

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Efavirenz Teva 600 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține efavirenz 600 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 9,98 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat filmat în formă de capsulă, de culoare galbenă, marcat cu „Teva” pe o față și cu „7541” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Efavirenz este indicat în tratamentul antiviral asociat al adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de cel puțin 3 ani, infectați cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1).

Efavirenz nu a fost studiat în mod adecvat la pacienții cu boală HIV avansată și anume la cei cu număr de CD₄ <50 celule/mm³ sau după eșecul terapeutic al regimurilor care conțin inhibitori de protează (IP). Cu toate că rezistența încrucișată dintre efavirenz și IP nu a fost dovedită, în prezent sunt date insuficiente asupra eficacității folosirii tratamentului combinat bazat pe IP după eșecul terapeutic al regimurilor conținând efavirenz.

Pentru rezumatul informațiilor clinice și farmacodinamice, vezi pct. 5.1.

4.2. Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început de către un medic cu experiență în terapia infecției cu HIV.

Doze

Efavirenz trebuie administrat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 4.5).

În scopul îmbunătățirii tolerabilității față de reacțiile adverse asupra sistemului nervos, se recomandă administrarea seara la culcare (vezi pct. 4.8).

Adulți și adolescenți peste 40 kg

Doza de efavirenz recomandată în asociere cu un analog nucleozidic inhibitor de reverstranscriptază (INRT), cu sau fără un IP (vezi pct. 4.5) este de 600 mg o dată pe zi, oral.

Efavirenz comprimate filmate nu sunt adecvate pentru administrarea la copii sub 40 kg. Pentru acești pacienți este disponibil efavirenz capsule.

Ajustarea dozei

Dacă efavirenz este administrat în asociere cu voriconazol, doza de întreținere a voriconazolului trebuie crescută la 400 mg, la intervale de 12 ore și doza de efavirenz trebuie redusă cu 50%, adică, la 300 mg, o dată pe zi. Când tratamentul cu voriconazol este oprit, se va reveni la doza inițială de efavirenz (vezi pct. 4.5).

Dacă efavirenz este administrat în asociere cu rifampicină la pacienți cu greutate corporală de 50 kg sau mai mare, poate fi luată în considerare o creștere a dozei de efavirenz la 800 mg pe zi (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Farmacocinetica efavirenz nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală; cu toate acestea, mai puțin de 1 % din doza de efavirenz se elimină nemodificată prin urină, ca urmare impactul insuficienței renale asupra eliminării efavirenz ar trebui să fie minim (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Pacienții cu afecțiuni hepatice ușoare pot fi tratați cu dozele obișnuite de efavirenz. Pacienții trebuie urmăriți cu atenție în ceea ce privește reacțiile adverse dependente de doză, mai ales simptomele la nivelul sistemului nervos (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Mod de administrare

Se recomandă ca efavirenz să fie administrat pe stomacul gol. Creșterea concentrațiilor de efavirenz observată în urma administrării efavirenz concomitent cu alimente poate duce la o creștere a frecvenței reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4 și 5.2).

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C Child Pugh) (vezi pct. 5.2).

Administrarea concomitentă cu terfenadină, astemizol, cisapridă, midazolam, triazolam, pimizidă, bepridil sau alcaloizi de ergot (de exemplu ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină și metilergonovină) datorită competiției acestora cu efavirenz pentru CYP3A4 care ar putea duce la inhibarea metabolizării sale, cu potențial de reacții adverse severe și/sau cu risc letal [de exemplu aritmii cardiace, sedare prelungită sau deprimare respiratorie] (vezi pct. 4.5).

Preparatele din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) datorită riscului de scădere a concentrațiilor plasmatică și de diminuare a efectelor clinice ale efavirenz (vezi pct. 4.5).

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efavirenz nu trebuie folosit în monoterapie pentru tratamentul HIV sau adăugat ca singur agent la o schemă terapeutică dovedită ineficace. Atunci când efavirenz este administrat în monoterapie, rezistența virală se dezvoltă rapid. Alegerea unui nou agent antiretroviral/agenți antiretrovirali pentru a fi utilizați în asociere cu efavirenz trebuie să aibă în vedere potențialul de rezistență virală încrucișată (vezi pct. 5.1).

Nu se recomandă administrarea concomitentă de efavirenz și un comprimat conținând o combinație fixă de efavirenz, emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil, decât dacă este necesar pentru ajustarea dozei (de exemplu cu rifampicină).

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de extracte de *Ginkgo biloba* (vezi pct. 4.5).

Când se prescriu medicamente în asociere cu efavirenz, medicii trebuie să aibă în vedere Rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare medicament.

Deși s-a demonstrat că supresia virală eficientă cu tratament antiretroviral reduce substanțial riscul de transmitere pe cale sexuală, nu poate fi exclus un risc rezidual. Pentru a preveni transmiterea, trebuie luate măsuri de precauție în conformitate cu ghidurile naționale.

Dacă se întrerupe administrarea unui medicament antiretroviral din cadrul unei asocieri terapeutice datorită suspiciunii de intoleranță, trebuie să se ia în considerare cu seriozitate întreruperea simultană și a celorlalte medicamente antiretrovirale asociate. După dispariția simptomelor de intoleranță, administrarea medicamentelor antiretrovirale se reia simultan. Nu se recomandă monoterapia intermitentă și reintroducerea secvențială a agenților antiretrovirali datorită potențialului crescut de selectare de virusuri rezistente.

Erupții cutanate tranzitorii

În studii clinice cu efavirenz s-au raportat erupții cutanate tranzitorii, de intensitate ușoară până la moderată, care de regulă au dispărut fără întreruperea tratamentului. Antihistaminice adecvate și/sau corticosteroizi pot îmbunătăți tolerabilitatea și grăbi rezoluția erupției cutanate tranzitorii. La mai puțin de 1 % dintre pacienții tratați cu efavirenz s-au raportat erupții cutanate tranzitorii în formă gravă însoțite de vezicule, descumare umedă sau ulceratii. Frecvența eritemului multiform sau a sindromului Stevens-Johnson a fost de aproximativ 0,10 %. Efavirenz trebuie întrerupt la pacienții care dezvoltă erupții cutanate tranzitorii în formă gravă asociate cu vezicule, descumare, afectarea mucoaselor sau febră. Dacă tratamentul cu efavirenz se întrerupe, trebuie, de asemenea, luată în considerare întreruperea celorlalți agenți antiretrovirali pentru a evita dezvoltarea virusurilor rezistente (vezi pct. 4.8).

Experiența cu efavirenz la pacienții care au întrerupt tratamentul cu alți agenți antiretrovirali din clasa INNRT este limitată (vezi pct. 4.8). Efavirenzul nu este recomandat pacienților care au prezentat reacții adverse cutanate potențial letale (de exemplu sindrom Stevens-Johnson) în timpul utilizării altui INNRT.

Simptome psihice

La pacienții tratați cu efavirenz s-au raportat reacții adverse psihice. Se pare că pacienții cu antecedente de boli psihice prezintă risc mai mare pentru aceste reacții adverse psihice severe. În mod special, depresia severă a fost mult mai frecventă la pacienții cu depresie în antecedente. În perioada de după punerea pe piață a medicamentului au existat raportări de depresie severă, deces prin suicid, iluzii și comportament de tip psihotic. Pacienții trebuie atenționați ca în cazul în care prezintă simptome precum: depresie severă, psihoză sau ideeație suicidară să contacteze imediat medicul, pentru ca acesta să evalueze dacă simptomele pot fi legate de utilizarea efavirenz și dacă este așa, să stabilească dacă riscurile continuării tratamentului sunt mai mari decât beneficiile aduse de continuarea lui (vezi pct. 4.8).

Simptome la nivelul sistemului nervos

În studiile clinice, la pacienții care primesc efavirenz 600 mg zilnic au fost raportate frecvent ca reacții adverse simptome incluzând, dar nelimitându-se la: amețeli, insomnie, somnolență, tulburări ale stării de concentrare și vise anormale (vezi pct. 4.8). De regulă, simptomele la nivelul sistemului nervos debutează în primele una sau două zile de tratament și dispar în general după primele 2-4 săptămâni de tratament.

Pacienții trebuie informați că dacă apar, aceste simptome se vor ameliora cel mai probabil odată cu continuarea tratamentului și nu anunță instalarea consecutivă a niciunuia dintre simptomele psihice, mai puțin frecvente.

Convulsii

S-au observat convulsii la pacienții adulți, adolescenți și copii tratați cu efavirenz, în general în prezența unor antecedente medicale cunoscute de convulsii. Pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente anticonvulsivante metabolizate primar la nivelul ficatului, cum ar fi fenitoina, carbamazepina și fenobarbitalul, pot necesita periodic monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale acestora. Într-un studiu de interacțiune a medicamentelor, concentrațiile plasmatice de carbamazepină au scăzut atunci când carbamazepina a fost administrată în asociere cu efavirenz (vezi pct. 4.5). Orice pacient cu antecedente de convulsii trebuie tratat cu precauție.

Reacții adverse hepatice

Câteva dintre raportările de insuficiență hepatică de după punerea pe piață au apărut la pacienți fără nicio afecțiune hepatică preexistentă sau alți factori de risc identificați (vezi pct. 4.8). Monitorizarea enzimelor hepatice trebuie luată în considerare la pacienții fără disfuncții hepatice preexistente sau alți factori de risc.

Efectul alimentelor

Administrarea Efavirenz Teva concomitent cu alimente poate crește expunerea la efavirenz (vezi pct. 5.2) și poate duce la o creștere a frecvenței reacțiilor adverse (vezi pct. 4.8). Se recomandă ca Efavirenz Teva să fie administrat pe stomacul gol, de preferat seara la culcare.

Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV, cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate surveni o reacție inflamatorie la agenți patogeni oportuniști asimptomatici sau reziduali, determinând stări clinice severe sau agravări ale simptomelor preexistente. În mod caracteristic, astfel de reacții au fost observate în decursul primelor săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt reținită cu citomegalovirus, infecții micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonie determinată de *Pneumocystis jiroveci* (cunoscut inițial sub denumirea *Pneumocystis carinii*). Orice manifestări de inflamație trebuie evaluate, iar atunci când este necesar trebuie instituit tratament corespunzător. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, ale concentrațiilor lipidelor plasmatice și ale glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutateii corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatice și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie antiretrovirală combinată (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Grupe speciale de pacienți

Boală hepatică

Efavirenzul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.6 și 5.2) și nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată din cauza datelor insuficiente pentru a determina dacă este necesară ajustarea dozei. Datorită metabolizării intense a efavirenz mediate de citocromul P450 și a experienței clinice limitate la pacienți cu afecțiuni hepatice cronice, administrarea de efavirenz la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară trebuie făcută cu precauție. Pacienții trebuie supravegheați cu atenție în ceea ce privește reacțiile adverse dependente de doză, mai ales simptomele sistemului nervos. Trebuie efectuate periodic investigații de laborator pentru a evalua afecțiunea hepatică (vezi pct. 4.2).

Siguranța și eficacitatea efavirenz la pacienții cu antecedente semnificative de tulburări hepatice nu a fost stabilită. Pacienții cu hepatită cronică B sau C, tratați cu combinații antiretrovirale prezintă un risc crescut pentru reacții adverse hepatice severe sau cu potențial letal. Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv cu hepatită activă cronică prezintă mai frecvent tulburări ale funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat și trebuie monitorizați corespunzător practicii standard. În cazul în care există dovezi pentru agravarea bolii hepatice sau în cazul persistenței valorilor crescute ale transaminazelor serice de mai mult de 5 ori, limita superioară a valorii normale, beneficiul continuării tratamentului cu efavirenz trebuie evaluat în funcție de riscurile potențiale de toxicitate hepatică semnificativă. La acești pacienți trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului (vezi pct. 4.8).

La pacienții care sunt tratați cu alte medicamente care pot da toxicitate hepatică este recomandată monitorizarea enzimelor hepatice. În cazul în care se administrează concomitent tratament antiviral pentru hepatita B sau C, trebuie luată în considerare informația relevantă referitoare la aceste medicamente.

Insuficiență renală

Farmacocinetica efavirenz nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală; totuși mai puțin de 1 % din doza de efavirenz se elimină nemodificată prin urină, de aceea impactul insuficienței renale asupra eliminării efavirenz ar trebui să fie minim (vezi pct. 4.2). Nu există experiență la pacienții cu insuficiență renală severă și de aceea, la aceștia, se recomandă monitorizarea siguranței tratamentului.

Pacienți vârstnici

Un număr insuficient de pacienți vârstnici a fost evaluat în studiile clinice pentru a stabili dacă răspunsul terapeutic diferă față de cei mai tineri.

Copii și adolescenți

Au fost raportate erupții cutanate tranzitorii la 26 din 57 de copii (46 %) tratați cu efavirenz pe o perioadă de 48 săptămâni și au fost severe la trei dintre ei. La copii, poate fi luată în considerare eventualitatea profilaxiei cu antihistaminice adecvate înaintea începerii tratamentului cu efavirenz.

Au fost raportate erupții cutanate tranzitorii la 59 din 182 copii (32%) tratați cu efavirenz și au fost severe la șase dintre ei. La copii, poate fi luată în considerare eventualitatea profilaxiei cu antihistaminice adecvate înaintea începerii tratamentului cu efavirenz.

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efavirenz este un inductor *in vivo* al CYP3A4, CYP2B6 și UGT1A1. Medicamentele care sunt substraturi ale acestor enzime pot avea concentrații plasmatică scăzute când se administrează în asociere cu efavirenz. De asemenea, *in vitro*, efavirenz este un inhibitor al CYP3A4. Teoretic, efavirenz poate să crească inițial expunerea la substraturile CYP3A4 și se recomandă precauție în cazul substraturilor CYP3A4 cu indice terapeutic mic (vezi pct. 4.3). Efavirenz poate fi un inductor al CYP2C19 și CYP2C9; cu toate acestea inhibarea a fost observată de asemenea *in vitro* și efectul net al administrării în asociere cu substraturi ale acestor enzime nu este clar (vezi pct. 5.2).

Expunerea la efavirenz poate fi crescută când acesta se administrează împreună cu medicamente (de exemplu ritonavir) sau alimente (de exemplu suc de grapefruit) care inhibă activitatea CYP3A4 sau CYP2B6. Medicamentele sau preparatele din plante (de exemplu extracte de *Ginkgo biloba* și sunătoare) care induc aceste enzime pot produce scăderea concentrațiilor plasmatică de efavirenz. Nu se recomandă utilizarea concomitentă de sunătoare (vezi pct. 4.3). Nu se recomandă utilizarea concomitentă de extracte de *Ginkgo biloba* (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

Contraindicații ale administrării concomitente

Efavirenz nu trebuie administrat împreună cu terfenadină, astemizol, cisapridă, midazolam, triazolam, pimozidă, bepridil sau alcaloizi de ergot (de exemplu ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină și metilergonovină) deoarece inhibarea metabolismului lor poate duce la reacții adverse grave, amenințătoare de viață (vezi pct. 4.3).

Sunătoare (Hypericum perforatum)

Administrarea asociată de efavirenz și sunătoare sau preparate care conțin sunătoare este contraindicată. Concentrațiile plasmatică ale efavirenzului pot fi reduse prin utilizarea concomitentă de sunătoare datorită inducerii de către sunătoare a enzimelor care metabolizează medicamentul și/sau a proteinelor de transport. În cazul în care un pacient folosește deja sunătoare, administrarea acesteia trebuie întreruptă, trebuie verificat nivelul încărcăturii virale și dacă este posibil trebuie verificate concentrațiile plasmatică ale efavirenzului. Concentrațiile plasmatică ale efavirenzului pot crește la întreruperea administrării de sunătoare și poate fi necesară ajustarea dozei de efavirenz. Efectul inductor al sunătoarei poate persista cel puțin 2 săptămâni după încetarea tratamentului (vezi pct. 4.3).

Alte interacțiuni

Interacțiuni între efavirenz și inhibitori de protează, antiretrovirale altele decât inhibitori de protează și alte medicamente non-antiretrovirale sunt enumerate în Tabelul 1 de mai jos (creșterea este indicată prin “↑”, scăderea prin “↓”, nicio modificare prin “↔”, și o dată la fiecare 8 ore sau 12 ore prin “q8h” sau “q12h”). Dacă sunt disponibile, intervalele de încredere 90% sau 95% sunt prezentate în paranteze. Studiile au fost efectuate la subiecți sănătoși dacă nu este altfel indicat.

Tabel 1: Interacțiuni între efavirenz și alte medicamente la adulți

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
ANTIINFECȚIOASE		
Antivirale HIV		
Inhibitori de protează (IP)		
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg o dată pe zi/100 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi; toate administrate cu alimente)	Atazanavir (pm): ASC: ↔* (↓ 9 la ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 la ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 la ↓ 51)	Administrarea efavirenz în asociere cu atazanavir/ritonavir nu este recomandată. Dacă este necesară administrarea atazanavir în asociere cu un INNRT, poate fi luată în considerare o creștere a dozei atât de atazanavir cât și de ritonavir, la 400 mg și respectiv 200 mg, în combinație cu efavirenz, cu monitorizare clinică atentă.
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg o dată pe zi/200 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi; toate administrate cu alimente)	Atazanavir (pm): ASC: ↔*/** (↓ 10 la ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 la ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 la ↑ 49) (inducția CYP3A4). * În comparație cu atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi, seara, fără efavirenz. Această scădere a C _{min} a atazanavirului poate avea un efect negativ asupra eficacității atazanavirului. ** bazate pe comparații anamnestice	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg de două ori pe zi*/100 mg de două ori pe zi/600 mg o dată pe zi) *mai puțin decât dozele recomandate sunt de așteptat rezultate similare în cazul dozei recomandate	Darunavir: ASC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (inducția CYP3A4) Efavirenz: ASC : ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (inhibarea CYP3A4)	Efavirenz în combinație cu darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi poate duce la C _{min} suboptimale de darunavir. Dacă efavirenz este folosit în combinație cu darunavir/ritonavir, trebuie utilizată schema terapeutică cu darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi. Această asociere trebuie utilizată cu precauție. Vezi și rândul de mai jos referitor la ritonavir.
Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg de două ori pe zi/100 mg de două ori pe zi/600 mg o dată pe zi)	Fără interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre aceste medicamente. Vezi și rândul de mai jos referitor la ritonavir.
Fosamprenavir/Nelfinavir/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre aceste medicamente.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
Fosamprenavir/Saquinavir/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată.	Asocierea nu este recomandată, deoarece este de așteptat ca expunerea la ambii IP să fie semnificativ redusă.
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg o dată pe zi)	Indinavir: ASC : ↓ 31% (↓ 8 la ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% O reducere similară a expunerii la indinavir a fost observată la administrarea indinavirului 1000 mg q8h în asociere cu efavirenz 600 mg zilnic. (inducția CYP3A4) Efavirenz: Fără interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic	De vreme ce nu a fost stabilită semnificația clinică a scăderii concentrațiilor de indinavir, la alegerea unui regim terapeutic care conține atât efavirenz cât și indinavir, trebuie luată în considerare magnitudinea interacțiunii farmacocinetice observate. Nu este necesară ajustarea dozei de efavirenz atunci când se administrează împreună cu indinavir sau cu indinavir/ritonavir.
(800 mg de două ori pe zi/100 mg de două ori pe zi/600 mg o dată pe zi)	Indinavir: ASC: ↓ 25% (↓ 16 la ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 la ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 la ↓ 59) ^b Efavirenz: Fără interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic Media geometrică a C _{min} pentru indinavir (0,33 mg/l) administrat cu ritonavir și efavirenz a fost mai mare decât media istorică a C _{min} (0,15 mg/l) pentru indinavir administrat în monoterapie în doză de 800 mg q8h. La pacienți infectați cu HIV-1 (n = 6), farmacocineticele pentru indinavir și efavirenz au fost în general comparabile cu datele acestor voluntari neinfecțați.	Vezi și rândul de mai jos referitor la ritonavir.
Lopinavir/ritonavir capsule moi sau soluție orală/Efavirenz	Scăderi substanțiale ale expunerii la lopinavir.	Atunci când se administrează în asociere cu efavirenz, trebuie luată în considerare o creștere a dozelor de lopinavir/ritonavir capsule moi sau soluție orală cu
Lopinavir/ritonavir comprimate/Efavirenz (400/100 mg de două ori pe zi/ 600 mg o dată pe zi)	Concentrațiile de lopinavir: ↓ 30-40%	33% (4 capsule/~6,50 ml de două ori pe zi în loc de 3

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C_{max}, C_{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
(500/125 mg de două ori pe zi/ 600 mg o dată pe zi)	Concentrațiile de lopinavir: similar lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi fără efavirenz	capsule/5 ml de două ori pe zi). Este necesară precauție deoarece această ajustare de doză ar putea să fie insuficientă la unii pacienți. Atunci când se administrează în asociere cu efavirenz 600 mg o dată pe zi, doza de lopinavir/ritonavir comprimate trebuie crescută la 500/125 mg de două ori pe zi. Vezi și rândul de mai jos referitor la ritonavir.
Nelfinavir/Efavirenz (750 mg q8h/600 mg o dată pe zi)	Nelfinavir: ASC: ↑ 20% (↑ 8 la ↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10 la ↑ 33) Combinăția a fost în general bine tolerată.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.
Ritonavir/Efavirenz (500 mg de două ori pe zi/600 mg o dată pe zi)	Ritonavir: ASC dimineața: ↑ 18% (↑ 6 la ↑ 33) ASC seara: ↔ C _{max} dimineața: ↑ 24% (↑ 12 la ↑ 38) C _{max} seara: ↔ C _{min} dimineața: ↑ 42% (↑ 9 la ↑ 86) ^b C _{min} seara: ↑ 24% (↑ 3 la ↑ 50) ^b Efavirenz: ASC: ↑ 21% (↑ 10 la ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 la ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 la ↑ 46) ^b (inhibarea metabolismului oxidativ mediat de CYP) Când efavirenz a fost administrat împreună cu ritonavir 500 mg sau 600 mg de două ori pe zi, combinația nu a fost bine tolerată (de exemplu, au apărut amețeli, greață, parestezii și creșteri ale enzimelor hepatice). Nu sunt disponibile date suficiente referitoare la tolerabilitatea asocierii efavirenzului cu o doză mică de ritonavir (100 mg	La utilizarea efavirenzului în asociere cu o doză scăzută de ritonavir, trebuie luată în considerare posibilitatea creșterii incidenței reacțiilor adverse legate de efavirenz, datorită unei posibile interacțiuni farmacodinamice.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	o dată sau de două ori pe zi) Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu sunt disponibile date pentru a face recomandări privind doza. Vezi și rândul de mai sus referitor la ritonavir. Utilizarea efavirenzului în combinație cu saquinavir ca unic inhibitor de protează nu este recomandată.
Antagonist CCR5		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg de două ori pe zi /600 mg o dată pe zi)	Maraviroc: ASC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 to ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 to ↓ 62) Concentrațiile plasmatice ale efavirenzului nu au fost măsurate, nu este de așteptat niciun efect.	Consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru medicamentul ce conține maraviroc.
Inhibitor al transferului catenar al integralei		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg doză unică/ -)	Raltegravir: ASC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (inducția UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei pentru raltegravir.
INRT și INNRT		
INRT/Efavirenz	Nu au fost efectuate studii cu privire la interacțiunile specifice între efavirenz și INRT, alții decât lamivudină, zidovudină și fumarat de tenofovir disoproxil. Nu sunt de așteptat interacțiuni semnificative clinic deoarece INRT sunt metabolizați pe o cale diferită de cea pentru efavirenz și este puțin probabil să între în competiție pentru aceleași enzime metabolice sau căi de eliminare.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.
INNRT/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată.	Deoarece utilizarea a doi INNRT nu a demonstrat beneficii privind eficacitatea și siguranța, administrarea concomitentă de efavirenz și un alt INNRT nu este recomandată.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
Antivirale contra hepatitei C		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg de 3 ori pe zi/600 mg o dată pe zi)	Boceprevir: ASC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efavirenz: ASC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (inducția CYP3A - efect asupra boceprevirului) *0-8 ore Niciun efect (↔) corespunzător cu o scădere a raportului mediu estimat de ≤20% sau o creștere a raportului mediu estimat de ≤25%	Concentrațiile plasmatice minime de boceprevir au scăzut la administrarea în asociere cu efavirenz. Nu a fost direct evaluat rezultatul clinic al acestei reduceri a concentrației minime de boceprevir observate.
Telaprevir/Efavirenz (1125 mg q8h/600 mg o dată pe zi)	Telaprevir (referitor la 750 mg q8h): ASC: ↓ 18% (↓ 8 la ↓ 27) C _{max} : ↓ 14% (↓ 3 la ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 la ↓ 34)% Efavirenz: ASC: ↓ 18% (↓ 10 la ↓ 26) C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 la ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 la ↓ 19)% (inducția CYP3A de către efavirenz)	Dacă efavirenz și telaprevir sunt administrate concomitent, trebuie administrat telaprevir 1125 mg la fiecare 8 ore.
Simeprevir/Efavirenz (150 mg o dată pe zi /600 mg o dată pe zi)	Simeprevir: ASC: ↓ 71% (↓ 67 la ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 la ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 la ↓ 92) Efavirenz: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Absența unui efect (↔) coincide cu o scădere cu ≤20% a raportului mediu estimat sau cu o creștere cu ≤25% a raportului mediu estimat (Inducția enzimei CYP3A4)	Administrarea concomitentă a simeprevir cu efavirenz a determinat o scădere semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale simeprevir ca urmare a inducției CYP3A4 de către efavirenz, care poate duce la pierderea efectului terapeutic a simeprevir. Administrarea în asociere a simeprevir cu efavirenz nu este recomandată.
Antibiotice		
Azitromicină/Efavirenz (600 mg doză unică/400 mg o dată pe zi)	Fără interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
Claritromicină/Efavirenz (500 mg q12h/400 mg o dată pe zi)	<p>Claritromicină: ASC: ↓ 39% (↓ 30 la ↓ 46) C_{max}: ↓ 26% (↓ 15 la ↓ 35)</p> <p>Metabolit 14-hidroxi claritromicină: ASC: ↑ 34% (↑ 18 la ↑ 53) C_{max}: ↑ 49% (↑ 32 la ↑ 69)</p> <p>Efavirenz: ASC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 3 la ↑ 19) (inducția CYP3A4) Erupții cutanate tranzitorii au fost prezente la 46% din voluntarii neinfecțați tratați cu efavirenz și claritromicină.</p>	Semnificația clinică a acestor modificări ale concentrațiilor plasmatice ale claritromicinei nu este cunoscută. Pot fi avute în vedere alternative pentru înlocuirea claritromicinei (de exemplu, azitromicină). Nu este necesară ajustarea dozei pentru efavirenz.
Alte antibiotice macrolide (de exemplu, eritromicină)/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu sunt disponibile date pentru a face recomandări privind doza.
Antimicobacteriene		
Rifabutină/Efavirenz (300 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	<p>Rifabutină: ASC: ↓ 38% (↓ 28 la ↓ 47) C_{max}: ↓ 32% (↓ 15 la ↓ 46) C_{min}: ↓ 45% (↓ 31 la ↓ 56)</p> <p>Efavirenz: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12% (↓ 24 la ↑ 1) (inducția CYP3A4)</p>	Doza zilnică de rifabutină trebuie crescută cu 50% atunci când se administrează în asociere cu efavirenz. Doza de rifabutină poate fi dublată în regimurile în care rifabutina este administrată de 2 sau de 3 ori pe săptămână în combinație cu efavirenz. Efectul clinic al acestei ajustări de doză nu a fost evaluat corespunzător. La ajustarea dozei trebuie luate în considerare tolerabilitatea individuală și răspunsul virologic (vezi pct. 5.2).
Rifampicină/Efavirenz (600 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	<p>Efavirenz: ASC: ↓ 26% (↓ 15 la ↓ 36) C_{max}: ↓ 20% (↓ 11 la ↓ 28) C_{min}: ↓ 32% (↓ 15 la ↓ 46) (inducția CYP3A4 și CYP2B6)</p>	Atunci când se administrează în asociere cu rifampicină la pacienții cu greutate corporală de 50 kg sau mai mare, creșterea dozei zilnice de efavirenz la 800 mg poate asigura o expunere similară celei determinate de o doză zilnică de 600 mg, când se

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
		utilizează fără rifampicină. Efectul clinic al acestei ajustări de doză nu a fost evaluat în mod adecvat. La ajustarea dozei trebuie luate în considerare tolerabilitatea individuală și răspunsul virologic (vezi pct. 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei pentru rifampicină.
Antifungice		
Itraconazol/Efavirenz (200 mg q12h/600 mg o dată pe zi)	Itraconazol: ASC: ↓ 39% (↓ 21 la ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 la ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 la ↓ 58) (scăderea concentrațiilor de itraconazol: inducția CYP3A4) Hidroxi-itraconazol: ASC: ↓ 37% (↓ 14 la ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 la ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 la ↓ 60) Efavirenz: Fără modificări farmacocinetice semnificative clinic.	Deoarece nu poate fi făcută nicio recomandare de doză privind administrarea itraconazolului, trebuie luat în considerare un tratament antifungic alternativ.
Posaconazol/Efavirenz --/400 mg o dată pe zi	Posaconazol: ASC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (inducția UDP-G)	Trebuie evitată utilizarea concomitentă de posaconazol și efavirenz cu excepția cazului în care beneficiul pentru pacient depășește riscul.
Voriconazol/Efavirenz (200 mg de două ori pe zi/400 mg o dată pe zi) Voriconazol/Efavirenz (400 mg de două ori pe zi/300 mg o dată pe zi)	Voriconazol: ASC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavirenz: ASC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% Voriconazol: ASC: ↓ 7% (↓ 23 la ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23% (↓ 1 la ↑ 53) * Efavirenz: ASC: ↑ 17% (↑ 6 la ↑ 29) ** C _{max} : ↔** *comparativ cu administrarea a 200 mg de două ori pe zi în	Când efavirenz este administrat în asociere cu voriconazol, doza de întreținere a voriconazolului trebuie crescută la 400 mg, de două ori pe zi, iar doza de efavirenz trebuie redusă cu 50 %, adică, la 300 mg, o dată pe zi. Când tratamentul cu voriconazol este oprit, se va reveni la doza inițială de efavirenz.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
	monoterapie **comparativ cu administrarea a 600 mg o dată pe zi în monoterapie (inhibarea competitivă a metabolismului oxidativ)	
Fluconazol/Efavirenz (200 mg o dată pe zi/400 mg o dată pe zi)	Fără interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.
Ketoconazol și alte antifungice imidazolice	Interacțiunea nu a fost studiată	Nu sunt disponibile date pentru a face recomandări privind doza.
ANTIMALARICE		
Artemeter/lumefantrină/ Efavirenz (20/120 mg comprimat, 6 doze a câte 4 comprimate fiecare, timp de 3 zile/600 mg o dată pe zi)	Artemeter: ASC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihidroartemisinină: ASC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrină: ASC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: ASC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (inducția CYP3A4)	Se recomandă precauție atunci când efavirenz se administrează în asociere cu artemeter/lumefantrină comprimate, deoarece scăderea concentrațiilor de artemeter, dihidroartemisinină sau lumefantrină poate avea ca rezultat scăderea eficacității antimalarice.
Atovaquonă și clorhidrat de proguanil/Efavirenz (250/100 mg doză unică/600 mg o dată pe zi)	Atovaquonă: ASC: ↓ 75% (↓ 62 până la ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 până la ↓ 61) Proguanil: ASC: ↓ 43% (↓ 7 până la ↓ 65) C _{max} : ↔	Administrarea concomitentă de atovaquonă/proguanil cu efavirenz trebuie evitată când este posibil.
ANTIACIDE		
Hidroxid de aluminiu-Hidroxid de magneziu-simeticonă antiacid/ Efavirenz (30 ml doză unică/400 mg doză unică) Famotidină/Efavirenz (40 mg doză unică/400 mg doză unică)	Nici antiacidele de tip hidroxid de aluminiu/magneziu și nici famotidina nu au afectat absorbția efavirenzului.	Nu este de așteptat ca administrarea efavirenzului în asociere cu medicamente care modifică pH-ul gastric să afecteze absorbția efavirenzului.
ANXIOLITICE		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg doză unică/600 mg o dată pe zi)	Lorazepam: ASC: ↑ 7% (↑ 1 la ↑ 14)	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
zi)	C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 la ↑ 32) Aceste modificări nu sunt considerate semnificative clinic.	medicamente.
ANTICOAGULANTE		
Warfarină/Efavirenz Acenocumarol/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrațiile plasmatice și efectele warfarinei sau acenocumaroului pot fi crescute sau scăzute de efavirenz.	Poate fi necesară ajustarea dozei pentru warfarină sau acenocumarol.
ANTICONVULSIVANTE		
Carbamazepină/Efavirenz (400 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Carbamazepină: ASC: ↓ 27% (↓ 20 la ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 la ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 la ↓ 44) Efavirenz: ASC: ↓ 36% (↓ 32 la ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 la ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 la ↓ 53) (scăderea concentrațiilor de carbamazepină: inducția CYP3A4; scăderea concentrațiilor de efavirenz: inducția CYP3A4 și CYP2B6) ASC, C _{max} și C _{min} ale metabolitului activ al carbamazepinei, epoxid, la starea de echilibru au rămas neschimbate. Administrarea concomitentă a unor doze mai mari, fie de efavirenz, fie de carbamazepină, nu a fost studiată.	Nu se pot face recomandări privind doza. Trebuie luat în considerare un tratament anticonvulsivant alternativ. Concentrațiile plasmatice ale carbamazepinei trebuie monitorizate periodic.
Fenitoină, fenobarbital și alte anticonvulsivante care sunt substraturi ale izoenzimelor CYP450	Interacțiunea nu a fost studiată. La administrarea în asocieră cu efavirenz, există un potențial pentru reducerea sau creșterea concentrațiilor plasmatice ale fenitoinii, fenobarbitalului sau altor anticonvulsivante care sunt substraturi ale izoenzimelor CYP450.	Când efavirenzul este administrat în asocieră cu un anticonvulsivant care este substrat al izoenzimelor CYP450, concentrațiile anticonvulsivantului trebuie controlate prin monitorizări periodice.
Acid valproic/Efavirenz (250 mg de două ori pe zi/600 mg o	Niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii	Nu este necesară ajustarea dozei pentru efavirenz.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
dată pe zi)	efavirenzului. Date limitate sugerează că nu există niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii acidului valproic.	Pacienții trebuie monitorizați pentru controlul crizelor.
Vigabatrină/Efavirenz Gabapentină/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Nu se așteaptă interacțiuni clinic semnificative deoarece vigabatrina și gabapentina sunt eliminate exclusiv prin urină și este puțin probabil să competiționeze pentru aceleași enzime metabolice și căi de eliminare ca și efavirenzul.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.
ANTIDEPRESIVE		
Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)		
Sertralină/Efavirenz (50 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Sertralină: ASC: ↓ 39% (↓ 27 la ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 la ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 la ↓ 58) Efavirenz: ASC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 la ↑ 16) C _{min} : ↔ (inducția CYP3A4)	Creșterile dozei de sertralină trebuie realizate în funcție de răspunsul clinic. Nu este necesară ajustarea dozei pentru efavirenz.
Paroxetină/Efavirenz (20 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Fără interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.
Fluoxetină/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Deoarece fluoxetina prezintă un profil metabolic similar cu paroxetina, adică un efect inhibitor puternic asupra CYP2D6, este de așteptat, de asemenea, o lipsă a interacțiunii în cazul fluoxetinei.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.
Inhibitori ai recaptării norepinefrinei și dopaminei		
Bupropionă/Efavirenz [150 mg doză unică (eliberare susținută)/600 mg o dată pe zi]	Bupropionă: ASC: ↓ 55% (↓ 48 până la ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 până la ↓ 47) Hidroxi-bupropionă: ASC: ↔	Creșterile dozei de bupropionă trebuie făcute în funcție de răspunsul clinic, dar nu trebuie depășită doza maximă recomandată de bupropionă. Nu este necesară ajustarea dozei pentru efavirenz.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
	C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 până la ↑ 80) (inducția CYP2B6)	
ANTIISTAMINICE		
Cetirizină/Efavirenz (10 mg doză unică/600 mg o dată pe zi)	Cetirizină: ASC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 la ↓ 30) Aceste modificări nu sunt considerate semnificative clinic. Efavirenz: Fără interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.
MEDICAMENTE CARDIOVASCULARE		
Blocante ale canalelor de calciu		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Diltiazem: ASC: ↓ 69% (↓ 55 la ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 la ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 la ↓ 75) Desacetil diltiazem: ASC: ↓ 75% (↓ 59 la ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 la ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 la ↓ 75) N-monodemetil diltiazem: ASC: ↓ 37% (↓ 17 la ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 la ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 la ↓ 52) Efavirenz: ASC: ↑ 11% (↑ 5 la ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 la ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 la ↑ 26) (inducție CYP3A4) Creșterea parametrilor farmacocinetici ai efavirenzului nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic.	Ajustarea dozei de diltiazem trebuie realizată în funcție de răspunsul clinic (consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru diltiazem). Nu este necesară ajustarea dozei pentru efavirenz.
Verapamil, Felodipină, Nifedipină și Nicardipină	Interacțiunea nu a fost studiată. La administrarea efavirenzului concomitent cu un blocant al canalelor de calciu, care este substrat al enzimei CYP3A4,	Ajustarea dozei blocantelor canalelor de calciu trebuie realizată în funcție de răspunsul clinic (consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
	există un potențial pentru reducerea concentrațiilor plasmatice ale blocantului canalelor de calciu.	pentru blocantul canalelor de calciu).
MEDICAMENTE HIPOLIPEMIANTE		
Inhibitori de HMG-CoA reductază		
Atorvastatină/Efavirenz (10 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Atorvastatină: ASC: ↓ 43% (↓ 34 la ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 la ↓ 26) 2-hidroxi atorvastatină: ASC: ↓ 35% (↓ 13 la ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 la ↓ 23) 4-hidroxi atorvastatină: ASC: ↓ 4% (↓ 0 la ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 la ↓ 51) Inhibitori de HMG-CoA reductază cu activitate completă: ASC: ↓ 34% (↓ 21 la ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 la ↓ 26)	Valorile colesterolului trebuie monitorizate periodic. Pot fi necesare ajustări ale dozelor de atorvastatină (consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru atorvastatină). Nu este necesară ajustarea dozei pentru efavirenz.
Pravastatină/Efavirenz (40 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Pravastatină: ASC: ↓ 40% (↓ 26 la ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 la ↑ 12)	Valorile colesterolului trebuie monitorizate periodic. Pot fi necesare ajustări ale dozelor de pravastatină (consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru pravastatină). Nu este necesară ajustarea dozei pentru efavirenz.
Simvastatină/Efavirenz (40 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Simvastatină: ASC: ↓ 69% (↓ 62 la ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 la ↓ 79) Simvastatină acidă: ASC: ↓ 58% (↓ 39 la ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 la ↓ 58) Inhibitori de HMG-CoA reductază cu activitate completă: ASC: ↓ 60% (↓ 52 la ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 la ↓ 78) (inducție CYP3A4)	Valorile colesterolului trebuie monitorizate periodic. Pot fi necesare ajustări ale dozelor de simvastatină (consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru simvastatină). Nu este necesară ajustarea dozei pentru efavirenz.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
	Administrarea concomitentă de efavirenz cu atorvastatină, pravastatină sau simvastatină nu a afectat valorile ASC sau C _{max} ale efavirenzului.	
Rosuvastatină/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Rosuvastatina este excretată în mare parte nemetabolizată prin fecale, de aceea interacțiunea cu efavirenz nu este de așteptat.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.
CONTRACEPTIVE HORMONALE		
Orale: Etinilestradiol+Norgestimat/Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg o dată pe zi/ 600 mg o dată pe zi)	Etinilestradiol: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 la ↓ 25) Norelgestromin (metabolit activ): ASC: ↓ 64 % (↓ 62 la ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 la ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 la ↓ 85) Levonorgestrel (metabolit activ): ASC: ↓ 83 % (↓ 79 la ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 la ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 la ↓ 90) (inducția metabolismului) Efavirenz: nicio interacțiune semnificativă clinic. Semnificația clinică a acestor efecte nu este cunoscută.	Suplimentar contracepției hormonale, trebuie folosită o metodă contraceptivă mecanică sigură (vezi pct. 4.6).
Injectabile: Depo-medroxiprogesteron acetat (DMPA)/Efavirenz (150 mg i.m. doză unică DMPA)	Într-un studiu de interacțiune a medicamentelor cu durată de 3 luni, nu au fost găsite diferențe semnificative între parametrii farmacocinetici ai MPA la subiecții tratați cu medicație antiretrovirală conținând efavirenz și la subiecții netratați cu medicație antiretrovirală. Rezultate similare au fost găsite de alți investitori, deși	Datorită informațiilor limitate disponibile, suplimentar contracepției hormonale, trebuie folosită o metodă contraceptivă mecanică sigură (vezi pct. 4.6).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
	concentrațiile plasmatice ale MPA au fost mai variabile în cel de-al doilea studiu. În ambele studii, concentrațiile plasmatice ale progesteronului la subiecții tratați cu efavirenz și DMPA au rămas scăzute concordant cu inhibarea ovulației.	
Implant: Etonogestrel/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Este de așteptat o expunere scăzută a etonogestrelului (inducție CYP3A4). După punerea pe piață a medicamentului, absența efectului contraceptiv al etonogestrelului a fost raportată ocazional la pacientele expuse la efavirenz.	Suplimentar contracepției hormonale, trebuie folosită o metodă contraceptivă mecanică sigură (vezi pct. 4.6).
IMUNOSUPRESOARE		
Imunosupresoare metabolizate de către CYP3A4 (de exemplu, ciclosporină, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Este de așteptat o expunere scăzută a imunosupresoarelor (inducție CYP3A4). Nu este de așteptat ca aceste imunosupresoare să afecteze expunerea efavirenzului.	Poate fi necesară ajustarea dozelor de imunosupresoare. La inițierea sau oprirea tratamentului cu efavirenz se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale imunosupresoarelor cel puțin 2 săptămâni (până când concentrațiile plasmatice devin stabile)
OPIOIDE		
Metadonă/Efavirenz (menținere constantă, 35-100 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Metadonă: ASC: ↓ 52% (↓ 33 la ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 la ↓ 59) (inducția CYP3A4) Într-un studiu la utilizatori de droguri intravenoase, infectați cu HIV, administrarea de efavirenz concomitent cu metadonă a dus la concentrații plasmatice scăzute ale metadonei și semne de abțință la opiaceu. Doza de metadonă a fost crescută în	Pacienții trebuie supravegheați privitor la semnele de abțință și doza de metadonă trebuie crescută cât este necesar pentru a atenua simptomele respective.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
	medie cu 22% pentru a atenua simptomele sevrajului.	
Buprenorfină/naloxonă/Efavirenz	Buprenorfină: ASC: ↓ 50% Norbuprenorfină: ASC: ↓ 71% Efavirenz: Nicio interacțiune farmacocinetică semnificativă clinic	În ciuda scăderii expunerii la buprenorfină, niciun pacient nu a manifestat simptome de sevraj. La administrarea în asociere, este posibil să nu fie necesară ajustarea dozei de buprenorfină sau efavirenz.

^a 90% intervale de încredere dacă nu este altfel indicat.

^b 95% intervale de încredere.

Alte interacțiuni: efavirenz nu se leagă de receptorii pentru canabinoide. Au fost raportate rezultate fals pozitive la testul urinar pentru canabinoide la subiecți neinfecțati și infecțati cu HIV cărora li s-a administrat efavirenz. În astfel de cazuri se recomandă efectuarea de teste de confirmare printr-o metodă mai specifică cum este gaz cromatografia/spectrometria de masă.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Vezi mai jos și pct. 5.3. Efavirenz nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă starea clinică a pacientei necesită un astfel de tratament. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să efectueze teste de sarcină înainte de inițierea tratamentului cu efavirenz.

Contracepția la bărbați și femei

Metoda contraceptivă de tip barieră trebuie întotdeauna asociată altor metode contraceptive (de exemplu contraceptive orale sau alte contraceptive hormonale, vezi pct. 4.5). Din cauza timpului de înjumătățire lung al efavirenzului, se recomandă utilizarea unor măsuri contraceptive adecvate timp de 12 săptămâni după întreruperea tratamentului cu efavirenz.

Sarcina

Au existat șapte raportări retrospective de cazuri confirmate cu defecte de tub neural, incluzând meningomiocel, toate la mamele expuse în primul trimestru de sarcină la scheme de tratament conținând efavirenz (excluzând orice comprimate conținând efavirenz în combinație cu doză fixă). Două cazuri suplimentare (1 prospectiv și 1 retrospectiv) incluzând evenimente confirmate pentru defectele de tub neural au fost raportate pentru comprimatul conținând efavirenz, emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil în combinație cu doză fixă. Nu a fost stabilită o relație de cauzalitate între aceste evenimente și utilizarea efavirenz iar numitorul comun este necunoscut. Deoarece defectele de tub neural apar în primele 4 săptămâni de dezvoltare fetală (moment în care tuburile neurale se închid), acest risc potențial ar putea afecta femeile expuse la efavirenz în timpul primului trimestru de sarcină.

Din iulie 2013, Registrul privind sarcinile expuse la antiretrovirale a primit rapoartări prospective cu privire la 904 sarcini expuse în primul trimestru de sarcină la scheme terapeutice conținând efavirenz, având ca rezultat 766 nou-născuți vii. Un copil a fost raportat ca având defect de tub neural, iar frecvența și tiparul altor defecte congenitale au fost similare celor observate la copiii expuși la scheme de tratament care nu conțin efavirenz precum și celor de la grupurile de control HIV negativ. Incidența defectelor de tub neural în cadrul populației generale variază de la 0,5 la 1 pentru 1000 nou-născuți vii.

Au fost observate malformații la fetoșii maimuțelor la care s-a administrat efavirenz (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

S-a dovedit că efavirenz se excretă în laptele uman. Există informații insuficiente cu privire la efectele efavirenz asupra nou-născuților/sugarilor. Nu poate fi exclus riscul la nou-născuți. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu efavirenz. Se recomandă ca femeile infectate HIV să nu-și alăpteze sugarii în nicio situație pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

Efectul efavirenzului asupra fertilității masculilor și femelelor de șobolan a fost evaluat numai la doze care au atins niveluri de expunere sistemică la medicament echivalente sau inferioare celor atinse la oameni cărora li s-au administrat dozele recomandate de efavirenz. În aceste studii, efavirenzul nu a diminuat împerecherea sau fertilitatea șobolanilor masculi sau femele (doze de până la 100 mg/kg de două ori pe zi) și nu au afectat sperma sau puii șobolanilor masculi tratați (doze de până la 200 mg/kg de două ori pe zi). Capacitatea funcției de reproducere a puilor născuți din femelele de șobolani cărora li s-a administrat efavirenz nu a fost afectată.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Efavirenz poate determina amețeli, concentrare deficitară și/sau somnolență. Dacă prezintă aceste simptome, pacienții trebuie instruiți să evite activități potențial riscante precum condusul mașinii sau folosirea de utilaje.

4.8. Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Efavirenz a fost studiat la peste 9000 pacienți. În studii clinice controlate, cuprinzând 1008 pacienți tratați cu 600 mg efavirenz zilnic în asociere cu IP și/sau cu INRT, cele mai frecvente reacții adverse de intensitate cel puțin moderată raportate la cel puțin 5 % dintre pacienți au fost erupții cutanate tranzitorii (11,60 %), vertij (8,50 %), greață (8,00 %), cefalee (5,70 %) și astenie (5,50 %). Reacțiile adverse cele mai notabile legate de efavirenz sunt erupțiile cutanate tranzitorii și simptomele sistemului nervos. Simptomele sistemului nervos apar de obicei la puțin timp după inițierea tratamentului și se remit în general după primele 2-4 săptămâni. Reacții cutanate severe cum sunt sindrom Stevens-Johnson și eritem multiform; reacții adverse psihice incluzând depresie severă, deces prin suicid și comportament de tip psihotic și crize convulsive au fost raportate la pacienții tratați cu efavirenz. Administrarea efavirenz concomitent cu alimente poate crește expunerea la efavirenz și poate duce la o creștere a frecvenței reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu controlat (006) a fost evaluat profilul de siguranță pe termen lung al combinațiilor terapeutice ce au conținut efavirenz la pacienți ce au primit efavirenz + zidovudină + lamivudină (n = 412, durata medie 180 săptămâni), efavirenz + indinavir (n = 415, durata medie 102 săptămâni), sau indinavir +

zidovudină + lamivudină (n = 401, durata medie 76 săptămâni). Utilizarea efavirenz pe termen lung în cadrul acestui studiu, nu a adus date noi referitoare la profilul de siguranță.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse de severitate moderată sau mare, cel puțin probabil în relație cu tratamentul (în baza clasificării investigatorului), raportate în studiile clinice cu efavirenz la dozele recomandate în tratament combinat (n=1008) sunt enumerate mai jos. De asemenea, enumerate în caractere italice sunt reacțiile adverse observate după punerea pe piață în asociere cu schemele de tratament antiretrovirale conținând efavirenz. Frecvența lor a fost definită folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) sau foarte rare ($< 1/10000$).

<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
mai puțin frecvente	hipersensibilitate
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
frecvente	hipertrigliceridemie*
mai puțin frecvente	hipercolesterolemie*
<i>Tulburări psihice</i>	
frecvente	vise anormale, anxietate, depresie, insomnie*
mai puțin frecvente	tulburări de afect, agresivitate, stare confuzională, stare euforică, halucinații, manie, paranoia, <i>psihoză</i> [†] , tentativă de suicid, ideeație suicidară
rare	<i>delir</i> [‡] , <i>nevroză</i> [‡] , <i>suicid</i> ^{‡*}
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
frecvente	<i>tulburări cerebeloase de coordonare și echilibru</i> [†] , tulburări de atenție (3,6 %), amețeață (8,5 %), cefalee (5,7 %), somnolență (2,0 %)*
mai puțin frecvente	agitație, amnezie, ataxie, tulburări de coordonare, convulsii, tulburări de gândire, <i>tremor</i> [†]
<i>Tulburări oculare</i>	
mai puțin frecvente	vedere încetșoșată
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	
mai puțin frecvente	<i>tinitus</i> [†] , vertij
<i>Tulburări vasculare</i>	
mai puțin frecvente	<i>hiperemie cutanată tranzitorie</i> [†]
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
frecvente	dureri abdominale, diaree, greață, vărsături
mai puțin frecvente	pancreatită
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
frecvente	creșterea aspartat aminotransferazei (AST)*, creșterea alanin aminotransferazei (ALT)*, creșterea gama glutamiltransferazei (GGT)
mai puțin frecvente	hepatită acută
rare	<i>insuficiență hepatică</i> ^{†*}
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
foarte frecvente	erupție cutanată tranzitorie (11,6 %)*
frecvente	prurit
mai puțin frecvente	eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson*
rare	<i>dermatită fotoalergică</i> [†]
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	
mai puțin frecvente	ginecomastie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
frecvente	fatigabilitate

*,[†],[‡] Vezi pct. c *Descrierea reacțiilor adverse selectate pentru mai multe detalii.*

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Informații cu privire la supravegherea după punerea pe piață

† Aceste reacții adverse au fost identificate prin supraveghere după punerea pe piață; cu toate acestea, frecvențele au fost determinate utilizând date din 16 studii clinice (n=3969).

‡ Aceste reacții adverse au fost identificate prin supraveghere după punerea pe piață, dar nu au fost raportate ca evenimente având legătură cu medicamentul pentru pacienții tratați cu efavirenz în 16 studii clinice. Categoria de frecvență "rare" a fost definită conform Ghidului cu privire la Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) (revizuirea 2, septembrie 2009) pe baza unei limite superioare estimate a intervalului de încredere 95 % pentru 0 evenimente atribuite numărului de subiecți tratați cu efavirenz în aceste studii clinice (n=3969).

Erupții cutanate tranzitorii

În studii clinice, 26 % dintre pacienții tratați cu efavirenz 600 mg au prezentat erupții cutanate tranzitorii, comparativ cu 17 % pentru grupurile martor. Erupțiile cutanate tranzitorii au fost considerate ca fiind legate de tratament la 18 % dintre pacienții tratați cu efavirenz. Erupții cutanate tranzitorii severe au apărut la mai puțin de 1 % dintre pacienții tratați cu efavirenz și 1,7 % au întrerupt tratamentul din cauza acestora. Incidența eritemului polimorf sau a sindromului Stevens-Johnson a fost de aproximativ 0,10 %.

Erupțiile cutanate tranzitorii sunt de obicei de tip maculopapular, ușoare până la moderate și apar în primele două săptămâni de la inițierea tratamentului cu efavirenz. La majoritatea pacienților, erupțiile cutanate tranzitorii se remit în decurs de o lună în condițiile continuării tratamentului cu efavirenz. Tratamentul cu efavirenz poate fi reluat dacă a fost întrerupt datorită erupțiilor cutanate tranzitorii. La reluare, se recomandă utilizarea de antihistaminice adecvate și/sau corticosteroizi.

Experiența cu efavirenz la pacienții care au întrerupt tratamentul cu alți agenți antiretrovirali din clasa INNRT este limitată. Ratele de recurență a erupțiilor cutanate tranzitorii raportate ca urmare a trecerii de la tratamentul cu nevirapină la cel cu efavirenz, bazate în principal pe datele de cohortă retrospective provenite din literatura de specialitate, interval de la 13 până la 18 %, comparabil cu rata observată la pacienții tratați cu efavirenz în studiile clinice (vezi pct. 4.4).

Simptome psihice

La pacienți tratați cu efavirenz au fost raportate reacții adverse psihice grave. În studii controlate frecvența evenimentelor psihice specifice grave a fost:

	Regim terapeutic cu efavirenz (n=1008)	Regim de control (n=635)
- depresie severă	1,6 %	0,6 %
- ideeație suicidară	0,6 %	0,3 %
- tentative de suicid non-letale	0,4 %	0%
- comportament agresiv	0,4 %	0,3 %
- reacții paranoide	0,4 %	0,3 %
- reacții maniacale	0,1 %	0%

Pacienții cu tulburări psihice în antecedente par să prezinte un risc mai mare de reacții adverse psihice grave cu frecvența fiecăreia dintre reacțiile mai sus enunțate variind între 0,3 % pentru reacții maniacale până la 2,0 % atât pentru depresie severă cât și pentru ideeație suicidară. De asemenea, în perioada de după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate decese prin suicid, iluzii și comportament de tip psihotic.

Simptome ale sistemului nervos

În studii clinice controlate, reacțiile adverse raportate frecvent au inclus, dar nu s-au rezumat la: amețeli, insomnie, somnolență, tulburări de concentrare și vise anormale. Simptome ale sistemului nervos de intensitate moderată până la severă, au fost prezentate de 19% (severe 2 %) dintre pacienți față de 9% (severe 1 %) pentru grupurile terapeutice martor. În studii clinice, 2 % dintre pacienții tratați cu efavirenz au întrerupt tratamentul datorită unor astfel de simptome.

Simptomele sistemului nervos apar de obicei în cursul primei sau celei de-a doua zile de tratament și se remit în general după primele 2-4 săptămâni de tratament. Într-un studiu efectuat la voluntari neinfecțati, un simptom reprezentativ al sistemului nervos a avut un timp mediu de debut de 1 oră după administrarea dozei și o durată medie de 3 ore. Simptomele sistemului nervos pot apărea mai frecvent în cazul în care efavirenz este administrat în timpul meselor, probabil datorită concentrațiilor plasmatice crescute ale efavirenz (vezi pct. 5.2). Administrarea medicamentului înainte de culcare pare să amelioreze tolerabilitatea față de aceste simptome și poate fi recomandată în primele săptămâni de tratament și la pacienții la care aceste simptome persistă (vezi pct. 4.2). Nu au fost dovedite beneficii la reducerea dozei sau divizarea ei.

Analiza datelor pe termen lung a arătat că, după o perioadă de tratament de 24 săptămâni, incidența de simptome noi apărute ale sistemului nervos la pacienții tratați cu efavirenz a fost în general similară cu cea din brațul de control.

Insuficiență hepatică

Câteva dintre raportările de insuficiență hepatică de după punerea pe piață, incluzând pacienți fără nicio afecțiune hepatică preexistentă sau alți factori de risc identificați, au fost caracterizate printr-o evoluție fulminantă, ducând în unele cazuri la transplant sau deces.

Sindromul de Reactivare Imună

La pacienții infectați cu HIV, cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate surveni o reacție inflamatorie la agenți patogeni oportuniști asimptomatici sau reziduali. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Osteonecroză

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la terapia antiretrovirală combinată (TARC). Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Modificări ale testelor de laborator

Enzime hepatice: au fost observate creșteri ale AST și ALT de peste cinci ori limita superioară a normalului (LSVN) la 3 % din 1008 pacienți tratați cu 600 mg efavirenz (5-8 % în studiul 006, după tratament pe termen lung). Creșteri similare au fost înregistrate și la pacienții cu regimuri terapeutice martor (5 % după tratament pe termen lung). Creșterile GGT la mai mult de cinci ori LSVN au fost observate la 4 % dintre toți pacienții tratați cu 600 mg efavirenz și la 1,50-2 % dintre pacienții tratați cu schemă terapeutică martor (7 % dintre pacienții tratați cu efavirenz și 3 % dintre pacienții din lotul martor, după tratament pe termen lung). Creșteri izolate ale GGT la pacienți tratați cu efavirenz pot reflecta o inducție enzimică. În studiul pe termen lung (006), tratamentul a fost întrerupt la 1% dintre pacienții din fiecare braț, din cauza unor tulburări hepatobiliare.

Amilaze: în subgrupul de 1008 pacienți din cadrul studiului clinic, s-au observat creșteri asimptomatice ale nivelului amilazei serice de peste 1,50 ori față de limita superioară normală la 10% dintre pacienții tratați

cu efavirenz și la 6 % dintre pacienții tratați cu regimuri terapeutice de control. Nu se cunoaște semnificația clinică a creșterilor asimptomatice de amilaze serice.

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, ale concentrațiilor lipidelor plasmatică și ale glicemiei (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Efectele nedorite la copii au fost similare cu cele ale pacienților adulți. Erupțiile cutanate tranzitorii au fost raportate mai frecvent la copii (59 din 182 (32%) tratați cu efavirenz) și cel mai des a fost de intensitate mai mare decât la adulți (erupții cutanate tranzitorii severe au fost raportate la 6 din 182 (3,3%) dintre copii). Se poate lua în considerare profilaxia cu antihistaminice administrată anterior inițierii tratamentului cu efavirenz la copii.

Alte grupuri speciale de pacienți

Enzimele hepatice la pacienți infectați concomitent cu hepatita B sau C

În baza de date pe termen lung a studiului 006, 137 pacienți tratați cu combinații terapeutice conținând efavirenz (durata medie a tratamentului 68 săptămâni) și 84 pacienți tratați cu regimuri terapeutice martor (durata medie a tratamentului 56 săptămâni) au fost seropozitivi la screening-ul pentru hepatita B (antigen de suprafață pozitiv) și/sau C (anticorpi pentru hepatita C pozitivi). Dintre pacienții infectați concomitent din studiul 006, creșteri ale ASAT de peste cinci ori LSN au prezentat 13 % dintre pacienții tratați cu efavirenz și 7 % dintre cei din brațul de control, iar creșteri ale ALAT de peste cinci ori LSN au prezentat 20 % și respectiv 7 %. Printre pacienții infectați concomitent, 3 % dintre cei tratați cu efavirenz și 2 % dintre cei din brațul de control au întrerupt studiul datorită unor tulburări hepatice (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9. Supradozaj

Unii pacienți care au luat accidental 600 mg de două ori pe zi au raportat accentuarea simptomelor nervoase. Un pacient a prezentat contracții musculare involuntare.

Tratamentul supradozajului cu efavirenz constă în general în măsuri de susținere a funcțiilor vitale, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Se poate administra cărbune activat pentru a favoriza eliminarea efavirenzului neabsorbit. Nu există un antidot specific pentru tratamentul supradozării cu efavirenz. Deoarece efavirenz este puternic legat de proteine, este puțin probabil ca dializa să îndepărteze cantități semnificative din sânge.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale pentru uz sistemic, Inhibitori non-nucleozidici de revers-transcriptază. Codul ATC: J05AG03

Mecanism de acțiune

Efavirenz este un INNRT al HIV-1. Efavirenz este un inhibitor necompetitiv al reverstranscriptazei (RT) HIV-1 și nu inhibă semnificativ RT HIV-2 sau polimerazele celulare ADN (α , β , γ sau δ).

Activitate antivirală

Concentrația de efavirenz liber *in vitro* necesară pentru o inhibiție de 90 până la 95 % a tulpinilor izolate sălbatice sau rezistente la zidovudină obținute în laborator sau din clinică a fost între 0,46 și 6,80 nM în liniile de celule limfoblastoide, celule mononucleare din sânge periferic (CMPS) și culturi de macrofage/monocite.

Rezistență

Potența efavirenz în culturi celulare față de tulpini virale cu substituții de aminoacizi în pozițiile 48, 108, 179, 181 sau 236 în RT sau față de tulpini cu substituții de aminoacizi la nivelul proteazei a fost similară cu cea observată față de tulpinile virale sălbatice. Substituțiile unice care determină cea mai mare rezistență față de efavirenz în culturile celulare corespund la o schimbare a leucinei cu izoleucină în poziția 100 (L100I, rezistență de 17-22 ori mai mare) și a lizinei cu asparagina în poziția 103 (K103N, rezistență de 18-33 ori mai mare). O scădere a susceptibilității de peste 100 ori a fost observată la tulpinile HIV care prezentau substituție K103N asociată cu alte substituții de aminoacizi la nivelul RT.

K 103N a fost cea mai frecvent observată substituție în RT în cazul tulpinilor izolate de la pacienți care au prezentat un rebound semnificativ a încărcăturii virale în timpul studiilor clinice cu efavirenz în asociere cu indinavir sau zidovudină + lamivudină. Această mutație a fost observată la 90 % din pacienții tratați cu efavirenz cu eșec virusologic. De asemenea au fost observate substituții în pozițiile 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 sau 225, dar acestea au o frecvență mai redusă și de cele mai multe ori apar doar în combinație cu K103N. Tipul substituțiilor de aminoacizi la nivelul RT asociate cu rezistența la efavirenz, a fost independent de alte medicamente antiretrovirale folosite în asociație cu efavirenz.

Rezistență încrucișată

Profilurile rezistenței încrucișate la efavirenz, nevirapină și delavirdină, în culturi celulare au demonstrat că substituția K103N conferă pierderea susceptibilității la toți cei trei INNRT. Două dintre cele trei tulpini clinice studiate rezistente la delavirdină au prezentat rezistență încrucișată cu efavirenz și conțineau substituția K103N. O a treia tulpină izolată care prezenta substituție la poziția 236 a RT nu a avut rezistență încrucișată la efavirenz.

Tulpinile virale izolate recoltate din CMPS de la pacienți înrolați în studii clinice cu efavirenz care au prezentat rezistență la tratament (rebound al încărcăturii virale) au fost evaluate în ceea ce privește sensibilitatea la INNRT. Treisprezece tulpini caracterizate ca fiind rezistente la efavirenz, au fost de asemenea rezistente la nevirapină și delavirdină. Cinci dintre aceste tulpini rezistente la INNRT au prezentat substituția K103N sau substituția valinei cu izoleucina în poziția 108 (V108I) a RT. Trei dintre tulpinile obținute de la pacienți cu eșec terapeutic la efavirenz au rămas sensibile la acesta în culturile celulare și, de asemenea, sensibile la nevirapină și delavirdină.

Potențialul de apariție a rezistenței încrucișate între efavirenz și IP este redus datorită faptului că sunt implicate enzime țintă diferite. Potențialul rezistenței încrucișate între efavirenz și INRT este redus datorită locusurilor de legare diferite de la nivelul structurilor țintă și mecanismului de acțiune diferit.

Eficacitate clinică

Efavirenz nu a fost evaluat în studii clinice controlate la pacienți cu boală HIV avansată și anume cu CD4 <50 celule/mm³, sau la pacienți tratați cu IP sau INNRT. Experiența clinică în studii controlate cu asocieri care includ didanozină sau zalcitabină este limitată.

Două studii clinice controlate (006 și ACTG 364) cu durată de aproximativ un an, efectuate cu efavirenz în asociere cu INRT și/sau IP, au demonstrat reducerea încărcăturii virale sub limita detectabilă și o creștere a limfocitelor CD4 la pacienți infectați HIV, naivi la terapie antiretrovirală și la pacienți infectați HIV, tratați cu INRT. Studiul 020 a demonstrat o eficacitate similară la pacienți experimentați INRT pe o perioadă peste 24 săptămâni. În aceste studii doza de efavirenz a fost de 600 mg o dată pe zi, zilnic; doza de indinavir a fost de 1000 mg la fiecare 8 ore când a fost administrat cu efavirenz și de 800 mg la fiecare 8 ore când a fost administrat fără efavirenz. Doza de nelfinavir a fost de 750 mg de trei ori pe zi. În fiecare din aceste studii au fost folosite dozele standard de INRT administrate la fiecare 12 ore.

Studiul 006, un studiu deschis, randomizat, a comparat efavirenz + zidovudină + lamivudină sau efavirenz + indinavir cu indinavir + zidovudină + lamivudină la 1266 pacienți al căror criteriu de includere în studiu a fost să nu fi fost expuși la efavirenz, lamivudină, INNRT și IP. Numărul mediu de celule CD4 inițial a fost 341 celule/mm³ și nivelul mediu inițial de ARN HIV a fost 60250 copii/ml. Rezultatele din studiul 006 privind eficacitatea la subgrupul de 614 pacienți care a fost înrolat pentru cel puțin 48 săptămâni sunt redată în Tabelul 2. În analiza ratelor răspunsului terapeutic (neterminarea studiului a fost considerată eșec [NC=F]), la pacienții care au fost eliminați din studiu mai devreme din orice motiv sau la care a fost omisă o determinare a ARN HIV fie precedată, fie urmată de o valoare peste limita de detectare, au fost considerați ca având ARN HIV peste 50 sau peste 400 copii/ml în momentele cu determinări lipsă.

Tabelul 2: Rezultatele privitoare la eficacitate din studiul 006

Scheme terapeutice ^d	n	Ratele de răspuns terapeutic (NC = F ^a) ARN HIV plasmatic		Modificare medie față de număratoarea inițială a celulelor CD4 Celule/mm ³ (S.E.M. ^c) 48 săptămâni
		< 400 copii/ml (95% I.C. ^b) 48 săptămâni	<50 copii/ml (95% I.C. ^b) 48 săptămâni	
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)

^aNC = F, pacienți eliminați din studiu/noncompleter = eșec/failure.

^bI.C., interval de încredere.

^cS.E.M., eroare standard a mediei.

^dEFV, efavirenz; ZDV, zidovudină; 3TC, lamivudină; IDV, indinavir.

Rezultatele pe termen lung la 168 săptămâni ale studiului 006 (au încheiat studiul 160 pacienți ce au primit tratament cu EFV + IDV, 196 pacienți cu EFV + ZDV + 3TC și respectiv 127 pacienți cu IDV + ZDV + 3TC) sugerează persistența răspunsului prin proporția de pacienți cu ARN HIV < 400 copii/ml, ARN HIV < 50 copii/ml și prin modificarea medie față de număratoarea inițială a celulelor CD4.

Rezultatele privitoare la eficacitate din studiile ACTG 364 și 020 sunt redată în Tabelul 3. Studiul ACTG 364 a înrolat 196 pacienți care au fost tratați cu INRT, dar nu cu IP sau INNRT. Studiul 020 a înrolat 327 pacienți care au fost tratați cu INRT, dar nu cu IP sau INNRT. Medicilor li s-a permis să schimbe regimul INRT al pacienților la intrarea în studiu. Ratele cele mai mari de răspuns terapeutic au fost la cei la care s-au schimbat INRT.

Tabelul 3: Rezultatele privitoare la eficacitate din studiile ACTG 364 și 020

Numărul studiului/ Scheme terapeutice ^b	Ratele de răspuns terapeutic (NC = F ^a) ARN HIV plasmatic					Modificare medie față de numărătoarea inițială a celulelor CD4	
	n	%	(95% I.C. ^c)	%	(95% I.C. ^c)	celule/mm ³	(S.E.M. ^d)
Studiul ACTG 364 48 săptămâni		< 500 copii/ml		< 50 copii/ml			
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Studiul 020 24 săptămâni		< 400 copii/ml		< 50 copii/ml			
EFV + IDV + NRTIs	15 7	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	17 0	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^aNC = F, pacienți eliminați din studiu/noncompleter = eșec/failure.

^bI.C., interval de confidență.

^cS.E.M., eroare standard a mediei.

^dEFV, efavirenz; ZDV, zidovudină; 3TC, lamivudină; IDV, indinavir.

---, neefectuat.

Copii și adolescenți

Studiul AI266922 a fost un studiu deschis de evaluare a farmacocineticii, siguranței, tolerabilității și a activității virale a efavirenz în asociere cu didanozină și emtricitabină la pacienții pediatrici care nu au fost expuși și tratați cu medicamente antiretrovirale. Treizeci și șapte de pacienți cu vârsta de 3 luni până la 6 ani (media de vârstă de 0,7 ani) au fost tratați cu efavirenz. La intrarea în studiu, ARN HIV-1 plasmatic mediu a fost de 5,88 log₁₀ copii/ml, media numărului de celule CD4+ a fost de 1144 celule/mm³, iar media procentuală a CD4+ a fost de 25%. Durata medie de administrare a tratamentului de studiu a fost de 132 de săptămâni; 27% dintre pacienți au întrerupt tratamentul înainte de Săptămâna 48. Utilizând o analiză ITT, proporțiile generale de pacienți cu ARN HIV < 400 copii/ml și < 50 copii/ml în Săptămâna 48 au fost de 57% (21/37) și 46% (17/37). Creșterea medie de la intrarea în studiu a numărului CD4+ la 48 de săptămâni a fost de 215 celule/mm³, iar creșterea medie a procentului de CD4+ a fost de 6%.

Studiul PACTG 1021 a fost un studiu deschis de evaluare a farmacocineticii, siguranței, tolerabilității și a activității antivirale a efavirenz în asociere cu didanozină și emtricitabină la pacienții pediatrici care nu au fost expuși tratamentului antiretroviral. Patruzeci și trei de pacienți cu vârsta de 3 luni până la 21 de ani (media de vârstă de 9,6 ani) au fost dozați cu efavirenz. La intrarea în studiu, media ARN HIV-1 plasmatic a fost de 4,8 log₁₀ copii/ml, media numărului de celule CD4+ a fost de 367 celule/mm³, iar media procentuală a CD4+ a fost 18%. Durata medie de administrare a tratamentului de studiu a fost de 181 de săptămâni; 16% dintre pacienți au întrerupt tratamentul înainte de săptămâna 48. Utilizând o analiză ITT, proporțiile generale de pacienți cu ARN HIV < 400 copii/ml și < 50 copii/ml în Săptămâna 48 au fost de 77% (33/43) și 70% (30/43). Creșterea medie de la intrarea în studiu a numărului CD4+ la 48 de săptămâni a fost de 238 celule/mm³, iar creșterea medie a procentului de CD4+ a fost de 13%.

Studiul PACTG 382 a fost un studiu deschis de evaluare a farmacocineticii, siguranței, tolerabilității și a activității antivirale a efavirenz în combinație cu nelfinavir și un INRT (inhibitor de reverstranscriptază) la pacienții pediatrici care nu au fost expuși tratamentului antiretroviral și expuși la tratamentul cu INRT. O sută doi pacienți cu vârsta de 3 luni până la 16 ani (media de vârstă de 5,7 ani) au fost tratați cu efavirenz. Optzeci și șapte la sută dintre pacienți au fuseseră tratați anterior cu medicamente antiretrovirale. La

intrarea în studiu, media ARN HIV-1 plasmatic a fost de $4,57 \log_{10}$ copii/ml, media numărului de celule CD4+ a fost de 755 celule/mm³, iar media procentuală a CD4+ a fost 30%. Durata medie de administrare a tratamentului de studiu a fost de 118 de săptămâni; 25% dintre pacienți au întrerupt tratamentul înainte de săptămâna 48. Utilizând o analiză ITT, proporțiile generale de pacienți cu ARN HIV < 400 copii/ml și < 50 copii/ml în Săptămâna 48 au fost de 57% (58/102) și 43% (44/102). Creșterea medie de la intrarea în studiu a numărului CD4+ la 48 de săptămâni a fost de 128 celule/mm³, iar creșterea medie a procentului de CD4+ a fost de 5%.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime de efavirenz de 1,60 – 9,10 microM au fost atinse la 5 ore după doze unice de 100 mg până la 1600 mg administrate la voluntari neinfecțați. Creșteri ale C_{max} și ASC dependente de doză au fost observate la doze până la 1600 mg; valorile au fost mai mici decât cele calculate în cazul unor eventuale creșteri proporționale, ceea ce sugerează o absorbție diminuată pentru dozele mai mari. Timpul în care se realizează concentrațiile plasmatice de vârf (3 – 5 ore) nu s-a modificat după doze multiple, iar concentrațiile plasmatice de echilibru au fost atinse în 6 – 7 zile.

La pacienți infectați HIV, la starea de echilibru, valorile medii ale C_{max} , C_{min} și ASC au fost liniare cu dozele zilnice de 200 mg, 400 mg și 600 mg. La 35 pacienți care au primit efavirenz 600 mg o dată pe zi, C_{max} la starea de echilibru a fost de $12,90 \pm 3,70$ microM (29 %) [media \pm S.D.(% C.V.)], C_{min} la starea de echilibru a fost de $5,6 \pm 3,20$ microM (57 %), iar ASC a fost de 184 ± 73 microM h (40 %).

Efectul alimentelor

Biodisponibilitatea dozei unice de 600 mg de efavirenz comprimate filmate la voluntari neinfecțați a crescut cu 28 % (90 % IC: 22 – 33 %) și respectiv cu 79 % (90 % IC: 58 – 102 %) când a fost administrată cu o masă cu conținut crescut de grăsimi, comparativ cu cea a unei doze de 600 mg administrată pe stomacul gol (vezi pct. 4.4).

Distribuție

Efavirenz este puternic legat de proteinele plasmatice umane (aproximativ 99,50-99,75 %), mai ales de albumină. La pacienți infectați cu HIV-1 (n = 9) la care s-a administrat efavirenz 200 până la 600 mg o dată pe zi, o lună, concentrațiile în lichidul cerebrospinal au variat între 0,26 până la 1,19 % (media 0,69 %) din concentrațiile plasmatice corespunzătoare. Această proporție este de aproximativ 3 ori mai mare decât fracțiunea de efavirenz din plasmă nelegat de proteine (liber).

Biotransformare

Studiile la om și *in vitro* folosind microsomi hepatici umani au demonstrat că efavirenz este metabolizat prin sistemul citocrom P450 rezultând metaboliți hidroxilați care ulterior sunt glucuronoconjugați. Acești metaboliți sunt practic inactivi față de HIV-1. Studiile *in vitro* sugerează că CYP3A4 și CYP2B6 sunt principalele izoenzime responsabile de metabolizarea efavirenz și că acesta inhibă izoenzimele 2C9, 2C19 și 3A4 ale P450. În studiile *in vitro* efavirenz nu a inhibat CYP2E1 și a inhibat CYP2D6 și CYP1A2 numai la concentrații mult peste cele realizate clinic.

Expunerea plasmatică la efavirenz poate fi crescută la pacienții cu varianta genetică homozigotă G516T a izoenzimei CYP2B6. Implicațiile clinice ale unei astfel de asocieri sunt necunoscute; cu toate acestea, nu poate fi exclus potențialul unor incidențe și severități crescute ale reacțiilor adverse asociate cu efavirenz.

S-a demonstrat că efavirenz induce enzimele CYP3A4 și CYP2B6 cu stimularea consecutivă a propriei sale metabolizări care poate fi relevantă clinic la unii pacienți. La voluntari neinfecțați, doze multiple de 200–400 mg pe zi administrate pe o perioadă de 10 zile au determinat o acumulare mai mică decât cea așteptată (cu 22–42 %) și un timp de înjumătățire terminal mai scurt comparativ cu administrarea unei doze unice (vezi mai jos). S-a demonstrat că efavirenz induce de asemenea UGT1A1. Expunerile la raltegravir (un substrat UGT1A1) sunt scăzute în prezența efavirenzului (vezi pct. 4.5, tabelul 1). Deși datele *in vitro* sugerează că efavirenzul inhibă CYP2C9 și CYP2C19, au existat raportări contradictorii ale creșterilor și scăderilor expunerilor la substraturile acestor enzime când sunt administrate în asociere cu efavirenz *in vivo*. Efectul net al administrării în asociere nu este clar.

Eliminare

Efavirenz are un timp de înjumătățire prin eliminare relativ lung, de cel puțin 52 ore după doze unice și de 40 la 55 ore după doze multiple. Aproximativ 14 – 34 % din doza marcată radioactiv de efavirenz a fost regăsită în urină și mai puțin de 1 % din doză a fost excretat prin urină, sub formă de efavirenz nemodificat.

Insuficiență hepatică

Într-un studiu cu doză unică, timpul de înjumătățire a fost dublat la un singur pacient studiat cu insuficiență hepatică severă (Clasa C Child Pugh), ceea ce indică un potențial de acumulare mult mai mare. Un studiu cu doze repetate nu a indicat niciun efect semnificativ asupra farmacocineticii efavirenzului la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A Child Pugh) comparativ cu brațul de control. Datele au fost insuficiente pentru a determina dacă insuficiența hepatică moderată sau severă (Clasa B sau C Child Pugh) afectează farmacocinetica efavirenzului.

Sex, rasă, vârstnici

Cu toate că date limitate sugerează că femeile precum și pacienții asiatici și cei din insulele Pacificului ar putea prezenta expunere mai mare la efavirenz, aceștia nu par să tolereze efavirenzul mai puțin. La vârstnici nu au fost efectuate studii de farmacocinetică a efavirenz.

Copii și adolescenți

La 49 pacienți copii și adolescenți cărora li s-a administrat echivalentul dozei de 600 mg efavirenz (doza ajustată la suprafața corporală calculată în funcție de greutate), C_{max} la starea de echilibru a fost de 14,1 microM, C_{min} la starea de echilibru a fost de 5,6 microM iar ASC a fost de 216 microM·h. Farmacocinetica efavirenzului la copii și adolescenți a fost similară cu cea de la adulți.

5.3. Date preclinice de siguranță

În testări de genotoxicitate convenționale efavirenz nu s-a dovedit mutagen și clastogen.

Efavirenz a produs resorbții fetale la șobolani. Au fost observate malformații la 3 din 20 feți/nou-născuți la maimuțe cynomolgus tratate cu efavirenz administrat în doze care să ducă la concentrații plasmatice de efavirenz similare cu cele observate la om. Anencefalia și anoftalmia unilaterală cu mărirea secundară a limbii au fost observate la un făt, microftalmia a fost observată la un altul și palatoschizisul la un al treilea. La feți de șobolani și iepuri tratați cu efavirenz nu au fost observate malformații.

La maimuțe cynomolgus la care s-a administrat efavirenz timp de ≥ 1 an în doze care au realizat valori medii ale ASC de aproximativ 2 ori mai mari decât cele observate pentru dozele recomandate la om, a fost observată hiperplazie biliară. Aceasta s-a oprit din evoluție la întreruperea tratamentului. La șobolani s-a observat fibroză biliară. La anumite maimuțe care au primit efavirenz timp de ≥ 1 an, în doze care au

generat valori ale ASC de 4 până la 13 ori mai mari decât cele la om la doze recomandate au fost observate convulsii discontinue (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Studiile asupra carcinogenității au demonstrat o incidență crescută a tumorilor hepatice și pulmonare la femelele de șoarece, dar nu și la masculi. Mecanismul formării tumorale și relevanța posibilă pentru om nu sunt cunoscute.

Studiile asupra carcinogenității la masculii de șoarece, masculii și femelele de șobolan au fost negative. Cu toate că nu este cunoscut potențialul carcinogen la om, aceste date sugerează că beneficiul clinic al efavirenz depășește riscul potențial carcinogen la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Hidroxiopropilceluloză
Laurilsulfat de sodiu
Amidon glicolat de sodiu (Tip A)
Poloxamer 407
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză 6cP (HPMC 2910)
Lactoză monohidrat
Dioxid de titan
Macrogol/PEG 3350
Triacetin 3
Oxid galben de fer

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

2 ani

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere albe, opace, din PVC/PVdC-aluminiu sau blistere din Aluminiu/Aluminiu conținând 30 sau 90 comprimate filmate.

Blistere albe, opace, din PVC/PVdC-aluminiu sau blistere din Aluminiu/Aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități de dozare a câte 30 x 1 comprimate filmate.

Blistere albe, opace, din PVC/PVdC-aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități de dozare a câte 90 x 1 comprimate filmate.

Ambalaj multipack (pachet) cu blistere albe, opace, din PVC/PVdC-aluminiu sau blistere din Aluminiu/Aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități de dozare conținând 90 comprimate filmate (3 cutii a câte 30 x 1 comprimate filmate).

Ambalaj multipack (cutie) cu blistere albe, opace, din PVC/PVdC-aluminiu sau blistere din Aluminiu/Aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități de dozare conținând 90 comprimate filmate (3 cutii a câte 30 x 1 comprimate filmate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără precauții speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/742/001-011

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 ianuarie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 9 septembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(ȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(ȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(ților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.)

Prilaz baruna Filipovića 25

10000 Zagreb,

Croația

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală (vezi Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct.4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

- **Planul de Management al Riscului (PMR)**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie cu blistere a câte <30><30 x 1><90><90 x 1> Efavirenz Teva 600 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Efavirenz Teva 600 mg comprimate filmate
Efavirenz

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține efavirenz 600 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate
30 x 1 comprimate filmate
90 x 1 comprimate filmate
90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/742/001 (30 x 1 – blister PVC/PVDC/Al)

EU/1/11/742/002 (30 – blister PVC/PVDC/Al)

EU/1/11/742/003 (90 – blister PVC/PVDC/Al)

EU/1/11/742/006 (30 x 1 – blister Al/Al)

EU/1/11/742/007 (30 – blister Al/Al)

EU/1/11/742/008 (90 – blister Al/Al)

EU/1/11/742/011 (90 x 1 – blister PVC/PVDC/Al)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Efavirenz Teva 600 mg comprimate filmate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj multipack (pachet) conținând 90 comprimate filmate (3 cutii a câte 30 x 1 comprimate filmate) - Cu chenar albastru

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Efavirenz Teva 600 mg comprimate filmate
Efavirenz

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține efavirenz 600 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multipack: 90 (3 cutii a câte 30 x 1) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/742/004 (ambalaj multipack (pachet) – blister PVC/PVDC/Al)

EU/1/11/742/009 (ambalaj multipack (pachet) – blister Al/Al)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Efavirenz Teva 600 mg comprimate filmate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj multipack (cutie) conținând 90 comprimate filmate (3 cutii a câte 30 x 1 comprimate filmate) - Cu chenar albastru

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Efavirenz Teva 600 mg comprimate filmate
Efavirenz

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține efavirenz 600 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multipack: 90 (3 cutii a câte 30 x 1) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/742/005 (ambalaj multipack (cutie) – blister PVC/PVDC/Al)

EU/1/11/742/010 (ambalaj multipack (cutie) – blister Al/Al)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Efavirenz Teva 600 mg comprimate filmate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Părțile componente ale ambalajului multipack conținând 90 comprimate filmate (3 cutii a câte 30 x 1 comprimate filmate) - Fără chenar albastru

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Efavirenz Teva 600 mg comprimate filmate
Efavirenz

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține efavirenz 600 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 x 1 comprimate filmate. Părțile componente ale ambalajului multipack nu pot fi comercializate separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/742/001 (30 x 1 – blister PVC/PVDC/Al)

EU/1/11/742/006 (30 x 1 – blister Al/Al)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Efavirenz Teva 600 mg comprimate filmate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister Efavirenz Teva 600 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Efavirenz Teva 600 mg comprimate filmate
Efavirenz

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Efavirenz Teva 600 mg comprimate filmate

Efavirenz

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Efavirenz Teva și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Efavirenz Teva
3. Cum să luați Efavirenz Teva
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Efavirenz Teva
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Efavirenz Teva și pentru ce se utilizează

Efavirenz Teva, care conține substanța activă efavirenz, aparține unei clase de medicamente antiretrovirale denumite inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT). El este **un medicament antiretroviral care acționează împotriva infecției virusului imunodeficienței umane (HIV-1)** prin reducerea cantității de virus din sânge. Este utilizat de adulți, adolescenți și copiii cu vârsta de 3 ani sau mai mari.

Medicul dumneavoastră v-a prescris Efavirenz Teva pentru că aveți infecție cu HIV. Efavirenz Teva administrat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale reduce cantitatea de virus din sânge. Acest lucru vă va întări sistemul imunitar și va reduce riscul de a dezvolta boli asociate infecției cu HIV.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Efavirenz Teva

Nu luați Efavirenz Teva:

- **dacă sunteți alergic** la efavirenz sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6). Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări.
- **dacă aveți o afecțiune severă a ficatului.**
- **dacă sunteți în tratament cu oricare dintre următoarele medicamente:**
 - **astemizol sau terfenadină** (utilizate în tratamentul simptomelor alergiei)
 - **bepiridil** (utilizat în tratamentul bolii de inimă)
 - **cisapridă** (utilizată în tratamentul arsurilor în capul pieptului)
 - **alcaloizi de ergot** (de exemplu ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină și metilergonovină) (utilizate în tratamentul migrenei și al durerii de cap pulsante (de tip cluster)

- **midazolam sau triazolam** (utilizate pentru a vă ajuta să dormiți)
- **pimozidă** (utilizată în tratamentul anumitor tulburări mentale)
- **sunătoare** (*Hypericum perforatum*) (remediu din plante medicinale utilizat pentru tratamentul depresiei și anxietății)

Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Luând aceste medicamente împreună cu Efavirenz Teva puteți crea un potențial pentru reacții adverse grave și/sau care pun în pericol viața sau puteți împiedica acțiunea eficientă a Efavirenz Teva .

Atenționări și precauții

Înainte să luați Efavirenz Teva, adresați-vă medicului dumneavoastră

- **Efavirenz Teva trebuie administrat împreună cu alte medicamente care acționează împotriva HIV.** Dacă s-a început folosirea Efavirenz Teva deoarece tratamentul dumneavoastră uzual nu a împiedicat înmulțirea virusului, trebuie început în același timp tratamentul cu alt medicament pe care nu l-ați luat înainte.
- **Puteți transmite în continuare virusul HIV** în timpul tratamentului cu acest medicament, totuși riscul este diminuat prin tratament antiretroviral eficient. Discutați cu medicul dumneavoastră despre precauțiile necesare pentru a evita infectarea altor persoane. Acest medicament nu vindecă infecția cu HIV și puteți continua să faceți infecții sau alte boli asociate infecției cu HIV.
- În timpul tratamentului cu Efavirenz Teva trebuie să rămâneți în grija medicului dumneavoastră.
- **Spuneți medicului dumneavoastră:**
 - **dacă aveți în antecedente boli mentale**, inclusiv depresie, sau abuz de substanțe sau alcool. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă vă simțiți deprimat, dacă aveți gânduri de sinucidere sau dacă aveți gânduri ciudate (vezi punctul 4, *Reacții adverse posibile*)
 - **dacă aveți în antecedente convulsii (atacuri sau crize)** sau dacă vi se administrează un tratament anticonvulsivant cum ar fi carbamazepină, fenobarbital și fenitoină. Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă verifice concentrațiile de medicament anticonvulsivant din sânge pentru a se asigura că nu sunt afectate pe parcursul administrării de Efavirenz Teva. Medicul dumneavoastră vă poate da un alt anticonvulsivant.
 - **dacă aveți în antecedente boală hepatică, inclusiv hepatită cronică activă.** Pacienții cu hepatită cronică B sau C tratați cu agenți antiretrovirali combinați, prezintă un risc crescut pentru probleme hepatice grave și care pot pune viața în pericol. Medicul dumneavoastră poate efectua teste sanguine pentru a vă verifica buna funcționare a ficatului sau vă poate prescrie alt medicament. **Dacă aveți o afecțiune hepatică gravă, nu luați Efavirenz Teva** (vezi punctul 2, *Nu luați Efavirenz Teva*).
- **Imediat ce începeți să luați Efavirenz Teva, aveți grijă la:**
 - **semne de amețală, dificultăți legate de somn, somnolență, dificultăți de concentrare sau vise anormale.** Aceste reacții adverse pot apărea în prima sau a doua zi de tratament și, de obicei, dispar după primele 2 până la 4 săptămâni.
 - **orice semn de erupție trecătoare pe piele.** Dacă observați orice semn a unei erupții trecătoare grave însoțită de formare de vezicule sau febră, opriți administrarea Efavirenz Teva și spuneți imediat medicului dumneavoastră. Dacă ați prezentat o erupție trecătoare pe piele în timpul administrării unui alt INNRT, prezentați un risc crescut de apariție a unei erupții trecătoare pe piele la administrarea Efavirenz Teva.
 - **orice semn de inflamație sau infecție.** La unii pacienți cu infecție HIV avansată (SIDA) și infecție oportunistă în antecedente, la scurt timp după inițierea tratamentului anti-HIV pot apărea semne și simptome de inflamație din infecții anterioare. Se presupune că aceste simptome se datorează unei îmbunătățiri a răspunsului imun individual, ce permite organismului să lupte împotriva infecțiilor ce puteau fi prezente fără simptome evidente. Dacă observați orice simptome de infecție, vă rugăm să spuneți imediat medicului

dumneavoastră. În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hipereactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.

- **afecțiuni osoase.** Unii dintre pacienții care au primit terapie antiretrovirală combinată pot prezenta o afecțiune osoasă numită osteonecroză (moartea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata terapiei antiretrovirale combinate, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi unii dintre multipli factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, dureri articulare (în special a șoldului, a genunchiului și a umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom din cele menționate, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă administrarea Efavirenz Teva comprimate filmate la copii cu vârsta sub 3 ani sau cu greutate corporală mai mică de 40 kg.

Efavirenz Teva împreună cu alte medicamente

Efavirenz Teva nu trebuie asociat cu anumite medicamente. Acestea sunt enumerate la Nu luați Efavirenz Teva, la începutul punctului 2. Sunt incluse medicamente obișnuite și un remediu vegetal (sunătoare) care pot determina interacțiuni grave.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Efavirenz Teva poate interacționa cu alte medicamente, inclusiv cu preparate din plante cum sunt extractele de *Ginkgo biloba*. În consecință, concentrațiile de Efavirenz Teva sau alte medicamente din sângele dumneavoastră pot fi afectate. Acest lucru poate împiedica acțiunea eficientă a medicamentelor sau pot agrava oricare dintre reacțiile adverse. În unele cazuri, medicul dumneavoastră va trebui să vă ajusteze doza sau să vă verifice concentrațiile plasmatice. **Este important să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:**

- **Alte medicamente utilizate în tratamentul infecției cu HIV:**
 - inhibitori de protează: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavir- atazanavir potențat, saquinavir sau fosamprenavir/saquinavir. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare administrarea unui tratament alternativ sau modificarea dozei de inhibitori de protează.
 - maraviroc
 - comprimatul conținând combinația efavirenz, emtricitabină și tenofovir nu trebuie asociat cu Efavirenz Teva decât dacă vă recomandă medicul dumneavoastră, deoarece acesta conține efavirenz, substanța activă din Efavirenz Teva.
- **Medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor cu virus hepatic C:** boceprevir, telaprevir, simeprevir.
- **Medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor bacteriene,** inclusiv tuberculoză și infecții cu complexul *mycobacterium avium* corelate cu SIDA: claritromicină, rifabutină, rifampicină. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare modificarea dozei sau administrarea unui antibiotic alternativ. În plus, medicul dumneavoastră poate prescrie o doză mai mare de Efavirenz Teva .
- **Medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor fungice (antifungice):**

- voriconazol: Efavirenz Teva vă poate scădea concentrația de voriconazol din sânge și voriconazolul vă poate crește concentrația de efavirenz din sânge. Dacă luați aceste două medicamente împreună, doza de voriconazol trebuie crescută și doza de efavirenz trebuie scăzută. Mai întâi trebuie să îl întrebați pe medicul dumneavoastră.
- itraconazol: Efavirenz Teva vă poate scădea concentrația de itraconazol din sânge.
- posaconazol: Efavirenz Teva vă poate scădea concentrația de posaconazol din sânge.
- **Medicamente utilizate în tratamentul malariei:**
 - artemeter/lumefantrină: Efavirenz Teva vă poate scădea concentrația de artemeter/lumefantrină din sânge.
 - atovaquonă/proguanil: Efavirenz Teva vă poate scădea concentrația de atovaquonă/proguanil din sânge.
- **Medicamente utilizate în tratamentul convulsiilor/crizelor (anticonvulsivante):** carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, Efavirenz Teva vă poate scădea sau crește concentrația de anticonvulsivant din sânge. Carbamazepina poate împiedica acțiunea eficientă a Efavirenz Teva. Medicul dumneavoastră poate fi nevoit să ia în considerare administrarea unui alt anticonvulsivant.
- **Medicamente utilizate pentru a scădea concentrația lipidelor în sânge (numite și statine):** atorvastatină, pravastatină, simvastatină. Efavirenz Teva vă poate scădea concentrația de statine din sânge. Medicul dumneavoastră vă va verifica concentrațiile plasmatice ale colesterolului și, dacă este necesar, va lua în considerare modificarea dozei de statină.
- **Metadonă** (medicament utilizat în tratamentul dependenței de narcotice): medicul dumneavoastră poate fi nevoit să modifice doza de metadonă.
- **Sertralină** (medicament utilizat în tratamentul depresiei): medicul dumneavoastră poate fi nevoit să modifice doza de sertralină.
- **Bupropionă** (medicament utilizat în tratamentul depresiei sau pentru a vă ajuta să vă lăsați de fumat): medicul dumneavoastră poate fi nevoit să modifice doza de bupropionă.
- **Diltiazem sau alte medicamente similare (blocante ale canalelor de calciu care sunt medicamente utilizate de obicei pentru hipertensiune arterială sau boli de inimă):** când începeți administrarea Efavirenz Teva, medicul dumneavoastră poate fi nevoit să modifice doza de blocante ale canalelor de calciu.
- **Imunosupresoare cum ar fi ciclosporină, sirolimus sau tacrolimus** (medicamente utilizate pentru a preveni rejețul organului transplantat): când începeți sau opriți administrarea Efavirenz Teva, medicul dumneavoastră va urmări cu atenție valorile concentrațiilor plasmatice ale imunosupresorului și poate fi nevoit să îi ajusteze doza.
- **Contraceptive hormonale, cum sunt anticoncepționalele orale, un contraceptiv injectabil (de exemplu Depo-Provera) sau un implant contraceptiv (de exemplu Implanon):** trebuie să folosiți și o metodă contraceptivă mecanică sigură (vezi Sarcina, alăptarea și fertilitatea). Efavirenz Teva poate scădea eficacitatea contraceptivelor hormonale. Au apărut sarcini la femei care luau Efavirenz Teva în timp ce utilizau un implant contraceptiv, deși nu a fost stabilit faptul că tratamentul cu Efavirenz Teva a determinat ineficiența contraceptivelor.
- **Warfarină sau acenocumarol** (medicamente utilizate pentru a reduce coagularea sângelui): medicul dumneavoastră poate fi nevoit să modifice doza de warfarină sau acenocumarol.
- **Extrakte de *Ginkgo biloba*** (un preparat din plante)

Efavirenz Teva împreună cu alimente și băuturi

Utilizarea Efavirenz Teva pe stomacul gol poate diminua reacțiile adverse. Trebuie evitat suc de grepfrut când se utilizează Efavirenz Teva.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului cu Efavirenz Teva și **timp de 12 săptămâni după tratament**. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda efectuarea unui test de sarcină pentru a se asigura că nu sunteți gravidă înainte de inițierea tratamentului cu Efavirenz Teva.

Dacă puteți rămâne gravidă în timpul administrării Efavirenz Teva, trebuie să folosiți o metodă sigură de contracepție mecanică (de exemplu un prezervativ) împreună cu alte metode contraceptive incluzând contracepția orală (comprimat contraceptiv) sau alte contraceptive hormonale (de exemplu implanturi, injecții). Efavirenz poate să rămână în sângele dumneavoastră pentru o perioadă de timp după ce tratamentul este oprit. De aceea, trebuie să continuați să folosiți măsuri contraceptive, ca cele de mai sus, pentru 12 săptămâni după încetarea utilizării Efavirenz Teva.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Dacă sunteți gravidă trebuie să luați Efavirenz Teva doar dacă dumneavoastră și medicul dumneavoastră decideți că este absolut necesar. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

La fetele animalelor și la nou-născuții femeilor tratate cu efavirenz sau un medicament ce conține o combinație de efavirenz, emtricitabină și tenofovir în timpul sarcinii, s-au observat defecte congenitale severe. Dacă ați luat Efavirenz Teva sau comprimatul conținând combinația efavirenz, emtricitabină și tenofovir în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate solicita efectuarea regulată de analize de sânge și alte teste diagnostice pentru monitorizarea dezvoltării copilului dumneavoastră.

Dacă luați Efavirenz Teva **nu trebuie să alăptați.**

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Efavirenz Teva conține efavirenz și poate determina amețeli, concentrare dificilă și somnolență.

Dacă sunteți afectat, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Efavirenz Teva conține 9,98 mg de lactoză (sub formă de monohidrat) în fiecare doză zilnică de 600 mg.

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la anumite zaharuri, anunțați medicul înainte de a utiliza acest medicament.

3. Cum să luați Efavirenz Teva

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Medicul dumneavoastră vă va instrui referitor la dozarea corectă.

- Doza pentru adulții este de 600 mg o dată pe zi, zilnic.
- Doza de Efavirenz Teva poate necesita să fie crescută sau scăzută dacă utilizați, de asemenea, anumite medicamente (vezi Efavirenz Teva împreună cu alte medicamente).
- Efavirenz Teva se administrează pe cale orală. Este recomandat să utilizați Efavirenz Teva pe stomacul gol, de preferat seara la culcare. Acest lucru poate face anumite reacții adverse (de exemplu amețeli, somnolență) mai puțin supărătoare. Stomacul este considerat gol cu 1 oră înainte de masă sau la 2 ore după.
- Este recomandată înghițirea comprimatului întreg cu apă.
- Efavirenz Teva trebuie administrat zilnic.
- Efavirenz Teva nu trebuie folosit niciodată singur pentru tratarea HIV. Efavirenz Teva trebuie luat întotdeauna în asociere cu alte medicamente anti-HIV.

Utilizarea la copii și adolescenți

- Efavirenz comprimate filmate nu sunt adecvate pentru administrarea la copii sub 40 kg.

- Doza pentru copii care cântăresc 40 kg sau mai mult este de 600 mg o dată pe zi, zilnic.

Dacă luați mai mult Efavirenz Teva decât trebuie

Dacă ați luat prea mult Efavirenz Teva, luați legătura cu medicul dumneavoastră sau cu cel mai apropiat serviciu de urgență pentru recomandări. Păstrați la dumneavoastră ambalajul medicamentului pentru a putea descrie cu ușurință ce ați luat.

Dacă uitați să luați Efavirenz Teva

Încercați să nu omiteți nicio doză. **Dacă ați uitat să luați o doză**, luați-o pe următoarea cât mai curând posibil, fără să o dublați. Dacă aveți nevoie de ajutor pentru a planifica orarul optim de administrare a medicamentului dumneavoastră, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Dacă încetați să luați Efavirenz Teva

Când Efavirenz Teva este pe terminate, prezentați-vă la medicul dumneavoastră sau la farmacist pentru o nouă prescripție. Acest lucru este foarte important pentru că, în cazul întreruperii tratamentului chiar și pentru scurt timp, cantitatea de virus poate să înceapă să crească. Virusul ar putea să devină mai dificil de tratat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

La tratarea infecției cu HIV, nu este întotdeauna posibil să spunem dacă unele dintre reacțiile adverse sunt determinate de Efavirenz Teva sau de alte medicamente pe care le utilizați în același timp sau de însăși infecția cu HIV.

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutateii corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Cele mai notabile reacții adverse raportate ale tratamentului cu efavirenz în asociere cu alte medicamente anti-HIV sunt erupții cutanate și simptome la nivelul sistemului nervos.

Trebuie să consultați medicul dumneavoastră dacă prezentați erupții cutanate, deoarece unele pot fi severe; totuși majoritatea erupțiilor cutanate dispar fără nicio modificare a tratamentului dumneavoastră cu Efavirenz Teva. Erupțiile cutanate au fost mai frecvente la copii decât la adulții tratați cu efavirenz.

Simptomele la nivelul sistemului nervos tind să apară la începerea tratamentului, dar, în general, scad ca intensitate în primele câteva săptămâni. Într-un studiu simptomele la nivelul sistemului nervos au apărut frecvent în primele 1-3 ore după administrare. Dacă acestea devin supărătoare, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați Efavirenz Teva seara la culcare, pe stomacul gol. Unii pacienți au simptome mai severe care pot interesa dispoziția afectivă și capacitatea de a gândi. Unii pacienți chiar s-au sinucis. Aceste probleme tind să apară mai frecvent la cei cu antecedente de boli psihice. Întotdeauna anunțați

imediat medicul dumneavoastră dacă aveți asemenea simptome sau orice altă reacție adversă apărută în timpul tratamentului cu Efavirenz Teva.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (afectează mai mult de 1 utilizator din 10)

- erupție trecătoare pe piele

Frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100)

- vise anormale, dificultăți de concentrare, amețeli, durere de cap, tulburări de somn, somnolență, probleme de coordonare sau echilibru
- dureri de stomac, diaree, stare de rău (greață), vărsături
- mâncărimi
- oboseală
- stare de anxietate, stare de depresie

Testele pot arăta:

- creșterea enzimelor ficatului în sânge
- creșterea trigliceridelor (acizi grași) în sânge

Mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000)

- stare de nervozitate, uitare, confuzie, crize (convulsii), gânduri anormale
- vedere încețoșată
- senzație de învârtire sau răsturnare (vertij)
- dureri în abdomen (burtă) determinate de inflamarea pancreasului
- reacții alergice (hipersensibilitate) care pot determina reacții cutanate grave (eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson)
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, mâncărimi, sau dureri în abdomen (burtă) determinate de inflamarea ficatului
- creșterea sânilor la bărbați
- comportament agresiv, modificarea dispoziției, vederea sau auzirea unor lucruri care nu sunt de fapt acolo (halucinații), manie (boală mintală caracterizată prin episoade de hiperactivitate, euforie sau iritabilitate), paranoia, gânduri de suicid
- șuierat, țuit sau alte zgomote persistente în urechi
- tremor (tremurăt)
- congestie trecătoare la nivelul pielii

Testele pot arăta:

- creșterea colesterolului în sânge

Rare (afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000)

- erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime cauzată de o reacție la lumina soarelui
- insuficiența hepatică a apărut la administrarea efavirenz, în unele cazuri ducând la deces sau transplant hepatic. Majoritatea cazurilor au apărut la pacienți care aveau deja o boală hepatică, dar au existat câteva raportări la pacienți fără vreo boală hepatică preexistentă.
- sentimente inexplicabile de primejdie neasociate cu halucinații, dar care pot face dificilă gândirea în mod clar sau rațional
- sinucidere

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Efavirenz Teva

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu folosiți acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Efavirenz Teva

- Fiecare comprimat filmat Efavirenz Teva conține efavirenz 600 mg ca substanță activă.
- Ceilalți excipienți din nucleu sunt celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză, laurilsulfat de sodiu, amidon glicolat de porumb (Tip A), poloxamer 407, stearat de magneziu. Filmul conține hipromeloză, lactoză monohidrat, dioxid de titan, macrogol/PEG 3350, triacetin și oxid galben de fer.

Cum arată Efavirenz Teva și conținutul ambalajului

- Comprimat filmat în formă de capsulă, de culoare galbenă, marcat cu "Teva" pe o față și cu "7541" pe cealaltă față.
- Efavirenz Teva este disponibil în cutii a câte 30, 90 comprimate filmate sau a câte 30 x 1 / 90 x 1 comprimate filmate (blistere perforate pentru eliberarea unei unități de dozare) sau în ambalaje multipack, pachet sau cutie, conținând 90 comprimate filmate (3 cutii a câte 30 x 1 comprimate filmate). Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Producătorul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

Belgique/België/Belgien Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tel/Tél: +32 3 820 73 73	Lietuva 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 3 820 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 Telephone: +372 661 0801	Norge Teva Norway AS Telephone: (47) 66 77 55 90
Ελλάδα Teva Ελλάς A.E. 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 Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα Τηλ: +30 210 72 79 099	Sverige Teva Sweden AB Telephone: (46) 42 12 11 00
Latvija UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā	United Kingdom Teva UK Limited

Telephone: +371 677 849 80	Telephone: +44(0) 1977 628 500
----------------------------	--------------------------------

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>