas un izraisīt miegainību. Ja Jums parādās kāda no šīm pazīmēm, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet iekārtas un mehānismus.

Efavirenz Teva satur

9.98 mg laktozes (monohidrāta veidā) katrā 600 mg dienas devā.

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Efavirenz Teva

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Ārsts sniegs Jums precīzas instrukcijas par pareizu devu.

- Deva pieaugušajiem ir 600 mg vienu reizi dienā.
- Var būt nepieciešams palielināt vai samazināt Efavirenz Teva devu, ja Jūs lietojat arī dažas citas zāles (skatīt "Citas zāles un Efavirenz Teva").
- Efavirenz Teva lieto iekšķīgi. Ieteicams lietot tukšā dūšā, vislabāk pirms gulētiešanas. Tas varētu atvieglot dažas blakusparādības (piemēram, reiboni, miegainību). Tukša dūša parasti nozīmē 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc ēšanas.
- Ieteicams tableti norīt veselu, uzdzertot ūdeni.
- Efavirenz Teva ir jālieto katru dienu.
- HIV ārstēšanai nekad nedrīkst izmantot Efavirenz Teva vienu pašu. Efavirenz Teva vienmēr ir jālieto kombinācijā ar citām pret-HIV zālēm.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

- Efavirenz apvalkotās tabletes nav piemērotas bērniem, kuri sver mazāk par 40 kg.
- Bērniem, kuri sver 40 kg vai vairāk, deva ir 600 mg vienu reizi dienā.

Ja esat lietojis Efavirenz Teva vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Efavirenz Teva vairāk nekā noteikts, sazinieties ar ārstu vai tuvāko ātrās palīdzības nodaļu. Saglabājiet zāļu iepakojumu, tad Jūs viegli varēsiet pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Efavirenz Teva

Centieties neizlaist nevienu zāļu devu! **Ja Jūs aizmirstat kārtējo devu**, lietojiet nākošo devu, cik ātri vien iespējams, bet nedubultojiet nākamo devu. Ja Jums ir nepieciešama palīdzība, lai saplānotu zāļu lietošanas optimālākos laikus, palūdziet to savam ārstam vai farmaceitam.

Ja Jūs pārtraucat lietot Efavirenz Teva

Kad Jūsu Efavirenz Teva krājumi sāk iet mazumā, iegādājieties to papildus pie ārsta vai farmaceita. Tas ir ļoti svarīgi, jo vīrusa daudzums var palielināties, ja zāļu lietošana tiek pārtraukta pat uz īsu laiku. Vīruss tad var kļūt grūtāk ārstējams.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārstējot HIV infekciju, ne vienmēr iespējams noteikt, vai nevēlamās blakusparādības izraisa Efavirenz Teva vai citas vienlaicīgi lietotās zāles, vai pati HIV infekcija.

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Visbiežāk ziņotās nelabvēlīgās reakcijas, ko novēroja lietojot efavirenu kombināciju ar citām pret-HIV zālēm, bija izsitumi uz ādas un nervu sistēmas simptomi.

Jums vajadzētu konsultēties ar savu ārstu, ja Jums ir izsitumi, jo dažiem izsitumiem var būt nopietnas sekas; tomēr vairumā gadījumu izsitumi izzūd, nemainot Efavirenz Teva terapiju. Izsitumi bija biežāki ar efavirenu ārstētiem bērniem nekā pieaugušiem.

Nervu sistēmas simptomiem ir tendence izpausties terapijas sākumā, bet kopumā tie samazinās pirmo dažu nedēļu laikā. Vienā pētījumā nervu sistēmas simptomi bieži tika novēroti pirmo 1-3 stundu laikā pēc devas lietošanas. Ja Jums parādās nervu sistēmas blakusparādības, ārsts var ieteikt lietot Efavirenz Teva vakarā pirms gulētiešanas un tukšā dūšā. Dažiem pacientiem var būt daudz nopietnāki simptomi, kuri var ietekmēt garastāvokli vai spēju skaidri domāt. Daži pacienti ir izdarījuši pašnāvību. Šādas problēmas biežāk novēro cilvēkiem, kuriem ir bijušas psihiskas slimības. Vienmēr izstāstiet savam ārstam par šiem simptomiem vai jebkādam blakusparādībām Efavirenz Teva lietošanas laikā!

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs novērojat jebkuru no sekojošām blakusparādībām:

Ļoti bieži (skar vairāk kā 1 lietotāju no 10)

- izsitumi uz ādas

Bieži (skar 1 līdz 10 lietotājus no 100)

- murgaini sapņi, traucētas koncentrēšanās spējas, reibonis, galvassāpes, bezmiegs, miegainība, koordinācijas vai līdzsvara traucējumi
- sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, vemšana
- nieze
- nogurums
- trauksmes sajūta, nomāktības sajūta

Izmeklējumi var uzrādīt:

- paaugstinātus aknu enzīmu līmeņus asinīs
- paaugstinātu triglicerīdu (taukskābju) līmeni asinīs

Retāk (skar 1 līdz 10 lietotājus no 1000)

- nervozitāte, aizmāršība, apjukums, krampji, domāšanas traucējumi
- redzes traucējumi
- līdzsvara traucējumi
- sāpes vēderā, ko izraisa aizkuņģa dziedzerā iekaisums
- alerģiska (paaugstinātas jutības) reakcija, kas var izraisīt smagas ādas reakcijas (*erythema multiforme*, Stīvensa-Džonsona sindroms)
- ādas vai acu dzeltenīga nokrāsa, nieze, vai sāpes vēderā, ko izraisa aknu iekaisums krūšu palielināšanās vīriešiem
- agresīva uzvedība, domāšanas traucējumi, neesošu lietu redzēšana vai dzirdēšana (halucinācijas), mānija (garīgs stāvoklis, kas raksturojas ar pārmērīgas aktivitātes, pacilātības vai aizkaitināmības epizodēm), paranoja, pašnāvības tieksmes
- svilpšanas, zvanišanas vai cita veida pastāvīgas skaņas ausīs
- trīce (drebuļi)
- pietvīkums

Izmeklējumi var uzrādīt:

- paaugstinātu holesterīna līmeni asinīs

Reti (skar 1 līdz 10 lietotājus no 10 000)

- niezoši izsitumi, kas rodas kā reakcija uz saules gaismu

- lietojot efavirenu novēroti aknu darbības traucējumi, kas dažos gadījumos izraisīja nāvi vai nepieciešamību veikt aknu transplantāciju. Vairums gadījumu radās pacientiem, kuriem jau ir bijusi aknu slimība, bet ir bijuši daži ziņojumi pacientiem bez jebkādas esošas aknu slimības
- neizskaidrojama briesmu sajūta, kas nav saistīta ar halucinācijām, taču var rasties grūtības skaidri un saprātīgi domāt
- pašnāvība

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Efavirenz Teva

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudelītes un kastītes pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Efavirenz Teva satur

- Katra Efavirenz Teva apvalkotā tablete satur 600 mg aktīvās vielas efavirena.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze, nātrija laurilsulfāts, cietes glikolāta nātrija sāls (A tipa), poloksamērs 407 un magnija stearāts tabletes kodolā. Tabletes apvalkā: hipromeloze, laktozes monohidrāts, titāna dioksīds, makrogols/PEG 3350, triacetīns un dzeltenais dzelzs oksīds.

Efavirenz Teva ārējais izskats un iepakojums

- Apvalkotā tablete: dzeltenas, kapsulas formas apvalkotās tabletes ar vienā pusē iespiestu uzrakstu „Teva” un otrā pusē „7541”.
- Efavirenz Teva iepakojuma lielumi: 30, 90 apvalkotās tabletes vai 30 x 1/ 90 x 1 apvalkotās tabletes (blisterī ar vienu devu kontūrlīdzdā) vai multipakas komplekts vai ārējais iepakojums, kas satur 90 apvalkotās tabletes (3 iepakojumi pa 30 x 1 apvalkotajai tabletei). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Nīderlande

Ražotājs

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.), Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Horvātija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

Belgique/België/Belgien	Lietuva
--------------------------------	----------------

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tel/Tél: +32 38 20 73 73	UAB “Sicor Biotech” Telephone: +370 5 266 02 03
България Тева Фармасютикълс България ЕООД Телефон: +359 2 489 95 82	Luxembourg/Luxemburg Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Belgique/Belgien Tel/Tél: +32 38 20 73 73
Česká republika Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o Telephone: +(420) 251 007 111	Magyarország Teva Gyógyszergyár Zrt. Tel: (36) 1 288 6400
Danmark Teva Denmark A/S Telephone: (45) 4498 5511	Malta Teva Pharmaceuticals Ireland L-Irlanda Tel: +353 51 321740
Deutschland ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02	Nederland Teva Nederland B.V. Tel: +31 (0) 800 0228 400
Eesti Teva Eesti esindus UAB “Sicor Biotech” Eesti filiaal Telephone: +372 661 0801	Norge Teva Norway AS Telephone: (47) 66 77 55 90
Ελλάδα Teva Ελλάς Α.Ε. Τηλ: +30 210 72 79 099	Österreich ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Telephone: +43 1 97 0070
España Teva Pharma, S.L.U. Telephone: +(34) 91 387 32 80	Polska Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o Telephone: +(48) 22 345 93 00
France Teva Santé Telephone: (33) 1 55 91 7800	Portugal Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Telephone: +351 214 767 550
Hrvatska Pliva Hrvatska d.o.o. Tel:+ 385 1 37 20 000	România Teva Pharmaceuticals S.R.L Telephone: +4021 230 65 24
Ireland Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 (0) 51 321 740	Slovenija Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 1 58 90 390
Ísland ratiopharm Oy Finnland Puh/Tel: +358 20 180 5900	Slovenská republika Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Telephone: +(421) 2 5726 7911
Italia Teva Italia S.r.l. Telephone: (39) 028917981	Suomi/Finland ratiopharm Oy Puh/Tel: +358 20 180 5900
Κύπρος	Sverige

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα Τηλ: +30 210 72 79 099	Teva Sweden AB Telephone: (46) 42 12 11 00
Latvija UAB “Sicor Biotech” filiāle Latvijā Telephone: +371 67 323 666	United Kingdom Teva UK Limited Telephone: +44(0) 1977 628 500

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>