

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Efavirenz Teva 600 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg efavirenza.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 9,98 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Žuta filmom obložena tableta oblika kapsule, s utisnutom oznakom „Teva“ na jednoj i „7541“ na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Efavirenz je indiciran u kombiniranom antivirusnom liječenju odraslih, adolescenata i djece u dobi od 3 godine i više, zaraženih virusom humane imunodeficijencije 1 (HIV-1).

Efavirenz još nije dovoljno ispitan u bolesnika s uznapredovalom bolesti HIV-a, kao primjerice u bolesnika s brojem CD<sub>4</sub> < 50 stanica/mm<sup>3</sup> ili nakon neuspjeha kombiniranog liječenja inhibitorima proteaze (IP). Iako nije dokazana ukrižena rezistencija efavirenza s inhibitorima proteaze, zasad nema dovoljno podataka o djelotvornosti naknadne primjene kombinirane terapije inhibitorima proteaze nakon neuspjeha terapije koja je sadržavala efavirenz.

Za sažetak kliničkih i farmakodinamičkih podataka vidjeti dio 5.1.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

#### Doziranje

Efavirenz se mora primjenjivati u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 4.5).

Radi lakšeg podnošenja nuspojava u živčanom sustavu preporučuje se uzimanje lijeka prije spavanja (vidjeti dio 4.8).

#### *Odrasli i adolescenti tjelesne težine veće od 40 kg*

Preporučena doza efavirenza u kombinaciji s nukleozoidnim analogima inhibitora reverzne transkriptaze (engl. *nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors*, NRTIs) s inhibitorom proteaze ili bez njega (vidjeti dio 4.5), je 600 mg peroralno, jedanput na dan.

Efavirenz filmom obložene tablete nisu primjerene za djecu tjelesne težine manje od 40 kg. Za ove su bolesnike dostupne druge formulacije.

### *Prilagođavanje doze*

Kod istodobne primjene s vorikonazolom, doza održavanja vorikonazola mora se povećati na 400 mg svakih 12 sati, a doza efavirenza smanjiti za 50%, odnosno na dozu od 300 mg jedanput na dan. Nakon prestanka liječenja vorikonazolom, ponovo treba uvesti početnu dozu efavirenza (vidjeti dio 4.5).

Kod istodobne primjene s rifampicinom u bolesnika tjelesne težine od 50 kg ili veće može se razmotriti povećanje doze efavirenza na 800 mg na dan (vidjeti dio 4.5).

### Posebne skupine

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

Farmakokinetika efavirenza nije ispitivana u bolesnika s insuficijencijom bubrega, no s obzirom da se manje od 1% efavirenza izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku, utjecaj oštećenja bubrega na eliminacija efavirenza trebao bi biti minimalan (vidjeti dio 4.4).

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

Bolesnici s blagom bolešću jetre mogu se liječiti uobičajenim preporučenim dozama efavirenza. Bolesnike treba pomno nadzirati zbog mogućih nuspojava ovisnih od dozi, a posebno poremećaja živčanog sustava (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### Način primjene

Preporučuje se efavirenz uzimati na prazan želudac. Povišene koncentracije efavirenza nakon njegove primjene s hranom mogu povećati učestalost nuspojava (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s teškim oštećenjem jetre (Child Pugh stadij C) (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom ili ergot alkaloidima (primjerice ergotaminom, dihidroergotaminom, ergonovinom i metilergonovinom) zbog toga što kompeticija efavirenza za CYP3A4 može uzrokovati inhibiciju metabolizma i povećati mogućnost ozbiljnih i/ili po život opasnih nuspojava [npr. srčane aritmije, produžena sedacija ili respiratorna depresija] (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s elbasvirom (EBR) i grazoprevirom (GZR) zbog mogućeg značajnog smanjenja koncentracija elbasvira i grazoprevira u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) jer njihova istodobna primjena može sniziti koncentraciju efavirenza u plazmi i smanjiti njegove kliničke učinke (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici koji imaju:

- iznenadnu smrt ili kongenitalno produljenje QTc intervala na elektrokardiogramu u obiteljskoj anamnezi, ili bilo koje drugo kliničko stanje za koje je poznato da uzrokuje produljenje QTc intervala.
- simptomatske srčane aritmije u anamnezi ili klinički značajnu bradikardiju ili kongestivno zatajenje srca praćeno smanjenjem ejskijske frakcije lijeve klijetke.
- teške poremećaje ravnoteže elektrolita, npr. hipokalijemiju ili hipomagnezemiju.

Bolesnici koji uzimaju lijekove za koje se zna da produljuju QTc interval (proaritmici).

Navedeni lijekovi uključuju:

- antiaritmike skupina IA i III,
- neuroleptike, antidepresive,
- pojedine antibiotike koji uključuju neke lijekove sljedećih skupina: makrolide, fluorokinolone te antimikotike koji sadrže imidazol i triazol,
- pojedine antihistaminike koji nemaju sedativno djelovanje (terfenadin, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,
- pojedine antimalarike,
- metadon.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Efavirenz se ne smije primjenjivati kao monoterapija u liječenju HIV-a niti se dodatkom samo efavirenza smije dopunjavati neučinkoviti režim liječenja. Primjena efavirenza kao monoterapije brzo dovodi do nastanka rezistentnog soja virusa. Pri izboru novih antiretrovirusnih lijekova za kombiniranu primjenu s efavirenzom mora se misliti i na mogućnost razvoja virusne ukrižene rezistencije (vidjeti dio 5.1).

Ne preporučuje se istodobna primjena efavirenza i fiksnih kombiniranih tableta koje sadrže efavirenz, emtricitabin i tenofoviridizoproksil, osim ako nije potrebno zbog prilagodbe doze (na primjer, s rifampicinom).

Istodobna primjena sofosbuvira/velpatasvira s efavirenzom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena velpatasvira/sofosbuvira/voksilaprevira s efavirenzom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira s efavirenzom značajno može smanjiti koncentracije glekaprevira i pibrentasvira u plazmi, uzrokujući smanjenje terapijskog učinka. Ne preporučuje se istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira s efavirenzom (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena ekstrakata *Ginkga bilobe* se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Pri propisivanju lijekova koji se primjenjuju istodobno s efavirenzom, liječnici trebaju proučiti sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove.

Ako se zbog sumnje na nepodnošenje lijeka prekine kombinirano liječenje bilo kojim antiretrovirusnim lijekom, ozbiljno treba razmotriti i istodobni prekid liječenja svim antiretrovirusnim lijekovima. Također, antiretrovirusne lijekove treba ponovo uvesti u kombiniranu terapiju istodobno s povlačenjem simptoma nepodnošenja lijeka. Monoterapija s prekidima i sekvencijsko ponovo uvođenje antiretrovirusnih lijekova ne preporučuje se zbog povećane mogućnosti selekcije rezistentnog virusa.

#### Osip

U kliničkim ispitivanjima efavirenza prijavljen je blagi do umjereni osip koji se obično povukao u nastavku liječenja. Primjena odgovarajućih antihistaminika i/ili kortikosteroida može poboljšati podnošenje lijeka i ubrzati nestajanje osipa. Jaki osip povezan s nastajanjem mjehura, vlažnom deskvamacijom ili ulceracijama bio je prijavljen u manje od 1% bolesnika liječenih efavirenzom. Incidencija multiformnog eritema ili Stevens-Johnsonova sindroma bila je oko 0,1%. Liječenje efavirenzom mora se prekinuti u bolesnika u kojih se razvije jaki osip s mjehurima, deskvamacijom, zahvaćanjem mukoze ili vrućicom. Ako se prekine liječenje efavirenzom, također treba razmotriti prekid liječenja drugim antiretrovirusnim lijekovima radi sprječavanja nastanka rezistentnog virusa (vidjeti dio 4.8).

Iskustvo s primjenom efavirenza u bolesnika koji su prekinuli terapiju drugim antiretrovirusnim lijekovima iz klase NNRTI-a je ograničeno (vidjeti dio 4.8). Efavirenz se ne preporučuje bolesnicima

koji su imali po život opasne kožne reakcije (primjerice Stevens-Johnsonov sindrom) tijekom uzimanja nekog drugog NNRTI-a.

### Psihijatrijski poremećaji

U nekih su bolesnika liječenih efavirenzom zabilježeni psihijatrijski poremećaji. Čini se da je rizik od pojave ozbiljnih psihijatrijskih poremećaja veći u bolesnika s psihijatrijskim poremećajima u anamnezi. To se posebno odnosi na tešku depresiju koja se češće javljala u bolesnika s depresijom u anamnezi. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljivani su slučajevi jake depresije, samoubojstava, deluzija, psihotičnog ponašanja i katatonije. Bolesnike treba uputiti da se, u slučaju pojave simptoma poput teške depresije, psihoze ili suicidalnih razmišljanja, odmah jave liječniku koji će procijeniti da li su ti simptomi povezani s primjenom efavirenta te, ako jesu, odrediti da li je rizik od nastavka liječenja veći od moguće koristi (vidjeti dio 4.8).

### Poremećaji živčanog sustava

Sljedeći su simptomi, ali ne samo oni, često zabilježene nuspojave u kliničkim ispitivanjima u bolesnika koji su uzimali efavirenz u dozi od 600 mg na dan: omaglica, nesanica, pospanost, smanjenje koncentracije i neobični snovi (vidjeti dio 4.8). Simptomi živčanog sustava obično se javljaju prvog ili drugog dana liječenja i obično nestanu nakon prva dva do četiri tjedna. Bolesnike treba obavijestiti da će ovi uobičajeni simptomi, ako se pojave, uglavnom smanjiti u nastavku liječenja te da nisu predznak razvoja bilo kojeg od manje čestih psihijatrijskih simptoma.

### Napadaji

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika koji su uzimali efavirenz zabilježene su konvulzije i to obično u onih s napadajima u anamnezi. U bolesnika koji istodobno primaju antikonvulzive koji se primarno metabolizira u jetri kao što su fenitoin, karbamazepin i fenobarbital može biti potrebno povremeno provjeravati koncentracije u plazmi. U ispitivanju interakcija lijekova, istodobna primjena karbamazepina s efavirenzom snizila je koncentraciju karbamazepina u plazmi (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez u svih bolesnika s napadajima u anamnezi.

### Jetrene nuspojave

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je nekoliko slučajeva zatajenja jetre u bolesnika koji nisu imali postojeću bolest jetre niti druge prepoznatljive čimbenike rizika (vidjeti dio 4.8). U bolesnika koji nemaju postojeće poremećaje funkcije jetre ili druge čimbenike rizika treba se razmotriti praćenje jetrenih enzima.

### Produljenje QTc intervala

Opaženo je produljenje QTc intervala uz primjenu efavirenta (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Razmotrite primjenu alternativne terapije umjesto istodobne primjene efavirenta s lijekom za koji je poznato da postoji rizik od *torsade de pointes* ili u bolesnika s povećanim rizikom od *torsade de pointes*.

### Utjecaj hrane

Primjena efavirenta s hranom može povećati izloženost efavirentu (vidjeti dio 5.2) i povećati učestalost nuspojava (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se efavirenz uzimati na prazan želudac, najbolje prije spavanja.

### Sindrom imune reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškim imunološkim deficitom pri uvođenju kombinirane antiretrovirusne terapije mogu se pojaviti upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne

oportunističke patogene, što može uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Ovakve su se reakcije obično javljale u prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije. Odgovarajući primjeri su citomegalovirusni retinitis, opće i/ili lokalizirane infekcije mikobakterijama i upala pluća izazvana *Pneumocystis jirovecii* (prije poznata kao *Pneumocystis carinii*). Svaki od upalnih simptoma treba dijagnostički razjasniti i po potrebi uvesti odgovarajuće liječenje. U uvjetima imunološke reaktivacije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao što su Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, prijavljeno vrijeme do pojave je različito i ti se događaji mogu javiti više mjeseci nakon uvođenja liječenja.

### Tjelesna težina i metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razine lipida i glukoze u krvi. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

### Osteonekroza

Iako se pretpostavlja da može imati više čimbenika (uključujući uzimanje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, jaku imunosupresiju, povećani indeks tjelesne mase), prijavljeni su slučajevi osteonekroze osobito u bolesnika s uznapredovalom bolesti HIV-a i/ili u bolesnika na dugotrajnom liječenju kombiniranom antivirusnom terapijom. Bolesnike treba uputiti da potraže liječničku pomoć osjete li stalnu tupu bol i povremenu bol ili ukočenost zglobova ili imaju poteškoća u kretanju.

### Posebne skupine bolesnika

#### *Bolesti jetre*

Efavirenz je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2) i ne preporučuje se u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre jer nema dovoljno podataka o tome je li potrebna prilagodba doze. Zbog značajnog metaboliziranja efavirenza posredstvom citokroma P-450 i zbog ograničenih kliničkih iskustava u bolesnika s kroničnom bolesti jetre, treba biti oprezan u primjeni efavirenza u bolesnika s blagom do umjerenom bolesti jetre. Takve bolesnike treba pomno nadzirati zbog pojave nuspojava ovisnih o dozi, posebno simptoma sa strane živčanog sustava. U periodičkim se razmacima moraju napraviti laboratorijske pretrage zbog procjene bolesti jetre (vidjeti dio 4.2).

Sigurnost i djelotvornost efavirenza u bolesnika koji su već imali značajne poremećaje jetrene funkcije nisu utvrđeni. Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C, prethodno liječeni kombiniranom antiretrovirusnom terapijom, izloženi su povećanom riziku od razvoja ozbiljnih i potencijalno smrtonosnih jetrenih nuspojava. Bolesnici s već oštećenom funkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju veću učestalost poremećaja jetrene funkcije tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije te se zbog toga moraju nadzirati u skladu s uobičajenom praksom. Primijete li se znakovi pogoršanja bolesti jetre ili trajnog povišenja serumskih transaminaza više od 5 puta iznad gornje granice normale, treba procijeniti opravdanost nastavka liječenja efavirenzom s obzirom na moguće rizike značajnih toksičnih učinaka na jetru. U tih se bolesnika mora razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika koji se liječe drugim lijekovima s hepatotoksičnim učinkom, također se preporučuje praćenje jetrenih enzima. U slučaju istodobnog liječenja antivirusnom lijekom protiv hepatitisa B ili C, molimo proučiti i uputu o lijeku priloženu za taj lijek.

#### *Oštećenje bubrega*

Farmakokinetika efavirenza nije ispitivana u bolesnika s insuficijencijom bubrega. Ipak, s obzirom na to da se manje od 1% primijenjene doze efavirenza izlučuje nepromijenjeno mokraćom, očekuje se da bi utjecaj oštećenja bubrega na eliminaciju efavirenza trebao biti minimalan (vidjeti dio 4.2). Budući

da nema iskustva kod primjene u bolesnika s teškim zatajenjem bubrega, u toj se skupini preporuča strogi sigurnosni nadzor.

#### *Stariji bolesnici*

Klinička su ispitivanja provedena na nedovoljnom broju starijih bolesnika da bi se mogla utvrditi razlika u odgovoru na liječenje od onoga u mlađih bolesnika.

#### *Pedijatrijska populacija*

Efavirenz Teva filmom obložene tablete nisu prikladne za djecu mlađu od 3 godine ili onu čija je tjelesna težina manja od 40 kg.

Osip je prijavljen u 59 od 182 djece (32%) liječene efavirenzom, a u šestoro bolesnika je bio težak. Može se razmotriti profilaktička primjena odgovarajućih antihistaminika prije početka liječenja djece efavirenzom.

#### Pomoćne tvari

##### *Laktoza*

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

##### *Natrij*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Efavirenz je *in vivo* induktor CYP3A4, CYP2B6 i UGT1A1. Koncentracije u plazmi onih tvari koje su supstrati tih enzima mogu se smanjiti pri istodobnoj primjeni s efavirenzom. *In vitro*, efavirenz je također inhibitor CYP3A4. Stoga teoretski, efavirenz u početku može povećati izloženost supstratima CYP3A4 pa je potreban oprez sa supstratima CYP3A4 uskog terapijskog indeksa (vidjeti dio 4.3). Efavirenz može biti induktor CYP2C19 i CYP2C9; međutim *in vitro* je zabilježena i inhibicija, tako da neto učinak istodobne primjene sa supstratima tih enzima nije razjašnjen (vidjeti dio 5.2).

Farmakološka izloženost efavirenzom može biti povećana tijekom njegove primjene s lijekovima (primjerice ritonavinom) ili hranom (primjerice sokom od grejpa) koji inhibiraju djelovanje CYP3A4 ili CYP2B6. Tvari ili biljni pripravci (npr. ekstrakti *Ginkga bilobe* i gospine trave) koji induciraju te enzime mogu povisiti smanjene koncentracije efavirenzom u plazmi. Istodobna primjena s gospinom travom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se istodobna primjena s ekstraktima *Ginkga bilobe* (vidjeti dio 4.4).

#### *Lijekovi koji produljuju QT interval*

Kontraindicirana je istodobna primjena efavirenzom s lijekovima (mogu uzrokovati produljenje QTc intervala i *torsade de pointes*) kao što su: antiaritmici skupina IA i III, neuroleptici i antidepresivi, pojedini antibiotici koji uključuju neke lijekove sljedećih skupina: makrolide, fluorokinolone; antimikotike koji sadrže imidazol i triazol, pojedine antihistaminike koji nemaju sedativno djelovanje (terfenadin, astemizol), cisaprid, flekainid, pojedine antimalarike i metadon (vidjeti dio 4.3).

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

#### Kontraindikacije za istodobnu primjenu

Efavirenz se ne smije primjenjivati istodobno s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom ili alkaloidima ražene glavnice (kao što su ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin) jer inhibicija njihovog metabolizma može uzrokovati ozbiljne i po život opasne događaje (vidjeti dio 4.3).

### Elbasvir/grazoprevir

Istodobna primjena efavirenza s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindicirana jer može uzrokovati gubitak virološkog odgovora na elbasvir/grazoprevir. Taj gubitak je posljedica značajnih smanjenja koncentracija elbasvira i grazoprevira u plazmi uzrokovanih indukcijom CYP3A4 (vidjeti dio 4.3).

### Gospina trava (*Hypericum perforatum*)

Istodobna primjena efavirenza i gospine trave ili biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu je kontraindicirana. Koncentracija efavirenza u plazmi može se smanjiti zbog istodobne primjene gospine trave, jer ista inducira enzime koji metaboliziraju lijek i/ili transportne proteine. Ako bolesnik već uzima gospinu travu, mora prestati, te provjeriti razinu virusa i po mogućnosti koncentraciju efavirenza. Nakon prestanka uzimanja gospine trave koncentracija efavirenza može se povećati, pa će biti potrebno prilagoditi njegovu dozu. Inducirajući učinak gospine trave može potrajati najmanje dva tjedna nakon prestanka primjene (vidjeti dio 4.3).

### Ostale interakcije

Interakcije između efavirenza i inhibitora proteaze, drugih antiretrovirusnih lijekova osim inhibitora proteaze te drugih lijekova koji nisu antiretrovirusni, popisane su u Tablici 1 (povećanje je označeno kao „↑“, smanjenje kao „↓“, bez promjene kao „↔“, a jedanput svakih 8 ili 12 sati kao „q8h“ ili „q12h“). Ako postoje, podaci o intervalima pouzdanosti od 90% ili 95%, navedeni su u zagradama. Ispitivanja su provedena u zdravih ispitanika, osim ako nije drugačije navedeno.

Tablica 1: Interakcije između efavirenza i drugih lijekova kod odraslih

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> uz intervale pouzdanosti ako su dostupni <sup>a</sup> (mehanizam)	Preporuke vezano za istodobnu primjenu s efavirenzom
<b>ANTI-INFEKTIVI</b>		
<b>HIV - antivirusni lijekovi</b>		
<b>Inhibitori proteaze (IP)</b>		
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg jedanput na dan/100 mg jedanput na dan /600 mg jedanput na dan, sve uzimati uz hranu)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 do ↑ 10) C <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8 do ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓ 31 do ↓ 51)	Ne preporučuje se istodobna primjena efavirenza s atazanavirom/ritonavinom. Ako je potrebno primjenjivati atazanavir istodobno s NNRTI-jem, može se razmotriti povišenje doze atazanavira na 400 mg i ritonavira na 200 mg, u kombinaciji s efavirenzom, pod pomnim kliničkim nadzorom.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg jedanput na dan /200 mg jedanput na dan /600 mg jedanput na dan, sve uzimati uz hranu)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 do ↑ 26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5 do ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 12%*/** (↓ 16 do ↑ 49) (indukcija CYP3A4) * u usporedbi s kombinacijom atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jedanput na dan navečer, bez efavirenza. Ovo sniženje C <sub>min</sub> atazanavira može negativno utjecati na djelotvornost atazanavira. ** na temelju retrospektivne usporedbe	
Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg dvaput na dan*/100 mg dvaput na dan /600 mg jedanput na dan) * niža doza od preporučene, slični se rezultati očekuju s preporučenim dozama	Darunavir: AUC: ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 31% C <sub>max</sub> : ↓ 15% (indukcija CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C <sub>min</sub> : ↑ 17% C <sub>max</sub> : ↑ 15% (inhibicija CYP3A4)	Efavirenz u kombinaciji s darunavirom/ritonavinom 800/100 mg jedanput na dan može dovesti do suboptimalnih C <sub>min</sub> darunavira. Ako se efavirenz treba primjenjivati u kombinaciji s darunavirom/ritonavinom, preporučuju se doze darunavira/ritonavira od

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> uz intervale pouzdanosti ako su dostupni <sup>a</sup> (mehanizam)	Preporuke vezano za istodobnu primjenu s efavirenzom
		600/100 mg dvaput na dan. Ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom. Vidjeti i navode za ritonavir, niže u tablici
Fosamprenavir/ritonavir/ efavirenz (700 mg dvaput na dan/100 mg dvaput na dan /600 mg jedanput na dan)	Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija	Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog od navedenih lijekova. Vidjeti i navode za ritonavir, niže u tablici.
Fosamprenavir/nelfinavir/ efavirenz  Fosamprenavir/sakvinavir/ efavirenz	Nisu provedena ispitivanja interakcija  Nisu provedena ispitivanja interakcija	Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog od navedenih lijekova. Ne preporučuje se jer se za oba IP–a očekuje značajno smanjena izloženost
Indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg jedanput na dan)	Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 do ↓47) C <sub>min</sub> : ↓ 40% Slično smanjenje izloženosti indinaviru opaženo je kad se indinavir 1000 mg q8h primjenjivao s efavirenzom 600 mg na dan. (indukcija CYP3A4)  Efavirenz: Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija	Prilikom odabira protokola koji uključuje i efavirenz i indinavir, potrebno je uzeti u obzir opsežnost opaženih farmakokinetičkih interakcija iako nije utvrđen klinički značaj sniženih koncentracija indinavira.  Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenta kad se daje s indinavirom ili indinavirom/ritonavirirom.
Indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg dvaput na dan/100 mg dvaput na dan/600 mg jedanput na dan)	Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 do ↓32) <sup>b</sup> C <sub>max</sub> : ↓ 17% (↓ 6 do ↓ 26) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> : ↓ 50% (↓ 40 do ↓ 59) <sup>b</sup> Efavirenz: Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija Geometrijska sredina C <sub>min</sub> indinavira (0,33 mg/l) kad se davao s ritonavirirom i efavirenzom bila je viša od prosječne retrospektivne C <sub>min</sub> (0,15 mg/l) kad se indinavir davao sam u dozi od 800 mg q8h. U bolesnika s HIV-1 infekcijom (n=6) farmakokinetika indinavira i efavirenta općenito je bila usporediva s onom u nezaraženih dobrovoljaca.	Vidjeti i navode za ritonavir, niže u tablici
Lopinavir/ritonavir meke kapsule ili oralna otopina / efavirenz  Lopinavir/ritonavir tablete/ efavirenz (400/100 mg dvaput na dan/ 600 mg jedanput na dan) (500/125 mg dvaput na dan/ 600 mg jedanput na dan)	Znatno snižena izloženost lopinaviru.  Koncentracije lopinavira: ↓ 30-40%  Koncentracije lopinavira: slično kao kod primjene lopinavira/ritonavira u dozi od 400/100 mg dvaput na dan bez efavirenta	Uz efavirenz, mora se razmotriti povećanje doze lopinavir/ritonavir mekih kapsula ili oralne otopine za 33% (4 kapsule/~6,5 ml dvaput na dan umjesto 3 kapsule/5 ml dvaput na dan). Potreban je oprez, jer ovako prilagođena doza može biti nedovoljna za neke bolesnike. Dozu lopinavir/ritonavir tableta treba povisiti na 500/125 mg dvaput na dan kada se primjenjuju istodobno s efavirenzom u dozi od 600 mg jedanput na dan. Vidjeti i navode za ritonavir, niže u tablici.

<b>Lijekovi po terapijskim područjima (doza)</b>	<b>Učinci na koncentracije lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> uz intervale pouzdanosti ako su dostupni<sup>a</sup> (mehanizam)</b>	<b>Preporuke vezano za istodobnu primjenu s efavirenzom</b>
Nelfinavir/efavirenz (750 mg q8h/600 mg jedanput na dan)	Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 do ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 33) Ova se kombinacija općenito dobro podnosila.	Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog od navedenih lijekova.
Ritonavir/efavirenz (500 mg dvaput na dan/600 mg jedanput na dan)	Ritonavir: Jutarnji AUC: ↑ 18% (↑ 6 do ↑ 33) Večernji AUC: ↔ Jutarnji C <sub>max</sub> : ↑ 24% (↑ 12 do ↑ 38) Večernji C <sub>max</sub> : ↔ Jutarnji C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 9 do ↑ 86) <sup>b</sup> Večernji C <sub>min</sub> : ↑ 24% (↑ 3 do ↑ 50) <sup>b</sup>  Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 14% (↑ 4 do ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 25% (↑ 7 do ↑ 46) <sup>b</sup> (inhibicija oksidativnog metabolizma posredovanog CYP-om) Pri primjeni efavirenza s ritonavirovom u dozi od 500 mg ili 600 mg dvaput na dan, ta se kombinacija nije dobro podnosila (na primjer, javile su se omaglica, mučnina, parestezija i povišene vrijednosti jetrenih enzima). Nema dovoljno podataka o podnošljivosti efavirenza s niskom dozom ritonavira (100 mg jedanput ili dvaput na dan).	Kod primjene efavirenza s niskom dozom ritonavira, mora se uzeti u obzir mogućnost povećane incidencije štetnih događaja povezanih s efavirenzom, zbog moguće farmakodinamičke interakcije.
Sakvinavir/ritonavir/efavirenz	Nisu provedena ispitivanja interakcija	Nema dovoljno podataka za preporuke o doziranju. Vidjeti i navode za ritonavir, gore u tablici. Ne preporučuje se primjena efavirenza u kombinaciji sa sakvinavirom kao jedinim inhibitorom proteaze.
<b>Antagonist CCR5</b>		
Maravirok/efavirenz (100 mg dvaput na dan/600 mg jedanput na dan)	Maravirok: AUC <sub>12</sub> : ↓ 45% (↓ 38 do ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37 do ↓ 62) Nisu izmjerene koncentracije efavirenza, ne očekuje se nikakav učinak.	Vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za lijekove koji sadržavaju maravirok.
<b>Inhibitori integraze</b>		
Raltegravir/efavirenz (400 mg jednostruka doza/ -)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C <sub>12</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (indukcija UGT1A1)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.
<b>NRTI i NNRTI</b>		
NRTI/efavirenz	Specifična ispitivanja interakcija između efavirenza i NRTI-ja nisu provedena osim za lamivudin, zidovudin i tenofovir disoproksil. Ne očekuju se klinički značajne interakcije jer se NRTI ne metaboliziraju istim putem kao	Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog lijeka.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> uz intervale pouzdanosti ako su dostupni <sup>a</sup> (mehanizam)	Preporuke vezano za istodobnu primjenu s efavirenzom
	efavirenz, pa nije vjerojatno da bi došlo do kompeticije za iste metaboličke enzime i putove eliminacije	
NNRTI/efavirenz	Nisu provedena ispitivanja interakcija	Kako se primjena dva NNRTI-ja nije pokazala korisnom u smislu djelotvornosti i neškodljivosti, ne preporučuje se istodobna primjena efavirenta i drugog NNRTI-ja.
<b>Antivirusni lijekovi za hepatitis C</b>		
Boceprevir/efavirenz (800 mg 3 puta na dan /600 mg jedanput na dan)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C <sub>max</sub> : ↔ 8% C <sub>min</sub> : ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C <sub>max</sub> : ↔ 11% (indukcija CYP3A – učinak na boceprevir) *0-8 sati Bez učinka (↔) jednako smanjenju srednjeg procijenjenog omjera od ≤20% ili povećanju srednjeg procijenjenog omjera od ≤25%	Koncentracije boceprevira u plazmi smanjene su u slučaju istovremene primjene efavirenta. Klinički ishod tog zamijećenog smanjenja koncentracija boceprevira nije procijenjen izravno.
Telaprevir/efavirenz (1.125 mg q8h/600 mg jedanput na dan)	Telaprevir (750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 do ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14% (↓ 3 do ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25% (↓ 14 do ↓ 34)% Efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 do ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 15 do ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10% (↑ 1 do ↓ 19)% (CYP3A indukcija efavirenzom)	U slučaju istovremene primjene efavirenta i telaprevira, telaprevir 1,125 mg potrebno je primjenjivati svakih 8 sati.
Simeprevir/efavirenz (150 mg jedanput na dan /600 mg jedanput na dan)	Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 do ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 46 do ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91% (↓ 88 do ↓ 92) efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Nema utjecaja (↔) jednako smanjenje procjene srednje vrijednosti omjera od ≤20% ili povećanje procjene srednje vrijednosti omjera od ≤25%  (indukcija CYP3A4 enzima)	Istodobna primjena simeprevira s efavirenzom rezultirala je značajnim smanjenjem koncentracija simeprevira u plazmi zbog indukcije CYP3A efavirenzom, što može rezultirati gubitkom terapijskog učinka simeprevira. Istodobna primjena simeprevira s efavirenzom se ne preporučuje.
sofosbuvir/velpatasvir	↔sofosbuvir ↓velpatasvir	Istodobna primjena sofosbuvira/velpatasvira s efavirenzom uzrokovala je smanjenje

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> uz intervale pouzdanosti ako su dostupni <sup>a</sup> (mehanizam)	Preporuke vezano za istodobnu primjenu s efavirenzom
	↔efavirenz	(približno 50%) sistemske izloženosti velpatasviru. Mehanizam djelovanja na velpatasvir je indukcija CYP3A i CYP2B6 efavirenzom. Istodobna primjena sofosbuvira/velpatasvira s efavirenzom se ne preporučuje. Za više informacija pogledati podatke o propisivanju lijekova sofosbuvir/velpatasvir.
velpatasvir/sofosbuvir/voksilaprevir	↓velpatasvir ↓voksilaprevir	Istodobna primjena velpatasvira/sofosbuvira/voksilaprevira s efavirenzom se ne preporučuje, jer može smanjiti koncentracije velpatasvira i voksilaprevira. Za više informacija pogledati podatke o propisivanju lijekova velpatasvir/sofosbuvir/voksilaprevir.
Inhibitor proteaze: elbasvir/grazoprevir	↓elbasvir ↓grazoprevir ↔efavirenz	Istodobna primjena efavirenta s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindicirana jer može uzrokovati gubitak virološkog odgovora na elbasvir/grazoprevir. Taj gubitak je posljedica značajnih smanjenja koncentracija elbasvira i grazoprevira u plazmi uzrokovanih indukcijom CYP3A4. Za više informacija pogledati podatke o propisivanju lijekova elbasvir/grazoprevir.
glekaprevir/pibrentasvir	↓glekaprevir ↓pibrentasvir	Istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira s efavirenzom može značajno smanjiti koncentracije glekaprevira i pibrentasvira u plazmi, uzrokujući smanjen terapijski učinak. Istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira s efavirenzom se ne preporučuje. Za više informacija pogledati podatke o propisivanju lijekova glekaprevir/pibrentasvir.
<b>Antibiotici</b>		
Azitromicin/efavirenz (600 mg jednostruka doza/400 mg jedanput na dan)	Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija	Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog lijeka.
Klaritromicin/efavirenz (500 mg q12h/400 mg jedanput na dan)	Klaritromicin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 do ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 35)  Klaritromicin 14-hidroksimetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 do ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49% (↑ 32 do ↑ 69)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 3 do ↑ 19) (indukcija CYP3A4)	Klinički značaj opaženih promjena koncentracije klaritromicina u plazmi nije poznat. Može se razmotriti primjena alternative klaritromicinu (npr. azitromicin). Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenta.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> uz intervale pouzdanosti ako su dostupni <sup>a</sup> (mehanizam)	Preporuke vezano za istodobnu primjenu s efavirenzom
	Osip se javio u 46% nezaraženih dobrovoljaca koji su primali efavirenz i klaritromicin.	
Drugi makrolidni antibiotici (npr. eritromicin)/efavirenz	Nisu provedena ispitivanja interakcija	Nema dostupnih podataka da bi se mogla dati preporuka za dozu.
<b>Antimikobakterijski lijekovi</b>		
Rifabutin/efavirenz (300 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 do ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45% (↓ 31 do ↓ 56)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12% (↓ 24% do ↑ 1%) (indukcija CYP3A4)	Dnevnu dozu rifabutina treba povećati za 50% kad se primjenjuje s efavirenzom. Treba razmotriti udvostručenje doze rifabutina u protokolima u kojima se rifabutin primjenjuje 2 ili 3 puta na tjedan u kombinaciji s efavirenzom. Klinički ishod prilagodbe doze nije primjereno analiziran. Pri prilagođavanju doze potrebno je uzeti u obzir individualnu podnošljivost i virološki odgovor (vidjeti dio 5.2).
Rifampicin/efavirenz (600 mg jedanput na dan /600 mg jedanput na dan)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 do ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) (indukcija CYP3A4 i CYP2B6)	Kod istodobne primjene rifampicina u bolesnika tjelesne težine od 50 kg ili veće, povećanje dnevne doze efavirenta na 800 mg može imati sličnu izloženost kao kod primjene dnevne doze od 600 mg bez rifampicina. Klinički učinak ove prilagodbe doze nije dovoljno procijenjen. Kod prilagodbe doze mora se uzeti u obzir podnošljivost i virološki odgovor u pojedinog bolesnika (vidjeti dio 5.2). Nije potrebno prilagođavati dozu rifampicina, uključujući i dozu od 600 mg.
<b>Antifungalni lijekovi</b>		
Itrakonazol/efavirenz (200 mg q12h/600 mg jedanput na dan)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 do ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20 do ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27 do ↓ 58) (Snižena koncentracija itrakonazola: indukcija CYP3A4)  Hidroksi-itakonazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 do ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12 do ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18 do ↓ 60)  Efavirenz: Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.	Budući se ne može dati preporuka za dozu itrakonazola, mora se razmotriti primjena nekog drugog antifungalnog lijeka
Posakonazol/efavirenz (--/400 mg jedanput na dan)	Posakonazol: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (indukcija UDP-G)	Istovremenu primjenu posakonazola i efavirenta treba izbjegavati osim ako je potencijalna korist za bolesnika veća od potencijalnog rizika.

<b>Lijekovi po terapijskim područjima (doza)</b>	<b>Učinci na koncentracije lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> uz intervale pouzdanosti ako su dostupni<sup>a</sup> (mehanizam)</b>	<b>Preporuke vezano za istodobnu primjenu s efavirenzom</b>
<p>Vorikonazol/efavirenz (200 mg dvaput na dan /400 mg jedanput na dan)</p> <p>Vorikonazol/efavirenz (400 mg dvaput na dan /300 mg jedanput na dan)</p>	<p>Vorikonazol: AUC: ↓ 77% C<sub>max</sub>: ↓ 61%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 44% C<sub>max</sub>: ↑ 38%</p> <p>Vorikonazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 do ↑ 13) * C<sub>max</sub>: ↑ 23% (↓ 1 do ↑ 53) *</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 do ↑ 29) ** C<sub>max</sub>: ↔**</p> <p>*u usporedbi sa 200 mg dvaput na dan u monoterapiji ** u usporedbi sa 600 mg jedanput na dan u monoterapiji (Kompetitivna inhibicija oksidativnog metabolizma)</p>	<p>Kod istodobne primjene efavirenta s vorikonazolom, dozu održavanja vorikonazola treba povisiti na 400 mg dvaput na dan, dok se doza efavirenta mora sniziti za 50%, tj. na 300 mg jedanput na dan. Kada liječenje vorikonazolom završi, mora se ponovno dati početna doza efavirenta.</p>
<p>Flukonazol/efavirenz (200 mg jedanput na dan /400 mg jedanput na dan)</p>	<p>Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija</p>	<p>Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog lijeka.</p>
<p>Ketokonazol i drugi imidazolski antifungici</p>	<p>Nisu provedena ispitivanja interakcija</p>	<p>Nema dostupnih podataka za davanje preporuke o doziranju.</p>
<b>Antimalarici</b>		
<p>Artemeter/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tableta, 6 doza od po 4 tablete, tijekom 3 dana/600 mg jedanput na dan)</p>	<p>Artemeter: AUC: ↓ 51% C<sub>max</sub>: ↓ 21%</p> <p>dihidroartemisinin: AUC: ↓ 46% C<sub>max</sub>: ↓ 38%</p> <p>lumefantrin: AUC: ↓ 21% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>efavirenz: AUC: ↓ 17% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>(indukcija CYP3A4)</p>	<p>Kod istodobne primjene efavirenta i artemeter/lumefantrin tableta potreban je oprez jer snižene koncentracije artemetera, dihidroartemisinina ili lumefantrina mogu rezultirati smanjenom antimalarijskom djelotvornošću.</p>
<p>Atovakvon i progvanilklorid/efavirenz (250/100 mg jednostruka doza/600 mg jedanput na dan)</p>	<p>Atovakvon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 do ↓ 84) C<sub>max</sub>: ↓ 44% (↓ 20 to ↓ 61)</p> <p>Progvanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 do ↓ 65) C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Istovremenu primjenu atovakvona/progvanila s efavirenzom treba izbjegavati.</p>
<b>Antiparazitici</b>		
<p>Prazikvantel</p>	<p>Značajno smanjenje koncentracija prazikvantela u plazmi uz rizik od neuspješnog liječenja zbog pojačanog metabolizma u jetri izazvanog efavirenzom.</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena prazikvantela. U slučaju da je ta kombinacija potrebna, može se razmotriti povećana doza prazikvantela.</p>

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> uz intervale pouzdanosti ako su dostupni <sup>a</sup> (mehanizam)	Preporuke vezano za istodobnu primjenu s efavirenzom
<b>ANTACIDI</b>		
Aluminijev hidroksid-magnezijev hidroksid-simetikon antacid/efavirenz (30 ml jednostruka doza /400 mg jednostruka doza)  Famotidin/efavirenz (40 mg jednostruka doza /400 mg jednostruka doza)	Antacidi koji sadrže aluminijev/magnezijev hidroksid kao niti famotidin nisu mijenjali apsorpciju efavirenta.	Ne očekuje se da bi istodobna primjena efavirenta s lijekovima koji mijenjaju pH želuca utjecala na apsorpciju efavirenta.
<b>ANKSIOLITICI</b>		
Lorazepam/efavirenz (2 mg jednostruka doza /600 mg jednostruka doza)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 do ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 2 do ↑ 32) Te se promjene ne smatraju klinički značajnima.	Nije potrebno prilagoditi dozu niti jednog od ovih lijekova.
<b>ANTIKOAGULANSI</b>		
Varfarin/efavirenz Acenokumarol/efavirenz	Nisu provedena ispitivanja interakcija. Efavirenz može povećati ili smanjiti koncentracije u plazmi i učinke varfarina ili acenokumarola.	Može biti potrebno prilagoditi dozu varfarina ili acenokumarola.
<b>ANTIKONVULZIVI</b>		
Karbamazepin/efavirenz (400 mg jedanput na dan /600 mg jedanput na dan)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 do ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15 do ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24 do ↓ 44)  Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 do ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15 do ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41 do ↓ 53) (snižena koncentracija karbamazepina: indukcija CYP3A4; snižena koncentracija efavirenta: indukcija CYP3A4 i CYP2B6)  U stanju dinamičke ravnoteže AUC, C <sub>max</sub> i C <sub>min</sub> aktivnog metabolita karbamazepin epoksida ostale su nepromijenjene. Istovremena primjena većih doza bilo efavirenta ili karbamazepina nije ispitana.	Ne može se dati preporuka za dozu. Mora se razmotriti primjena drugog antikonvulziva. Periodički se mora kontrolirati koncentracija karbamazepina u plazmi.
Fenitoin, fenobarbital i drugi antikonvulzivi koji su supstrati izoenzima CYP450	Nisu provedena ispitivanja interakcija. Postoji mogućnost sniženja ili povišenja plazmatske koncentracije fenitoina, fenobarbitala i drugih antikonvulziva koji su supstrati izoenzima CYP450 kad se primjenjuju istodobno s efavirenzom.	Kod primjene efavirenta istodobno s antikonvulzivom koji je supstrat izoenzima CYP450, mora se periodički kontrolirati koncentracija antikonvulziva.
Valproična kiselina/efavirenz (250 mg dvaput na dan/600 mg jedanput na dan)	Nema klinički značajnog učinka na farmakokinetiku efavirenta. Ograničeni podaci pokazuju da nema klinički značajnog učinka na farmakokinetiku valproične kiseline.	Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenta. Bolesnike se mora nadzirati radi kontrole napadaja.
Vigabatrin/efavirenz Gabapentin/efavirenz	Nisu provedena ispitivanja interakcija. Klinički značajne interakcije se ne očekuju jer se	Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog od ovih lijekova.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> uz intervale pouzdanosti ako su dostupni <sup>a</sup> (mehanizam)	Preporuke vezano za istodobnu primjenu s efavirenzom
	vigabatrin i gabapentin izlučuju isključivo nepromijenjeni mokraćom i nije vjerojatno da će se natjecati za iste metaboličke enzime i puteve eliminacije s efavirenzom.	
<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
<b>Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)</b>		
Sertralin/efavirenz (50 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan)	Sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 do ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 do ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 do ↓ 58)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 do ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (indukcija CYP3A4)	Pri povišenju doze sertralina treba se voditi kliničkim odgovorom. Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenta.
Paroksetin/efavirenz (20 mg jedanput na dan /600 mg jedanput na dan)	Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija	Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog lijeka.
Fluoksetin/efavirenz	Nisu provedena ispitivanja interakcija. Kako fluoksetin ima sličan metabolički profil paroksetinu, tj. jak inhibitory učinak na CYP2D6, može se očekivati sličan izostanak interakcija za fluoksetin.	Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog lijeka.
<b>Inhibitor ponovne pohrane norepinefrina i dopamina</b>		
Bupropion/efavirenz [150 mg jednostruka doza (odgođeno otpuštanje)/600 mg jedanput na dan]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 do ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 47) Hidroksibupropion: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 do ↑ 80) (indukcija CYP2B6)	Dozu bupropiona treba povećati u skladu s kliničkim odgovorom, ali se ne smije prekoračiti maksimalna preporučena doza bupropiona. Nije potrebno prilagoditi dozu efavirenta.
<b>ANTIISTAMINICI</b>		
Cetirizin/efavirenz (10 mg jednostruka doza/600 mg jedanput na dan)	Cetirizin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 18 do ↓ 30) Te se promjene ne smatraju klinički značajnima.  Efavirenz: Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija	Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog lijeka.
<b>KARDIOVASKULARNI LIJEKOVI</b>		
<b>Blokatori kalcijevih kanala</b>		
Diltiazem/efavirenz (240 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 do ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50 do ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44 do ↓ 75)  Dezacetil-diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 do ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57 do ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44 do ↓ 75)	Pri prilagodbi doze diltiazema treba se voditi kliničkim odgovorom (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za diltiazem). Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenta.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> uz intervale pouzdanosti ako su dostupni <sup>a</sup> (mehanizam)	Preporuke vezano za istodobnu primjenu s efavirenzom
	<p><i>N</i>-monodesmetil diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) C<sub>max</sub>: ↓ 28% (↓ 7 do ↓ 44) C<sub>min</sub>: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 do ↑ 18) C<sub>max</sub>: ↑ 16% (↑ 6 do ↑ 26) C<sub>min</sub>: ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 26) (indukcija CYP3A4) Povišenje vrijednosti farmakokinetičkih parametara efavirenza ne smatra se klinički značajnim.</p>	
Verapamil, felodipin, nifedipin i nikardipin	Nisu provedena ispitivanja interakcija. Kad se efavirenz primjenjuje istodobno s blokatorom kalcijevih kanala koji se razgrađuje putem enzima CYP3A4, postoji mogućnost sniženja plazmatske koncentracije blokatora kalcijevih kanala.	Pri prilagodbi doze blokatora kalcijevih kanala treba se voditi kliničkim odgovorom (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za blokator kalcijevih kanala).
<b>HIPOLIPEMICI</b>		
<b>Inhibitori HMG Co-A reduktaze</b>		
Atorvastatin/efavirenz (10 mg jedanput na dan /600 mg jedanput na dan)	<p>Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 do ↓ 50) C<sub>max</sub>: ↓ 12% (↓ 1 do ↓ 26)</p> <p>2-hidroksi atorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 do ↓ 40) C<sub>max</sub>: ↓ 13% (↓ 0 do ↓ 23)</p> <p>4-hidroksi atorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 do ↓ 31) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 9 do ↓ 51)</p> <p>Ukupno aktivni inhibitori HMG Co-A reduktaze: AUC: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 41) C<sub>max</sub>: ↓ 20% (↓ 2 do ↓ 26)</p>	Razine kolesterola treba periodički kontrolirati. Može biti potrebno prilagođavati dozu atorvastatina (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za atorvastatin). Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenza.
Pravastatin/efavirenz (40 mg jedanput na dan /600 mg jedanput na dan)	Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 do ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 do ↑ 12)	Razine kolesterola treba periodički kontrolirati. Može biti potrebno prilagođavati dozu pravastatina (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za pravastatin). Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenza.
Simvastatin/efavirenz (40 mg jedanput na dan /600 mg jedanput na dan)	<p>Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 do ↓ 73) C<sub>max</sub>: ↓ 76% (↓ 63 do ↓ 79)</p> <p>Simvastatinska kiselina: AUC: ↓ 58% (↓ 39 do ↓ 68) C<sub>max</sub>: ↓ 51% (↓ 32 do ↓ 58)</p> <p>Ukupno aktivni inhibitori HMG Co-A reduktaze: AUC: ↓ 60% (↓ 52 do ↓ 68)</p>	Razine kolesterola treba periodički kontrolirati. Može biti potrebno prilagođavati dozu simvastatina (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za simvastatin). Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenza.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> uz intervale pouzdanosti ako su dostupni <sup>a</sup> (mehanizam)	Preporuke vezano za istodobnu primjenu s efavirenzom
	C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55 do ↓ 78)  (indukcija CYP3A4) Istodobna primjena efavirenta s atorvastatinom, pravastatinom ili simvastatinom nije utjecala na vrijednosti AUC ni C <sub>max</sub> efavirenta	
Rosuvastatin/efavirenz	Nisu provedena ispitivanja interakcija. Rosuvastatin se uglavnom izlučuje neizmijenjen putem stolice, pa se stoga ne očekuje interakcija s efavirenzom.	Nije potrebno prilagođivati dozu niti jednog lijeka.
<b>HORMONSKI KONTRACEPTIVI</b>		
Oralni: Etiniloestradiol + norgestimat / efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg jedanput na dan/600 mg mg jedanput na dan)	Etiniloestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8% (↑ 14 do ↓ 25)  Norelgestromin (aktivni metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 do ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46% (↓ 39 do ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82% (↓ 79 do ↓ 85)  Levonorgestrel (aktivni metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 do ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80% (↓ 77 do ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86% (↓ 80 do ↓ 90) (indukcija metabolizma)  Efavirenz: nema klinički značajnih interakcija. Nije poznat klinički značaj ovih učinaka.	Uz hormonske kontraceptive treba koristiti i pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
Injekcija: Depo-medroksiprogesteron acetat (DMPA)/efavirenz (150 mg IM jednostruka doza DMPA)	U tromjesečnom ispitivanju interakcija lijekova nisu ustanovljene značajne razlike u farmakokinetičkim parametrima MPA između ispitanika koji su primali antiretrovirusnu terapiju koja je sadržavala efavirenz i ispitanika koji nisu primali antiretrovirusnu terapiju. Slične su rezultate dobili i drugi ispitivači, premda su razine MPA u plazmi u drugom ispitivanju bile varijabilnije. U oba su ispitivanja razine progesterona u plazmi za ispitanike koji su primali efavirenz i DMPA ostale niske, sukladno supresiji ovulacije.	Zbog ograničenosti dostupnih podataka, uz hormonske kontraceptive treba koristiti i pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
Implantat: Etonogestrel/efavirenz	Može se očekivati smanjena izloženost etonogestrelu (indukcija CYP3A4). Nakon stavljanja lijeka u promet povremeno su prijavljeni izostanci kontraceptivnog učinka etonogestrela u bolesnika koji su uzimali efavirenz.	Uz hormonske kontraceptive treba koristiti i pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Postotak prosječne promjene AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> uz intervale pouzdanosti ako su dostupni <sup>a</sup> (mehanizam)	Preporuke vezano za istodobnu primjenu s efavirenzom
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>		
Imunosupresivi koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Nisu provedena ispitivanja interakcija. Može se očekivati smanjena izloženost imunosupresivima (indukcija CYP3A4). Ne očekuje se da će ovi imunosupresivi utjecati na izloženost efavirenu.	Može biti potrebno prilagođavati dozu imunosupresiva. Kod uvođenja ili prekida liječenja efavirenzom, preporučuje se pažljivo pratiti koncentracije imunosupresiva tijekom najmanje 2 tjedna (dok se postignu stabilne koncentracije).
<b>NEOPIOIDNI ANALGETICI</b>		
metamizol/efavirenz	Istodobna primjena efavirena i metamizola, koji je induktor metaboličkih enzima, uključujući CYP2B6 i CYP3A4, može uzrokovati sniženje koncentracije efavirena u plazmi i moguće smanjenje kliničke učinkovitosti.	Stoga se preporučuje oprez pri istodobnoj primjeni metamizole i efavirena; potrebno je nadzirati klinički odgovor i/ili razine lijeka, ovisno o tome što je prikladno.
<b>OPIOIDI</b>		
Metadon/efavirenz (stabilna doza održavanja, 35-100 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan)	Metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 do ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25 do ↓ 59) (indukcija CYP3A4)  U ispitivanju intravenskih ovisnika zaraženih HIV virusom istodobna primjena efavirena i metadona dovela je do sniženja koncentracije metadona u plazmi i znakova ustezanja od opijata. Doza metadona povećana je za prosječno 22% kako bi se ublažili simptomi ustezanja.	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu s efavirenzom zbog rizika od pojave produljenja QTc intervala (vidjeti dio 4.3).
Buprenorfin/nalokson/ efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50%  Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71%  Efavirenz: Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija	Usprkos smanjenju izloženosti buprenorfinu, niti jedan bolesnik nije imao simptome ustezanja. Pri istodobnoj primjeni možda neće biti potrebna prilagodba doze buprenorfina ili efavirena.

<sup>a</sup> 90% intervali pouzdanosti, osim ako nije drukčije navedeno.

<sup>b</sup> 95% intervali pouzdanosti.

Druge interakcije: efavirenz se ne veže za kanabinoidne receptore. Kod primjene nekih probirnih testova prijavljeni su lažno pozitivni rezultati na kanabinoide u mokraći u nezaraženih ispitanika i ispitanika zaraženih HIV-om koji su primali efavirenz. U takvim slučajevima preporučuje se potvrdni test sa specifičnijim metodama poput plinske kromatografije/masene spektrometrije.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Žene reproduktivne dobi

Vidjeti u daljnjem tekstu i dio 5.3. Efavirenz se ne smije uzimati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje bolesnice ne zahtijeva takvo liječenje. Prije početka liječenja efavirenzom žene u reproduktivnoj dobi moraju napraviti test na trudnoću.

## Kontracepcija kod muškaraca i žena

Uvijek treba primjenjivati mehanička kontracepcijska sredstva u kombinaciji s drugim metodama kontracepcije (kao što su peroralni i drugi hormonski kontraceptivi, vidjeti dio 4.5). Zbog dugog poluvijeka efavirenza, preporučuje se primjena odgovarajućih kontracepcijskih metoda tijekom 12 tjedana nakon prestanka uzimanja efavirenza.

## Trudnoća

Postoji sedam retrospektivnih izvješća s nalazima koji upućuju na oštećenja neuralne cijevi, uključujući meningomijelokelu, u djece čije su majke u prvom tromjesečju trudnoće bile izložene režimu liječenja efavirenzom (ne uključuje tablete s fiksnom kombinacijom koje sadrže efavirenz). Prijavljena su dva dodatna slučaja (1 prospektivni i 1 retrospektivni) koja su uključivala događaje s oštećenjem neuralne cijevi s primjenom tableta s fiksnom kombinacijom efavirenza, emtricitabina i tenofovir dizoproksilfumarata. Uzročna veza ovih događaja s primjenom efavirenza nije utvrđena i nije poznat zajednički nazivnik. Budući da do oštećenja neuralne cijevi dolazi u prva 4 tjedna razvoja fetusa (kada se neuralna cijev zatvara), ovaj potencijalni rizik odnosi se na žene koje su izložene efavirentu u prvom tromjesečju trudnoće.

Zaključno sa srpnjem 2013. godine u Registar trudnica koje primaju antiretrovirotik (engl. *Antiretroviral Pregnancy Registry, APR*) zaprimljena su prospektivna izvješća o praćenju ishoda 904 trudnoće u kojima su trudnice bile izložene režimu liječenja s efavirenzom tijekom prvog tromjesečja trudnoće, a rezultirale su rođenjem 766 žive djece. U jednog djeteta je prijavljeno oštećenje neuralne cijevi, dok su učestalost i obrazac pojavljivanja drugih kongenitalnih malformacija bili slični onima opaženim u djece čije su majke bile izložene režimima liječenja bez efavirenza te onima u kontrolnoj skupini HIV negativnih trudnica. Incidencija oštećenja neuralne cijevi u općoj populaciji iznosi 0,5 do 1 slučaj na 1000 živorođene djece.

Malformacije ploda opažene su i kod ženki majmuna koje su primale efavirenz (vidjeti dio 5.3).

## Dojenje

Efavirenz se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi. Nema dovoljno podataka o učinku efavirenza na novorođenčad/dojenčad. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Tijekom terapije efavirenzom mora se prekinuti dojenje. Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

## Plodnost

Učinak efavirenza na plodnost mušjaka i ženki štakora ispitivan je samo pri dozama kojima se postiže sistemska izloženost lijeku jednaka ili manja sistemske izloženosti u ljudi koji su primali preporučene doze efavirenza. U tim ispitivanjima efavirenz nije poremetio parenje ni plodnost mušjaka i ženki štakora (doze do 100 mg/kg/dvaput na dan) i nije utjecao na spermu niti potomke liječenih mušjaka štakora (doze do 200 mg/dvaput na dan). Nije bilo utjecaja na sposobnost razmnožavanja potomaka ženki štakora koje su dobivale efavirenz.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

Efavirenz može uzrokovati omaglicu, smetnje koncentracije i/ili somnolenciju. Bolesnike treba uputiti da, ukoliko se pojave navedeni simptomi, moraju izbjegavati obavljanje potencijalno opasnih radnji kao što su vožnja ili rad na strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Efavirenz je ispitan na više od 9000 bolesnika. U podskupini od 1008 odraslih bolesnika koji su u kontroliranim kliničkim ispitivanjima primali efavirenz u dozi od 600 mg na dan u kombinaciji s inhibitorima proteaze i/ili NRTI-ma najčešće nuspojave koje su bile najmanje umjerene težine i prijavljene u najmanje 5% bolesnika bile su: osip (11,6%), omaglica (8,5%), mučnina (8,0%), glavobolja (5,7%) i umor (5,5%). Najizraženije nuspojave povezane s primjenom efavirenta su osip i simptomi živčanog sustava. Simptomi živčanog sustava obično se javljaju ubrzo nakon započinjanja liječenja i uglavnom nestanu nakon prva 2-4 tjedna. U bolesnika liječenih efavirentom prijavljene su teške kožne reakcije poput Stevens-Johnsonovog sindroma i multiformnog eritema, psihijatrijske nuspojave, uključujući tešku depresiju, samoubojstvo i psihotično ponašanje te napadaji. Primjena efavirenta uz hranu može povećati izloženost efavirentu i voditi ka povećanju učestalosti nuspojava (vidjeti dio 4.4).

Dugoročan sigurnosni profil protokola s efavirentom ispitan je u kontroliranom ispitivanju (006) u kojemu su bolesnici primali efavirenz + zidovudin + lamivudin (n=412, medijan trajanja 180 tjedana), efavirenz + indinavir (n=415, medijan trajanja 102 tjedna) ili indinavir + zidovudin + lamivudin (n=401, medijan trajanja 76 tjedana). Dugotrajna primjena efavirenta u ovom ispitivanju nije bila povezana s novim dvojbama u pogledu sigurnosti.

### Tablični prikaz nuspojava

Niže su navedene umjerene ili teže nuspojave kod kojih je ustanovljena barem moguća povezanost s protokolom liječenja (prema ocjeni ispitivača), a koje su zabilježene u kliničkim ispitivanjima s efavirentom u preporučenim dozama u kombiniranoj terapiji (n=1008). Također su navedene nuspojave (otisnute kurzivom) zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s antiretrovirusnim protokolima koji uključuju efavirenz. Učestalost nuspojava definirana je sljedećim izrazima: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
manje često	preosjetljivost
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
često	hipertrigliceridemija*
manje često	hiperkolesterolemija*
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
često	neobičajeni snovi, anksioznost, depresija, nesаница *
manje često	emocionalna labilnost, agresija, stanje konfuzije, euforično raspoloženje, halucinacije, manija, paranoja, <i>psihoza</i> <sup>†</sup> , pokušaj samoubojstva, suicidalne misli, katatonija*
rijetko	<i>deluzije</i> <sup>‡</sup> , <i>neuroza</i> <sup>‡</sup> , <i>počinjeno samoubojstvo</i> <sup>‡,*</sup>
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
često	<i>poremećaji cerebelarne koordinacije i ravnoteže</i> <sup>†</sup> , poremećaji pažnje (3,6%), omaglica (8,5%), glavobolja (5,7%), somnolencija (2,0%)*
manje često	agitacija, amnezija, ataksija, poremećaj koordinacije, konvulzije, poremećeno razmišljanje *, <i>tremor</i> <sup>†</sup>
<i>Poremećaji oka</i>	
manje često	zamagljen vid
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	
manje često	<i>tinitus</i> <sup>†</sup> , vertigo
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
manje često	<i>crvenilo uz osjećaj vrućine</i> <sup>†</sup>
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
često	bolovi u abdomenu, proljev, mučnina, povraćanje

manje često	pankreatitis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
često	povišena razina aspartat aminotransferaze (AST) *, povišena razina alanin aminotransferaze (ALT) *, povišena razina gama-glutamilttransferaze (GGT)*
manje često	akutni hepatitis
rijetko	<i>zatajenje jetre<sup>‡,*</sup></i>
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
vrlo često	osip (11,6%)*
često	pruritus
manje često	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom*
rijetko	<i>fotoalergijski dermatitis<sup>†</sup></i>
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	
manje često	ginekomastija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
često	umor

\* † ‡ Vidjeti dio *Opis odabranih nuspojava* za detaljnije informacije.

## Opis odabranih nuspojava

### *Podaci nakon stavljanja lijeka u promet*

<sup>†</sup> Ove nuspojave zabilježene su tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet; no, učestalost je određena na temelju podataka iz 16 kliničkih ispitivanja (n=3969).

<sup>‡</sup> Ove nuspojave zabilježene su tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, ali nisu prijavljene kao nuspojave povezane s lijekom u bolesnika liječenih efavirenzom u 16 kliničkih ispitivanja. Kategorija učestalosti „rijetko“ određena je prema smjernicama za sažetak opisa svojstava lijeka (rev. 2, rujan 2009.) na temelju procjene gornje granice 95%-tnog intervala pouzdanosti za 0 događaja, uzimajući u obzir broj osoba liječenih efavirenzom u tim kliničkim ispitivanjima (n=3969).

### *Osip*

U kliničkim je ispitivanjima 26% bolesnika liječenih efavirenzom od 600 mg imalo kožni osip, u odnosu na 17% onih u kontrolnim skupinama. Smatra se da je u 18% bolesnika osip bio povezan s primjenom efavirenza. Jak osip pojavio se u manje od 1% bolesnika liječenih efavirenzom, a 1,7% bolesnika prekinulo je liječenje zbog osipa. Incidencija multiformnog eritema ili Stevens-Johnsonovog sindroma bila je oko 0,1%.

Osip se obično javlja u prva dva tjedna od početka liječenja efavirenzom u obliku blagih do umjerenih makulopapuloznih kožnih erupcija. U većine bolesnika osip se s nastavkom liječenja efavirenzom povlači unutar mjesec dana. Moguće je ponovno započeti liječenje efavirenzom u bolesnika koji su ga zbog osipa prekinuli. Kod ponovnog uvođenja efavirenza preporučuje se primjena odgovarajućih antihistaminika i/ili kortikosteroida.

Iskustvo s primjenom efavirenza u bolesnika koji su prekinuli liječenje drugim antiretrovirusnim lijekovima iz skupine NNRTI-ja je ograničeno. Opažene stope rekurentnog osipa nakon prelaska s liječenja nevirapinom na liječenje efavirenzom, na temelju podataka iz retrospektivnih kohortnih ispitivanja iz objavljene literature, kreću se od 13 do 18%, što je usporedivo sa stopama opaženim u bolesnika liječenih efavirenzom u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.4).

### *Psihijatrijski simptomi*

U bolesnika liječenih efavirenzom zabilježene su ozbiljne psihijatrijske nuspojave. U kontroliranim ispitivanjima učestalost specifičnih ozbiljnih psihijatrijskih događaja bila je sljedeća:

	Efavirenz protokol (n=1,008)	Kontrolni protokol (n=635)
- teška depresija	1,6%	0,6%
- suicidalna razmišljanja	0,6%	0,3%

- pokušaji samoubojstva	0,4%	0%
- agresivno ponašanje	0,4%	0,3%
- paranoidne reakcije	0,4%	0,3%
- manične reakcije	0,1%	0%

Čini se da bolesnici s psihijatrijskim bolestima u anamnezi imaju veći rizik za razvoj ovih ozbiljnih psihijatrijskih nuspojava, čija se učestalost u njih kreće od 0,3% za manične reakcije do 2,0% za tešku depresiju i suicidalna razmišljanja. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su i slučajevi samoubojstava sa smrtnim ishodom, deluzija, psihotičnog ponašanja i katatonije.

#### *Simptomi živčanog sustava*

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima često su zabilježene sljedeće (ali ne samo ove) nuspojave: omaglica, nesanica, somnolencija, smanjena koncentracija i neuobičajeni snovi. Simptomi živčanog sustava umjerenog do jakog intenziteta zabilježeni su u 19% bolesnika (teški u 2%) koji su primali efavirenz, u odnosu na 9% bolesnika u kontrolnoj skupini (teški u 1%). U kliničkim je ispitivanjima 2% bolesnika liječenih efavirenzom prekinulo terapiju zbog ovih simptoma.

Simptomi živčanog sustava obično se javljaju već prvog ili drugog dana liječenja i uglavnom nestanu nakon prva 2 do 4 tjedna. U ispitivanju nezaraženih dobrovoljaca tipični simptomi živčanog sustava javljali su se s medijanom vremena pojave od 1 sat nakon uzimanja lijeka, te s medijanom trajanja od 3 sata. Uzima li se efavirenz istodobno s hranom, mogući su učestaliji simptomi živčanog sustava, vjerojatno zbog povišene koncentracije lijeka u plazmi (vidjeti dio 5.2). Uzimanje lijeka prije spavanja može poboljšati podnošljivost ovih simptoma, te se može preporučiti u prvim tjednima liječenja kao i za bolesnike u kojih se simptomi nastavljaju (vidjeti dio 4.2). Smanjenje doze ili dijeljenje dnevne doze na više doza nije se pokazalo korisnim.

Analiza podataka iz dugoročnog ispitivanja pokazala je da je nakon 24 tjedna liječenja incidencija novonastalih simptoma živčanog sustava u bolesnika koji su primali efavirenz bila uglavnom slična onoj u kontrolnih ispitanika.

#### *Zatajenje jetre*

U nekoliko prijavljenih slučajeva, nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući i one bez prethodne bolesti jetre ili drugih prepoznatljivih čimbenika rizika, opisan je fulminantni tijek, koji je u nekim slučajevima napredovao do transplantacije ili smrti.

#### *Sindrom imunološke reaktivacije*

U pacijenata inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencom u vrijeme početka kombinirane antiretrovirusne terapije (CART) može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su zabilježeni; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

#### *Osteonekroza*

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, posebno u bolesnika s opće poznatim rizičnim čimbenicima, uznapredovalom HIV bolešću ili kod dugotrajne izloženosti kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Učestalost te pojave nije poznata (vidjeti dio 4.4).

#### *Promijenjeni laboratorijski nalazi*

*Jetreni enzimi:* povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) više od pet puta iznad gornje granice normale opažene su u 3% od 1008 bolesnika liječenih efavirenzom u dozi od 600 mg (5-8% nakon dugotrajnog liječenja u studiji 006). Slični porasti opaženi su u bolesnika liječenih kontrolnim protokolom (5% nakon dugotrajnog liječenja). Porast vrijednosti gamaglutamiltransferaze (GGT) do više od pet puta iznad gornje granice normale zabilježen je u 4% svih bolesnika koji su primali efavirenz u dozi od 600 mg i u 1,5-2% bolesnika liječenih kontrolnim protokolom (nakon dugotrajnog liječenja u 7% ispitanika koji su primali efavirenz i u 3% ispitanika u kontrolnom protokolu). Izolirani porasti GGT-a u bolesnika liječenih efavirenzom mogu biti odraz

indukcije enzima. U dugotrajnoj studiji (006) 1% bolesnika iz svake ispitivane skupine prekinulo je liječenje zbog poremećaja u funkciji jetre ili žuči.

*Amilaza*: u podskupini od 1008 bolesnika u kliničkom ispitivanju, opaženo je asimptomatsko povišenje vrijednosti amilaze u serumu više od 1,5 puta iznad gornje granice normale u 10% bolesnika liječenih efavirenzom i u 6% bolesnika u kontrolnom protokolu. Nije poznat klinički značaj asimptomatskog porasta amilaze u serumu.

#### *Metabolički parametri*

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povisiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

#### Pedijatrijska populacija

Nuspojave u djece bile su uglavnom slične onima zabilježenima u odraslih bolesnika. Osip je u djece prijavljen češće nego u odraslih (59 od 182 (32%) liječenih efavirenzom) i češće je bio intenzivniji nego u odraslih (težak osip prijavljen je u 6 od 182 (3,3%) djece). Može se razmotriti profilaksa odgovarajućim antihistaminicima prije početka liječenja djece efavirenzom.

#### Ostale posebne populacije

##### *Jetreni enzimi u bolesnika istodobno zaraženih virusom hepatitisa B ili C:*

Prema podacima dugoročnog ispitivanja iz studije 006, 137 bolesnika na protokolu koji je uključivao efavirenz (medijan trajanja terapije 68 tjedana) i 84 bolesnika na kontrolnom protokolu (medijan trajanja 56 tjedana) bilo je seropozitivno na skriningu na hepatitis B (pozitivan površinski antigen) i/ili hepatitis C (pozitivno protutijelo na hepatitis C). Među koinficiranim bolesnicima u studiji 006, porast AST-a više od pet puta iznad gornje granice normale zabilježen je u 13% bolesnika koji su primali efavirenz i u 7% u kontrolnoj skupini, a porast ALT-a više od pet puta iznad gornje granice normale zabilježen je u 20% bolesnika na efavirenz i u 7% bolesnika u kontrolnoj skupini. Među koinficiranim bolesnicima, 3% onih liječenih efavirenzom i 2% onih iz kontrolne skupine prekinulo je liječenje zbog poremećaja funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

## **4.9 Predoziranje**

Pojedini bolesnici koji su slučajno uzeli dozu od 600 mg dvaput na dan prijavili su pojačane simptome živčanog sustava. Jedan je bolesnik imao nevoljne mišićne kontrakcije.

Liječenje predoziranja efavirenzom mora obuhvatiti opće potporne mjere, uključujući nadzor vitalnih znakova i praćenje kliničkog statusa bolesnika. Za lakše uklanjanje neapsorbiranog efavirenta, može se primijeniti aktivni ugljen. Nema specifičnog antidota za predoziranje efavirenzom. Budući da se efavirenz u velikoj mjeri veže za proteine plazme, mala je vjerojatnost da bi se dijalizom uklonile značajne količine lijeka iz krvi.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu; nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze. ATK oznaka: J05AG03

## Mehanizam djelovanja

Efavirenz je nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NNRTI) HIV-1 virusa. Efavirenz je nekompetitivni inhibitor reverzne transkriptaze HIV-1, bez značajne inhibicije reverzne transkriptaze HIV-2 ili staničnih DNK polimeraza ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ili  $\delta$ ).

## Elektrofiziologija srca

Učinak efavirenta na QTc interval bio je procijenjen u otvorenom, pozitivnom i placebo kontroliranom ukriženom ispitivanju 3 vrste liječenja u 3 razdoblja s jednim fiksnim slijedom u 58 zdravih ispitanika s izraženim polimorfizmom CYP2B6. Srednja vrijednost  $C_{max}$  efavirenta u ispitanika s genotipom CYP2B6 \*6/\*6 nakon primjene dnevne doze od 600 mg tijekom 14 dana bio je 2,25 puta veći od srednje vrijednosti  $C_{max}$  opažene u ispitanika s genotipom CYP2B6 \*1/\*1. Opažen je pozitivan odnos između koncentracije efavirenta i produljenja QTc intervala. Na temelju odnosa koncentracije i QTc intervala, srednja vrijednost produljenja QTc intervala i gornja granica raspona pouzdanosti od 90% iznose 8,7 ms i 11,3 ms u ispitanika s genotipom CYP2B6\*6/\*6 nakon primjene dnevne doze od 600 mg tijekom 14 dana (vidjeti dio 4.5).

## Antivirusna aktivnost

Slobodne koncentracije efavirenta potrebne za 90-95%-tnu inhibiciju laboratorijskih i kliničkih izolata divljih tipova ili tipova rezistentnih na zidovudin *in vitro*, kretale su se između 0,46 i 6,8 nM u limfoblastoidnim staničnim linijama, mononuklearnim stanicama periferne krvi (PBMC) i u kulturama makrofaga/monocita.

## Rezistencija

U staničnim kulturama potentnost efavirenta protiv virusnih inačica sa zamijenjenim aminokiselinama na mjestima 48, 108, 179, 181 ili 236 u reverznoj transkriptazi (RT), ili inačica sa zamijenjenim aminokiselinama u proteazi, bila je slična onoj zabilježenoj prema divljim sojevima virusa. Pojedinačne zamjene koje su uzrokovale najveću rezistenciju na efavirenz u staničnim kulturama odgovaraju zamjeni leucina izoleucinom na mjestu 100 (L100I, 17 do 22 puta veća rezistencija) i zamjeni lizina asparaginom na mjestu 103 (K103N, 18 do 33 puta veća rezistencija). Zabilježen je više nego stotruki gubitak osjetljivosti protiv onih HIV inačica koje su pored drugih zamjena aminokiselina u reverznoj transkriptazi imale i zamjenu K103N.

K103N je bila najčešće zabilježena zamjena RT u virusnim izolatima u bolesnika koji su imali značajan povrat (*rebound*) virusnog opterećenja tijekom kliničkih ispitivanja primjene efavirenta u kombinaciji s indinavirom ili zidovudinom + lamivudinom. Ta je mutacija zapažena u 90% bolesnika koji su primali efavirenz s terapijskim neuspjehom. Zabilježene su i zamjene u reverznoj transkriptazi na mjestima 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ili 225, ali su bile rjeđe i često tek u kombinaciji s K103N. Obrazac aminokiselinskih zamjena u reverznoj transkriptazi udruženih s rezistencijom na efavirenz bio je neovisan o drugim antivirusnim lijekovima u kombinaciji s efavirentom.

## *Križna rezistencija*

Profili križne rezistencije za efavirenz, nevirapin i delavirdin u staničnim kulturama pokazali su da zamjena K103N dovodi do gubitka osjetljivosti na sva tri NNRTI-ja. Dva od tri ispitana klinička izolata rezistentna na delavirdin bila su križno rezistentna na efavirenz i imala su zamjenu K103N. Treći izolat sa zamjenom na mjestu 236 u reverznoj transkriptazi nije bio križno rezistentan na efavirenz.

Virusni izolati dobiveni iz mononuklearnih stanica periferne krvi bolesnika s dokazanim terapijskim neuspjehom u kliničkim ispitivanjima efavirenta (povrat virusnog opterećenja), ispitani su na osjetljivost na NNRTI-je. Trinaest izolata, za koje je prethodno ustanovljeno da su rezistentni na efavirenz, bilo je rezistentno i na nevirapin i delavirdin. U pet od tih izolata rezistentnih na NNRTI ustanovljena je zamjena K103N ili zamjena valina izoleucinom na mjestu 108 (V108I) u reverznoj

transkriptazi. Tri izolata iz terapijskog neuspjeha efavirenza, in vivo, zadržala su u staničnoj kulturi osjetljivost na efavirenz kao i na nevirapin i delavirdin.

Potencijal za križnu rezistenciju između efavirenza i inhibitora proteaze je nizak, zbog vezanja na različite ciljne enzime. Potencijal križne rezistencije između efavirenza i NRTI-ja je također je nizak zbog različitih veznih mjesta i mehanizama djelovanja.

### Klinička djelotvornost

Nisu provedena kontrolirana ispitivanja efavirenza u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću, to jest s  $<50$  CD<sub>4</sub> stanica/mm<sup>3</sup>, niti u bolesnika koji su već primali inhibitore proteaze ili NNRTI-je. Klinička iskustva iz kontroliranih ispitivanja kombinacija koje su uključivale didanozin ili zalcitabin su ograničena.

Dvije kontrolirane studije (006 i ACTG 364) u trajanju od oko godinu dana u kojima je efavirenz primjenjivan u kombinaciji s NRTI-jima i/ili inhibitorima proteaze pokazale su smanjenje virusnoga opterećenja ispod granice određivanja laboratorijskog testa, te porast CD4 limfocita u bolesnika zaraženih HIV virusom bez prethodnog antiretrovirusnog liječenja kao i u onih koji su primali NRTI-je. Studija 020 pokazala je sličan učinak tijekom 24-tjedne primjene u bolesnika koji su već primali NRTI-je. U tim je studijama efavirenz primjenjivan u dozi od 600 mg jedanput na dan; doza indinavira bila je 1000 mg svakih 8 sati kad se primjenjivao u kombinaciji s efavirenzom, odnosno 800 mg svakih 8 sati kad se primjenjivao bez efavirenza. Doza nelfinavira bila je 750 mg triput na dan. U svakom od tih ispitivanja davale su se standardne doze NRTI-ja svakih 12 sati.

U randomiziranom, otvorenom *ispitivanju 006* uspoređivao se učinak kombinacija efavirenz + zidovudin + lamivudin ili efavirenz + indinavir s kombinacijom indinavir + zidovudin + lamivudin u 1266 bolesnika koji prije ulaska u ispitivanje nisu primali efavirenz, lamivudin, NNRTI-je, niti inhibitore proteaze. Prosječan početni broj CD<sub>4</sub> stanica iznosio je 341 stanica/mm<sup>3</sup>, a prosječna početna vrijednost HIV-RNK bila je 60250 kopija/ml. U Tablici 2 prikazani su rezultati djelotvornosti lijekova u ispitivanju 006 za podskupinu od 614 bolesnika koji su bili uključeni u ispitivanje tijekom najmanje 48 tjedana. U analizi stopa bolesnika s odgovorom (ispitanici koji nisu završili liječenje nisu analizirani; *engl. the non-completer equals failure analysis*, [NC=F]), za one bolesnike koji su iz bilo kojeg razloga ranije prekinuli ispitivanje, ili one koji su propustili jedno mjerenje HIV-RNK kojemu je prethodilo ili je nakon njega uslijedilo mjerenje s rezultatima iznad granice određivanja laboratorijskog testa, pretpostavljeno je da imaju HIV-RNK iznad 50 ili iznad 400 kopija/ml u vrijeme propuštenog mjerenja.

Tablica 2: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja 006

Terapijski protokol <sup>d</sup>	n	Stope bolesnika s odgovorom (NC = F <sup>a</sup> )		Srednja vrijednost promjena u odnosu na početni broj CD <sub>4</sub> stanica Stanica/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>c</sup> )
		HIV-RNK u plazmi		
		< 400 kopija/ml (95% C.I. <sup>b</sup> ) 48 tjedana	<50 kopija /ml (95% C.I. <sup>b</sup> ) 48 tjedana	
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)

<sup>a</sup> NC = F, ispitanici koji ne završe = terapijski neuspjeh.

<sup>b</sup> C.I., interval pouzdanosti.

<sup>c</sup> S.E.M., standardna pogreška srednje vrijednosti.

<sup>d</sup> EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir.

Dugoročni rezultati nakon 168 tjedana ispitivanja 006 (ispitivanje je završilo 160 bolesnika liječenih kombinacijom efavirenz + indinavir, 196 bolesnika liječenih kombinacijom efavirenz + zidovudin + lamivudin te 127 bolesnika liječenih kombinacijom indinavir + zidovudin + lamivudin) ukazuju na

održanost odgovora na liječenje s obzirom na udio bolesnika s HIV-RNK <400 kopija/ml, HIV-RNK <50 kopija/ml, te s obzirom na srednju vrijednost promjene od početnog broja CD<sub>4</sub> stanica.

U Tablici 3 prikazani su rezultati djelotvornosti u ispitivanjima ACTG 364 i 020. U ispitivanje ACTG 364 uključeno je 196 bolesnika koji su već primali NRTI-je, ali ne i inhibitore proteaze ili NNRTI-je. U ispitivanje 020 uključeno je 327 bolesnika koji su već primali NRTI-je, ali ne i inhibitore proteaze ili NNRTI-je. Liječnicima je bilo dopušteno da nakon uključivanja bolesnika u ispitivanje promijene protokol NRTI-jima. Stope bolesnika s odgovorom bile su najveće među bolesnicima koji su promijenili NRTI.

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja ACTG 364 i 020

Broj ispitivanja/ Terapijski protokoli <sup>b</sup>	Stope bolesnika s odgovorom (NC = F <sup>a</sup> ) HIV-RNK u plazmi					Srednja vrijednost promjene u odnosu na početni broj CD <sub>4</sub> stanica	
	n	%	(95% C.I. <sup>c</sup> )	%	(95% C.I. <sup>c</sup> )	stanica/mm <sup>3</sup>	(S.E.M. <sup>d</sup> )
Ispitivanje ACTG 364		< 500 kopija/ml		< 50 kopija /ml			
48 tjedana							
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)
Ispitivanje 020		< 400 kopija /ml		< 50 kopija /ml			
24 tjedna							
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

<sup>a</sup> NC = F, ispitanici koji ne završe = terapijski neuspjeh.

<sup>b</sup> EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze; NFV, nelfinavir.

<sup>c</sup> C.I., interval pouzdanosti za udio ispitanika koji su odgovorili na liječenje.

<sup>d</sup> S.E.M., standardna pogreška srednje vrijednosti.

---, nije analizirano.

### Pedijatrijska populacija

Ispitivanje AI266922 bilo je otvoreno ispitivanje za procjenu farmakokinetike, sigurnosti, podnošljivosti i antivirusnog djelovanja efavirena u kombinaciji s didanozinom i emtricitabinom u pedijatrijskih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i onih koji su već liječeni antiretrovirusnim lijekovima. Trideset sedmero bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 6 godina (medijan 0,7 godina) liječeno je efavirenzom. Na početku ispitivanja je medijan HIV-1 RNK u plazmi iznosio 5,88 log<sub>10</sub> kopija/ml, medijan broja CD<sub>4</sub><sup>+</sup> stanica iznosio je 1144 stanica/mm<sup>3</sup>, a medijan postotka CD<sub>4</sub><sup>+</sup> iznosio je 25%. Medijan vremena provedenog u ispitivanom liječenju bio je 132 tjedna; 27% bolesnika prekinulo je liječenje prije 48. tjedna. Primjenom ITT analize, ukupan udio bolesnika s HIV RNK < 400 kopija/ml i < 50 kopija/ml u 48. tjednu bio je 57% (21/37), odnosno 46% (17/37). Medijan porasta broja CD<sub>4</sub><sup>+</sup> stanica od početne vrijednosti do 48. tjedna iznosio je 215 stanica/mm<sup>3</sup>, a medijan porasta postotka CD<sub>4</sub><sup>+</sup> stanica iznosio je 6%.

Ispitivanje PACTG 1021 bilo je otvoreno ispitivanje za procjenu farmakokinetike, sigurnosti, podnošljivosti i antivirusnog djelovanja efavirena u kombinaciji s didanozinom i emtricitabinom u pedijatrijskih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima. Četrdeset tri bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 21 godinu (medijan 9,6 godina) primali su efavirenz. Na početku ispitivanja je medijan HIV-1 RNK u plazmi iznosio 4,8 log<sub>10</sub> kopija/ml, medijan broja CD<sub>4</sub><sup>+</sup> stanica iznosio je 367 stanica/mm<sup>3</sup>, a medijan postotka CD<sub>4</sub><sup>+</sup> iznosio je 18%. Medijan vremena provedenog u ispitivanom liječenju bio je 181 tjedan; 16% bolesnika prekinulo je liječenje prije 48. tjedna.

Primjenom ITT analize, ukupan udio bolesnika s HIV RNK < 400 kopija/ml i < 50 kopija/ml u 48. tjednu bio je 77% (33/43), odnosno 70% (30/43). Medijan porasta broja CD4+ stanica od početne vrijednosti do 48. tjedna liječenja iznosio je 238 stanica/mm<sup>3</sup>, a medijan porasta postotka CD4+ stanica iznosio je 13%.

Ispitivanje PACTG 382 bilo je otvoreno ispitivanje za procjenu farmakokinetike, sigurnosti, podnošljivosti i antivirusnog djelovanja efavirenza u kombinaciji s nelfinavirom i NRTI-ma u pedijatrijskih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima i u onih koji su već liječeni NRTI-ma. Stotinu i dva bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 16 godina (medijan 5,7 godina) liječeni su efavirenzom. Osamdeset sedam posto bolesnika prethodno je primilo antiretrovirusnu terapiju. Na početku ispitivanja je medijan HIV-1 RNK u plazmi iznosio 4,57 log<sub>10</sub> kopija/ml, medijan broja CD4+ stanica iznosio je 755 stanica/mm<sup>3</sup>, a medijan postotka CD4+ iznosio je 30%. Medijan vremena provedenog u ispitivanom liječenju bio je 118 tjedana; 25% bolesnika prekinulo je liječenje prije 48. tjedna. Primjenom ITT analize, ukupan udio bolesnika s HIV RNK < 400 kopija/ml i < 50 kopija/ml u 48. tjednu bio je 57% (58/102), odnosno 43% (44/102). Medijan porasta broja CD4+ stanica od početne vrijednosti do 48. tjedna liječenja iznosio je 128 stanica/mm<sup>3</sup>, a medijan porasta postotka CD4+ stanica iznosio je 5%.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Vršne koncentracije efavirenza u plazmi od 1,6-9,1 µM postignute su u nezaraženih dobrovoljaca 5 sati nakon jednokratne primjene oralnih doza lijeka od 100 do 1600 mg. O dozi ovisno povišenje C<sub>max</sub> i AUC zabilježeno je kod primjena do 1600 mg; povišenja su bila manja od proporcionalnih, što upućuje na smanjenu apsorpciju lijeka pri većim dozama. Vrijeme potrebno za postizanje vršne koncentracije (3-5 sati), nije se mijenjalo kod višekratnog doziranja, a koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže postizale su se nakon 6-7 dana.

U bolesnika zaraženih HIV-om, srednje vrijednosti C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> i AUC u stanju dinamičke ravnoteže bile su linearne pri dnevnim dozama od 200 mg, 400 mg i 600 mg. U 35 bolesnika koji su primali efavirenz u dozi od 600 mg jedanput na dan u stanju dinamičke ravnoteže C<sub>max</sub> je iznosila 12,9 ± 3,7 microM (29%) [srednja vrijednost ± S.D. (% C.V.)], C<sub>min</sub> 5,6 ± 3,2 microM (57%), a AUC 184 ± 73 microM·h (40%).

### Utjecaj hrane

Nakon primjene jednokratne doze od 600 mg efavirenz filmom obloženih tableta s punomasnim obrokom u nezaraženih dobrovoljaca, AUC je porastao 28% (90% CI: 22-33%), a C<sub>max</sub> 79% (90% CI: 58-102%) u usporedbi s primjenom lijeka natašte (vidjeti dio 4.4).

### Distribucija

Efavirenz se u velikoj mjeri veže za proteine plazme (približno 99,5-99,75%), pretežno za albumin. U bolesnika zaraženih HIV-1 virusom (n=9) koji su primali efavirenz u dozama od 200 do 600 mg jedanput na dan tijekom najmanje mjesec dana, koncentracije lijeka u cerebrospinalnoj tekućini kretale su se u rasponu od 0,26-1,19% (prosječno 0,69%) odgovarajućih koncentracija u plazmi. Taj je udio približno 3 puta veći od slobodne frakcije efavirenza (nevezane na proteine) u plazmi.

### Biotransformacija

Ispitivanja u ljudi i istraživanja *in vitro* na humanim jetrenim mikrosomima pokazala su da se efavirenz najvećim dijelom razgrađuje posredstvom sustava citokroma P450 do hidroksiliranih metabolita, nakon čega slijedi njihova glukuronidacija. Ovi metaboliti u pravilu nemaju učinak protiv HIV-1 virusa. Istraživanja *in vitro* ukazuju da su CYP3A4 i CYP2B6 glavni izoenzimi uključeni u metabolizam efavirenza te da efavirenz inhibira P450 izoenzime 2C9, 2C19 i 3A4. U istraživanjima *in*

*in vitro* efavirenz nije inhibirao CYP2E1, a CYP2D6 i CYP1A2 je inhibirao samo pri koncentracijama koje su bile znatno više od onih u kliničkoj primjeni.

Koncentracija efavirenza u plazmi može biti povišena u bolesnika s homozigotnom G516T genskom inačicom izoenzima CYP2B6. Klinički značaj ove povezanosti nije poznat; međutim, ne može se isključiti mogućnost učestalijih i težih štetnih događaja povezanih s primjenom efavirenza.

Pokazalo se da efavirenz inducira CYP3A4 i CYP2B6, što dovodi do indukcije njegovog vlastitog metabolizma i može biti klinički značajno u nekih bolesnika. U nezaraženih je dobrovoljaca primjena višekratnih doza od 200-400 mg na dan tijekom 10 dana dovela do manje akumulacije lijeka od predviđene (22-42% niže) i kraćeg terminalnog poluvijeka u usporedbi s primjenom jednokratne doze (vidjeti nastavak teksta). Efavirenz također inducira UGT1A1. Izloženost raltegraviru (supstrat UGT1A1) smanjena je u prisustvu efavirenza (vidjeti dio 4.5, Tablicu 1).

Iako *in vitro* podaci upućuju da efavirenz inhibira CYP2C9 i CYP2C19, postoje kontradiktorna izvješća i o povećanoj i o smanjenoj izloženosti supstratima tih enzima tijekom njihove istodobne primjene s efavirenzom *in vivo*. Neto učinak istodobne primjene nije razjašnjen.

### Eliminacija

Efavirenz ima relativno dug terminalni poluvijek od najmanje 52 sata nakon primjene jednokratne doze, odnosno 40-55 sati nakon višekratne primjene. Približno 14-34% radioaktivno označenog efavirenza pronađeno je u mokraći, a manje od 1% doze izlučuje se mokraćom u nepromijenjenom obliku.

### Oštećenje jetre

U ispitivanju jednokratne doze lijeka, u jednog bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) poluvijek efavirenza bio je dvostruko dulji, što ukazuje na potencijal za puno veću akumulaciju. Ispitivanje s višekratnim dozama nije pokazalo značajan učinak na farmakokinetiku efavirenza u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A) u odnosu na kontrolnu skupinu. Nije bilo dovoljno podataka o tome utječe li umjereno ili teško oštećenje jetre (Child-Pugh stadij B ili C) na farmakokinetiku efavirenza.

### Spol, rasa, starije osobe

Premda ograničeni podaci ukazuju na to da je izloženost efavirensu viša u žena, kao i u Azijaca i bolesnika s pacifičkih otoka, čini se da u njih ne postoji razlika u podnošljivosti efavirenza. Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja u starijih osoba.

### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički parametri za efavirenz u stanju dinamičke ravnoteže u pedijatrijskih bolesnika predviđeni su farmakokinetičkim modelom populacije i prikazani u tablici 4 prema rasponima tjelesne težine koji odgovaraju preporučenim dozama.

**Tablica 4: Predviđena farmakokinetika u stanju dinamičke ravnoteže efavirenza (kapsule/posipanje sadržaja kapsule) u pedijatrijskih bolesnika zaraženih HIV-om**

Tjelesna težina	Doza	Srednja vrijednost $AUC_{(0-24)}$ $\mu M \cdot h$	Srednja vrijednost $C_{max}$ $\mu g/ml$	Srednja vrijednost $C_{min}$ $\mu g/ml$
3,5-5 kg	100 mg	220,52	5,81	2,43
5-7,5 kg	150 mg	262,62	7,07	2,71
7,5-10 kg	200 mg	284,28	7,75	2,87
10-15 kg	200 mg	238,14	6,54	2,32

15-20 kg	250 mg	233,98	6,47	2,3
20-25 kg	300 mg	257,56	7,04	2,55
25-32,5 kg	350 mg	262,37	7,12	2,68
32,5-40 kg	400 mg	259,79	6,96	2,69
> 40 kg	600 mg	254,78	6,57	2,82

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Uobičajeni testovi genotoksičnosti nisu pokazali mutagene niti klastogene učinke efavirenza.

Kod štakora je efavirenz inducirao resorpciju fetusa. Kod cinomolgus ženki majmuna koje su primale efavirenz zabilježene su malformacije u 3 od 20 fetusa/novorođenih majmuna pri koncentracijama u plazmi sličnim onima u ljudi. U jednog fetusa opažene su anencefalija i unilateralna anoftalmija sa sekundarnim povećanjem jezika, u drugog je zabilježena mikrooftalmija, a u trećega rascjep nepca. Nisu zabilježene malformacije fetusa kod ženki štakora i zečeva koje su primale efavirenz.

Bilijarna hiperplazija opažena je kod cinomolgus majmuna koji su efavirenz primali  $\geq 1$  godine u dozama koje su postizale srednje vrijednosti AUC gotovo dvosruko veće od onih postignutih u ljudi, pri preporučenim dozama lijeka. Nakon prekida primjene lijeka bilijarna hiperplazija se povukla. Kod štakora je zapažena bilijarna fibroza. Nepostojane konvulzije zapažene su kod nekih majmuna koji su efavirenz primali  $\geq 1$  godine u dozama kojima su postignute vrijednosti AUC 4 do 13 puta veće od onih u ljudi koji su primali preporučenu dozu lijeka (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Istraživanja kancerogenosti pokazala su povećanu incidenciju jetrenih i plućnih tumora kod ženki miševa, ali ne i kod mužjaka. Nije poznat mehanizam nastajanja tumora, kao ni mogući značaj u ljudi.

Istraživanja kancerogenosti kod mužjaka miševa te kod mužjaka i ženki štakora bila su negativna. Premda nije poznat kancerogeni potencijal u ljudi, ovi podaci ukazuju na to da je klinička korist primjene efavirenza veća od potencijalnog kancerogenog rizika za ljude.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Jezgra

celuloza, mikrokristalična  
hidroksipropilceluloza  
natrijev laurilsulfat  
natrijev škroboglikolat (tip A)  
poloksamer 407  
magnezijev stearat

#### Film ovojnica

hipromeloza 6cP (HPMC 2910)  
laktoza hidrat  
titanijev dioksid  
makrogol/PEG 3350  
triacetin 3  
željezov oksid, žuti

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bijeli, neprozirni, PVC/PVdC-aluminijski ili aluminiij-aluminijski blisteri u kutiji sa 30 ili 90 filmom obloženih tableta.

30 x 1 filmom obložena tableta u bijelim, neprozirnim, PVC/PVdC-aluminijskim ili aluminiij-aluminijskim perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

90 x 1 filmom obloženih tableta u bijelim, neprozirnim PVC/PVdC-aluminijskim perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Višestruko pakiranje (paket) sa 90 filmom obloženih tableta (3 pakiranja sa 30 x 1 filmom obloženom tabletom) u bijelim, neprozirnim, PVC/PVdC-aluminijskim ili aluminiij-aluminijskim perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Višestruko pakiranje (kutija) sa 90 filmom obloženih tableta (3 pakiranja sa 30 x 1 filmom obloženom tabletom) u bijelim, neprozirnim, PVC/PVdC-aluminijskim ili aluminiij-aluminijskim perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/11/742/001-011

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 9. siječnja 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 9. rujna 2016.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA PAKIRANJE S BLISTEROM SADRŽI <30><30x1><90><90 x 1> EFAVIRENZ TEVA 600 mg FILMOM OBLOŽENIH TABLETA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Efavirenz Teva 600 mg filmom obložene tablete  
efavirenz

**2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg efavirenta.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 filmom obloženih tableta  
30 x 1 filmom obložena tableta  
90 x 1 filmom obloženih tableta  
90 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP {MM/GGGG}

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/11/742/001 (30 x 1 – blister PVC/PVDC/alu)  
EU/1/11/742/002 (30 – blister PVC/PVDC/alu)  
EU/1/11/742/003 (90 – blister PVC/PVDC/alu)  
EU/1/11/742/006 (30 x 1 – blister alu/alu)  
EU/1/11/742/007 (30 – blister alu/alu)  
EU/1/11/742/008 (90 – blister alu/alu)  
EU/1/11/742/011 (90 x 1 – blister PVC/PVDC/alu)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Efavirenz Teva 600 mg filmom obložene tablete

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA NALJEPNICA NA PAKETU ZA VIŠESTRUKA PAKIRANJA SA 90 (3 PAKIRANJA SA 30 x 1 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA) – S PLAVIM OKVIROM**

**1. NAZIV LIJEKA**

Efavirenz Teva 600 mg filmom obložene tablete  
efavirenz

**2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg efavirenta.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Višestruko pakiranje: 90 (3 pakiranja sa 30 x 1) filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP {MM/GGGG}

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/11/742/004 (višestruko pakiranje u paketu – blister PVC/PVDC/alu

EU/1/11/742/009 (višestruko pakiranje u paketu – blister alu/alu)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJE LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Efavirenz Teva 600 mg filmom obložene tablete

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA ZA VIŠESTRUKA PAKIRANJA SA 90 (3 PAKIRANJA SA 30 x 1 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA) – S PLAVIM OKVIROM**

**1. NAZIV LIJEKA**

Efavirenz Teva 600 mg filmom obložene tablete  
efavirenz

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg efavirenta.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Višestruko pakiranje: 90 (3 pakiranja sa 30 x 1) filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP {MM/GGGG}

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/11/742/005 (višestruko pakiranje u kutiji – blister PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/010 (višestruko pakiranje u kutiji – blister alu/alu)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Efavirenz Teva 600 mg filmom obložene tablete

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**SASTAVNI DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA SA 90 (3 PAKIRANJA SA 30 x 1 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA) – BEZ PLAVOG OKVIRA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Efavirenz Teva 600 mg filmom obložene tablete  
efavirenz

**2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg efavirenta.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 x 1 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja ne može se prodavati odvojeno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP {MM/GGGG}

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Efavirenz Teva 600 mg filmom obložene tablete

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**EFAVIRENZ TEVA 600 mg FILMOM OBLOŽENA TABLETA: NALJEPNICA NA FOLIJI BLISTERA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Efavirenz Teva 600 mg filmom obložene tablete  
efavirenz

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Teva

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

### Efavirenz Teva 600 mg filmom obložene tablete efavirenz

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Efavirenz Teva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Efavirenz Teva
3. Kako uzimati Efavirenz Teva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Efavirenz Teva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Efavirenz Teva i za što se koristi

Efavirenz Teva, koji sadrži djelatnu tvar efavirenz, pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se nazivaju nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI). To je **antiretrovirusni lijek koji suzbija infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV-1)** tako što smanjuje količinu virusa u krvi. Uzimaju ga odrasli, adolescenti i djeca u dobi od 3 godine i starija.

Liječnik Vam je propisao Efavirenz Teva jer ste zaraženi HIV-om. Uzimanje lijeka Efavirenz Teva u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima smanjuje količinu virusa u krvi. To će Vam ojačati imunološki sustav i smanjiti rizik od razvoja bolesti povezanih s HIV-infekcijom.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Efavirenz Teva

##### Nemojte uzimati Efavirenz Teva

- **ako ste alergični** na efavirenz ili bilo koji drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6). Posavjetujte se sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.
- **ako imate tešku bolest jetre.**
- **ako imate bolest srca, kao što su promjene ritma ili brzine otkucaja srca, usporene otkucaje srca ili tešku bolest srca.**
- ako je netko od članova Vaše obitelji (roditelji, bake i djedovi, braća ili sestre) iznenada umro zbog tegoba sa srcem ili su rođeni s bolešću srca.
- ako Vam je liječnik rekao da imate visoke ili niske razine elektrolita u krvi, kao što su kalij ili magnezij.
- **ako trenutno uzimate** neki od sljedećih lijekova (također pogledajte dio „Drugi lijekovi i Efavirenz Teva“):
  - **astemizol ili terfenadin** (za liječenje simptoma alergije)
  - **beprihidil** (za liječenje bolesti srca)
  - **cisaprid** (za liječenje žgaravice)
  - **ergot alkaloida** (primjerice ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin) (za liječenje migrene i *cluster* glavobolja)

- **midazolam ili triazolam** (primjenjuju se za uspavljivanje)
- **pimozid, imipramin, amitriptilin ili klomipramin** (za liječenje nekih psihičkih bolesti)
- **elbasvir ili grazoprevir** (za liječenje hepatitisa C)
- **Gospinu travu** (*Hypericum perforatum*) (biljni pripravak za liječenje depresije i tjeskobe)
- **flekainid, metoprolol** (za liječenje nepravilnih otkucaja srca)
- **pojedine antibiotike** (makrolide, fluorokinolone, imidazol)
- **lijekove za liječenje gljivičnih infekcija koji sadrže triazol**
- pojedine **lijekove za liječenje malarije**
- **metadon** (za liječenje ovisnosti o opijatima).

**Ako uzimate neke od ovih lijekova, o tome odmah obavijestite svog liječnika.** Uzimanje ovih lijekova s Efavirenzom Teva može dovesti do razvoja ozbiljnih i/ili po život opasnih nuspojava ili spriječiti ispravno djelovanje Efavirenta Teva.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego što uzmete Efavirenz Teva.

- **Efavirenz Teva mora se uzimati s drugim lijekovima koji djeluju protiv HIV virusa.** Ako liječenje Efavirenzom Teva započnete zato što Vaše dosadašnje liječenje nije spriječilo umnožavanje virusa, istodobno morate početi uzimati drugi lijek, koji do sada niste uzimali.
- Ovaj lijek neće izliječiti HIV infekciju te se i dalje mogu nastaviti razvijati infekcije ili druge bolesti povezane s HIV bolešću.
- Morate ostati pod nadzorom svog liječnika dok uzimate Efavirenz Teva.
- **Obavijestite svog liječnika:**
  - **ako ste bolovali od psihičkih bolesti**, uključujući depresiju, ili ste bili ovisni o drogama ili alkoholu. Odmah obavijestite liječnika ako se osjećate deprimirano, razmišljate o samoubojstvu ili imate neuobičajene misli (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave).
  - **ako ste imali konvulzije (napadaje)** ili se liječite antikonvulzivnim lijekovima kao što su karbamazepin, fenobarbital i fenitoin. Ako uzimate bilo koji od ovih lijekova, liječnik će Vam možda morati provjeriti razinu antikonvulzivnog lijeka u krvi kako bi bio siguran da se nije promijenila zbog uzimanja Efavirenta Teva. Liječnik Vam može propisati neki drugi antikonvulzivni lijek.
  - **ako ste imali bolest jetre, uključujući aktivni kronični hepatitis.** Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji se liječe kombinacijom antiretrovirusnih lijekova imaju povećan rizik za razvoj teških i potencijalno po život opasnih jetrenih poremećaja. Liječnik Vam može napraviti krvne pretrage kako bi provjerio kako radi jetra ili Vam može propisati neki drugi lijek. **Ako imate tešku bolest jetre, nemojte uzimati Efavirenz Teva** (pogledajte dio 2. Ne uzimajte Efavirenz Teva).
  - **ako imate srčani poremećaj, kao što je neuobičajeni električni signal, koji se naziva produljenje QT intervala.**
- **Nakon što počnete uzimati Efavirenz Teva, obratite pozornost na:**
  - **znakove omaglice, poteškoće sa spavanjem, pospanost, poteškoće s koncentracijom ili neuobičajene snove.** Ove se nuspojave mogu početi pojavljivati prvog ili u prva dva dana liječenja i obično nestaju nakon prva 2 do 4 tjedna.
  - **bilo kakve znakove kožnog osipa.** Ako opazite bilo kakve znakove jakog osipa s mjehurićima ili vrućicom, odmah prestanite uzimati Efavirenz Teva i javite se svom liječniku. Ako ste imali osip za vrijeme uzimanja nekog drugog NNRTI-ja, možete imati povećan rizik za dobivanje osipa s Efavirenzom Teva.
  - **bilo kakve znakove upale ili infekcije.** U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS), koji su već imali oportunističke infekcije, znakovi i simptomi upale od prijašnjih infekcija mogu nastupiti ubrzo nakon početka anti-HIV liječenja. Smatra se da su ti simptomi posljedica poboljšanja imunološkog odgovora koji omogućava

tijelu da se bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma. Primijetite li bilo kakve simptome infekcije, odmah obavijestite svog liječnika. Osim oportunističkih infekcija, nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije mogu nastupiti i autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo u tijelu). Autoimuni poremećaji mogu se javiti više mjeseci nakon početka liječenja. Primijetite li bilo koji simptom infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i podiže se prema trupu tijela, osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, molimo odmah o tome obavijestite svog liječnika radi potrebnog liječenja.

- **probleme s kostima.** U nekih bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (propadanje koštanog tkiva zbog prestanka opskrbe kostiju krvlju). Duljina trajanja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja, uzimanje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, jaka imunosupresija, veći indeks tjelesne mase mogu, između ostalog, biti neki od brojnih rizičnih čimbenika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi u zglobovima (osobito u kuku, koljenu ili ramenu) i poteškoće pri kretanju. Ako opazite neki od tih simptoma, obavijestite svog liječnika.

## Djeca i adolescenti

Efavirenz Teva filmom obložene tablete se ne preporučuju za djecu mlađu od 3 godine ili djecu tjelesne težine manje od 40 kg.

### Drugi lijekovi i Efavirenz Teva

**Efavirenz Teva ne smijete uzimati s određenim lijekovima.** Ti su lijekovi navedeni u odlomku „Ne uzimajte Efavirenz Teva“, na početku dijela 2. Obuhvaćaju neke često primjenjivane lijekove i biljni pripravak (gospinu travu) koji mogu izazvati ozbiljne interakcije.

**Obavijestite svog liječnika,** ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Moguće su interakcije Efavirenz Teva s nekim drugim lijekovima, uključujući biljne pripravke kao što su ekstrakti *Ginkga bilobe*. Kao rezultat toga mogu se promijeniti koncentracije lijeka Efavirenz Teva ili drugih lijekova u krvi. To može spriječiti puni učinak lijekova ili pogoršati neke nuspojave. U nekim slučajevima Vaš liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu ili provjeriti koncentracije lijeka u krvi. **Važno je da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neke od sljedećih lijekova:**

- **Druge lijekove koji se koriste u liječenju HIV infekcije:**
  - inhibitore proteaze: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavinom pojačan atazanavir, sakvinavir ili fosamprenavir/sakvinavir. Liječnik može razmotriti mogućnost uvođenja nekog drugog lijeka ili promijeniti dozu inhibitora proteaze.
  - maravirok
  - kombinirana tableta koja sadrži efavirenz, emtricitabin i tenofovir ne smije se uzimati s lijekom Efavirenz Teva, osim ako Vam tako nije preporučio Vaš liječnik, zato što taj lijek sadrži efavirenz, djelatnu tvar lijeka Efavirenz Teva
- **Lijekove za liječenje infekcije hepatitis C virusa:** boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir, glekaprevir/pibrentasvir.
- **Lijekove za liječenje bakterijskih infekcija,** uključujući tuberkulozu i s AIDS-om povezan *Mycobacterium avium* kompleks: klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Liječnik može razmotriti mogućnost promjene doze ili uvođenja nekog drugog antibiotika. Osim toga, liječnik Vam može propisati veću dozu Efavirenz Teva.
- **Lijekove za liječenje gljivičnih infekcija (antimikotike):**
  - vorikonazol. Efavirenz Teva može smanjiti koncentraciju vorikonazola u krvi, a vorikonazol može povećati koncentraciju efavirenz Teva u krvi. Ako uzimate ova dva lijeka

zajedno, doza vorikonazola mora se povećati, a doza efavirenza mora se smanjiti. Najprije morate provjeriti sa svojim liječnikom.

- itrakonazol. Efavirenz Teva može smanjiti koncentraciju itrakonazola u krvi.
- posakonazol. Efavirenz Teva može smanjiti koncentraciju posakonazola u krvi.
  
- **Lijekove za liječenje malarije:**
  - artemeter/lumefantrin: Efavirenz Teva može smanjiti koncentraciju artemetera/lumefantrina u krvi.
  - atovakvon/progvaniil: Efavirenz Teva može smanjiti koncentraciju atovakvona/progvaniila u krvi.
  
- **Prazikvantel** (lijek za liječenje parazitskih infekcija). Efavirenz Teva može smanjiti količinu prazikvantela u Vašoj krvi.
  
- **Lijekove za liječenje konvulzija/napadaja (antikonvulzive):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbital. Efavirenz Teva može smanjiti ili povećati koncentraciju antikonvulziva u krvi. Karbamazepin može smanjiti djelotvornost Efavirenza Teva. Liječnik može razmotriti mogućnost primjene nekog drugog antikonvulziva.
  
- **Lijekove za snižavanje masnoća u krvi (statine):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Efavirenz Teva može smanjiti koncentraciju statina u krvi. Liječnik će Vam provjeriti razine kolesterola u krvi i po potrebi razmotriti promjenu doze statina.
  
- **Metadon** (lijek za liječenje ovisnosti o opijatima): liječnik će Vam možda preporučiti zamjensko liječenje.
  
- **metamizol**, lijek protiv bolova i za snižavanje povišene temperature.
  
- **Sertralin** (lijek za liječenje depresije): liječnik će Vam možda trebati promijeniti dozu sertralina.
  
- **Bupropion** (lijek za liječenje depresije ili za pomoć pri prestanku pušenja): liječnik će Vam možda trebati promijeniti dozu bupropiona.
  
- **Diltiazem ili slične lijekove (koji se zovu blokatori kalcijevih kanala, a to su lijekovi koji se obično primjenjuju kod povišenog krvnog tlaka ili srčanih tegoba):** kad počnete uzimati Efavirenz Teva, liječnik će Vam možda trebati prilagoditi dozu blokatora kalcijevih kanala.
  
- **Imunosupresive kao što su ciklosporin, sirolimus ili takrolimus** (lijekovi za sprečavanje odbacivanja presađenog organa): kad počnete ili prestanete uzimati Efavirenz Teva, liječnik će Vam pažljivo nadzirati koncentraciju imunosupresiva u plazmi i možda će morati prilagođavati njihovu dozu.
  
- **Hormonske kontraceptive, kao što su tablete za sprečavanje trudnoće, kontraceptivi u injekciji (npr. Depo-Provera) ili kontracepcijski implantat (npr. Implanon):** morate koristiti i pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (vidjeti Trudnoća, dojenje i plodnost). Efavirenz Teva može smanjiti djelotvornost hormonske kontracepcije. Trudnoća je nastupila u žena koje su uzimale Efavirenz Teva i koristile kontracepcijski implantat, premda nije potvrđeno da je liječenje lijekom Efavirenz Teva spriječilo djelovanje kontraceptiva.
  
- **Varfarin ili acenokumarol** (lijek koji se koristi za smanjivanje zgrušavanja krvi): liječnik će Vam možda trebati prilagoditi dozu varfarina ili acenokumarola.
  
- **ekstrakti *Ginkga bilobe*** (biljni pripravak).
  
- **lijekovi koji utječu na srčani ritam:**
  - **lijekovi koji se koriste za liječenje problema srčanog ritma:** kao što su flekainid ili metoprolol.
  - **lijekovi koji se koriste za liječenje depresije** kao što su imipramin, amitriptilin ili klomipramin.
  - **antibiotici**, uključujući sljedeće tipove: makrolidi, fluorokinoloni ili imidazol.

## Efavirenz Teva s hranom i pićem

Uzimanjem Efavirenza Teva na prazan želudac mogu se smanjiti nuspojave. Za vrijeme uzimanja lijeka Efavirenz Teva treba izbjegavati sok od grejpa.

## Trudnoća, dojenje i plodnost

**Žene ne smiju zatrudnjati tijekom liječenja i 12 tjedana nakon završetka liječenja** Efavirenzom Teva. Vaš liječnik će možda zatražiti da napravite test na trudnoću kako biste bili sigurni da niste trudni prije nego što počnete liječenje Efavirenzom Teva.

**Ako biste mogli zatrudnjati dok uzimate Efavirenz Teva**, morate koristiti pouzdanu mehaničku kontracepciju (na primjer, prezervativ) zajedno s drugim metodama kontracepcije, uključujući kontracepcijske tablete ili druge oblike hormonske kontracepcije (na primjer, implantat ili injekcije). Efavirenz može ostati u krvi neko vrijeme nakon završetka liječenja. Stoga, morate nastaviti koristiti kontracepcijske metode kako je gore navedeno još 12 tjedana nakon prestanka uzimanja Efavirenza Teva.

**Odmah obavijestite svog liječnika ako ste trudni ili planirate zatrudnjati.** Ako ste trudni, Efavirenz Teva smijete uzimati samo ako ste zajedno s liječnikom odlučili da je to neophodno. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što uzmete bilo koji lijek.

U neokoćenih životinja i u djece žena koje su se u trudnoći liječile efavirenzom ili kombiniranim lijekom koji sadrži efavirenz, emtricitabin i tenofovir opažene su ozbiljne urođene mane. Ako ste tijekom trudnoće uzimali Efavirenz Teva ili kombiniranu tabletu koja sadrži efavirenz, emtricitabin i tenofovir, Vaš liječnik može zatražiti redovne krvne i druge dijagnostičke pretrage kako bi pratio razvoj Vašeg djeteta.

**Ne smijete dojiti** ako uzimate Efavirenz Teva.

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

## Upravljanje vozilima i strojevima

**Efavirenz Teva može prouzročiti omaglicu, smetnje koncentracije i pospanost.** Ako primijetite opisane učinke, nemojte voziti niti raditi na strojevima ili s alatima.

### Efavirenz Teva sadrži laktozu

Ovaj lijek sadrži 9,98 mg laktoze (u obliku hidrata) po tableti.

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

### Efavirenz Teva sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## 3. Kako uzimati Efavirenz Teva

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Preporučuje se tabletu progutati cijelu s vodom. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako u nešto niste sigurni. Liječnik će Vam dati upute o prikladnom doziranju.

- Doza lijeka za odrasle je 600 mg jedanput na dan.
- Dozu lijeka Efavirenz Teva možda će trebati povišiti ili sniziti ako uzimate i neke druge lijekove (pogledajte Drugi lijekovi i Efavirenz Teva).
- Efavirenz Teva uzima se kroz usta. Preporučuje se uzimati ga na prazan želudac, po mogućnosti prije spavanja. To može ublažiti neke nuspojave (npr. omaglicu, pospanost). Prazan želudac obično znači 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka.
- Preporučuje se tabletu progutati cijelu s vodom.
- Efavirenz Teva morate uzimati svaki dan.

- Efavirenz Teva nikada ne smijete uzimati kao jedini lijek za liječenje HIV infekcije. Uvijek se mora uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima koji djeluju protiv HIV virusa.

### **Primjena u djece i adolescenata**

- Efavirenz Teva filmom obložene tablete nisu prikladne za djecu tjelesne težine manje od 40 kg.
- Doza lijeka za djecu tjelesne težine 40 kg ili više je 600 mg jedanput na dan.

### **Ako uzmete više lijeka Efavirenz Teva nego što ste trebali**

Uzmete li previsoku dozu Efavirensa Teva, javite se liječniku ili u najbližu hitnu službu radi savjeta. Ponesite sa sobom bočicu lijeka da lakše možete opisati što ste uzeli.

### **Ako ste zaboravili uzeti Efavirenz Teva**

Pokušajte ne propustiti dozu lijeka. **Ako ipak propustite uzeti dozu**, sljedeću dozu uzmite što je prije moguće, ali nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako trebate pomoć u planiranju najpogodnijeg vremena za uzimanje lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

### **Ako prestanete uzimati Efavirenz Teva**

**Kad se Vaša zaliha lijeka Efavirenz Teva približi kraju**, nabavite novo pakiranje od svog liječnika ili ljekarnika. To je vrlo važno jer ako prestanete uzimati lijek, makar i na kratko, količina virusa opet može porasti. Tada virus može postati otporniji na liječenje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4.    Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Kod liječenja HIV infekcije, nije uvijek moguće procijeniti jesu li neke nuspojave nastale zbog primjene lijeka Efavirenz Teva ili drugih lijekova koji se istodobno uzimaju, ili zbog same HIV bolesti.

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Najčešće nuspojave povezane s primjenom efavirensa u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV-a su kožni osip i simptomi živčanog sustava.

Ako Vam se pojavi osip, odmah se obratite svom liječniku jer neki osipi mogu biti ozbiljni. Međutim, u većini slučajeva osip se povuče, a da nije potrebno mijenjati terapiju Efavirenzom Teva. Osip se puno češće pojavljuje u djece nego u odraslih liječenih efavirenzom.

Simptomi živčanog sustava obično se pojavljuju na početku liječenja i u pravilu se smanjuju u prvih nekoliko tjedana. U jednom su se ispitivanju simptomi živčanog sustava često pojavljivali u prvih 1-3 sata nakon uzimanja doze lijeka. Ako se u Vas pojave opisani simptomi, liječnik Vam može predložiti da Efavirenz Teva uzimate prije spavanja i na prazan želudac. Neki bolesnici imaju ozbiljnije simptome koji mogu utjecati na raspoloženje ili sposobnost rasuđivanja. Neki bolesnici su počinili samoubojstvo. Te nuspojave češće se javljaju u bolesnika koji su bolovali od neke psihičke bolesti.

Odmah obavijestite svog liječnika ako se tijekom uzimanja Efavireza Teva pojave opisani simptomi ili bilo koja druga nuspojava.

### **Obavijestite svog liječnika ako primijetite neku od sljedećih nuspojava:**

#### **Vrlo često (javljaju se u više od 1 na 10 korisnika)**

- kožni osip

#### **Često (javljaju se u 1 do 10 na 100 korisnika)**

- neuobičajeni snovi, poteškoće s koncentracijom, omaglica, glavobolja, poteškoće sa spavanjem, pospanost, poteškoće s koordinacijom ili ravnotežom
- bol u trbuhu, proljev, mučnina, povraćanje
- svrbež
- umor
- osjećaj tjeskobe, depresivno raspoloženje

#### *Pretrage mogu pokazati:*

- povišene razine jetrenih enzima u krvi
- povišene razine triglicerida (masnih kiselina) u krvi

#### **Manje često (javljaju se u 1 do 10 na 1000 korisnika)**

- nervoza, zaboravljivost, smetenost, napadaji, neuobičajene misli
- zamagljen vid
- osjećaj da se sve okreće ili tlo naginje (vrtoglavica)
- bol u trbuhu (želucu) prouzročena upalom gušterače
- alergijska reakcija (preosjetljivost) koja može prouzročiti teške kožne reakcije (multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom)
- žuta boja kože ili bjeloočnica, svrbež ili bolovi u trbuhu (želucu) prouzročeni upalom jetre
- povećanje dojki u muškaraca
- ljutito ponašanje, promjene raspoloženja, vidno ili slušno opažanje pojava koje zapravo ne postoje (halucinacije), manija (psihičko stanje koje označavaju epizode pretjerane aktivnosti, ushita ili razdražljivosti), paranoja, suicidalne misli, katatonija (stanje u kojem je bolesnik neko vrijeme nepomičan i ne govori)
- zviždanje, zvonjava ili drugi uporno prisutni šumovi u ušima
- tremor (drhtanje)
- crvenilo praćeno osjećajem užarenosti

#### *Pretrage mogu pokazati:*

- povišene razine kolesterola u krvi

#### **Rijetko (javljaju se u 1 do 10 na 10 000 korisnika)**

- osip koji svrbi uzrokovan reakcijom na Sunčevu svjetlost
- kod primjene efavireza nastupilo je zatajenje jetre, koje je u nekim slučajevima dovelo do smrti ili presađivanja jetre. U većini slučajeva radi se o bolesnicima s već postojećom bolešću jetre, ali je nekoliko slučajeva zabilježeno i u bolesnika koji nisu imali bolest jetre.
- neobjašnjivi osjećaj jada, koji nije povezan s halucinacijama, ali može biti teško jasno ili razumno razmišljati
- samoubojstvo

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Efavirenz Teva**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Efavirenz Teva sadrži

- Jedna Efavirenz Teva filmom obložena tableta sadrži 600 mg djelatne tvari efavirenz.
- Drugi sastojci u jezgri su mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, natrijev laurilsulfat, natrijev škroboglikolat (tip A), poloksamer 407 i magnezijev stearat. Sastojak film ovojnice sadrži hipromelozu, laktozu hidrat, titanijev dioksid, makrogol/PEG 3350, triacetin i žuti željezov oksid.

### Kako Efavirenz Teva izgleda i sadržaj pakiranja

- Filmom obložena tableta: žuta filmom obložena tableta oblika kapsule, s oznakom “Teva” na jednoj i “7541” na drugoj strani
- Efavirenz Teva dostupan je u pakiranjima sa 30, 90 filmom obloženih tableta ili 30 x 1/90 x 1 filmom obloženih tableta (u perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze) ili višestrukom pakiranju u paketu ili u kutiji sa 90 filmom obloženih tableta (3 pakiranja sa 30 x 1 filmom obložena tableta). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

### Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

<b>België/Belgique/Belgien</b> Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tél/Tel: +32 38207373	<b>Lietuva</b> UAB Teva Baltics Tel: +370 52660203
<b>България</b> Тева Фарма ЕАД Тел: +359 24899585	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Belgique/Belgien Tél/Tel: +32 38207373
<b>Česká republika</b> Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Tel: +420 251007111	<b>Magyarország</b> Teva Gyógyszergyár Zrt. Tel: +36 12886400
<b>Danmark</b> Teva Denmark A/S Tlf: +45 44985511	<b>Malta</b> Teva Pharmaceuticals Ireland L-Irlanda Tel: +44 2075407117

<b>Deutschland</b> TEVA GmbH Tel: +49 73140208	<b>Nederland</b> Teva Nederland B.V. Tel: +31 8000228400
<b>Eesti</b> UAB Teva Baltics Eesti filiaal Tel: +372 6610801	<b>Norge</b> Teva Norway AS Tlf: +47 66775590
<b>Ελλάδα</b> Specifar A.B.E.E. Τηλ: +30 2118805000	<b>Österreich</b> ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Tel: +43 1970070
<b>España</b> Teva Pharma, S.L.U. Tel: +34 913873280	<b>Polska</b> Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Tel: +48 223459300
<b>France</b> Teva Santé Tél: +33 155917800	<b>Portugal</b> Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: +351 214767550
<b>Hrvatska</b> Pliva Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 13720000	<b>România</b> Teva Pharmaceuticals S.R.L. Tel: +40 212306524
<b>Ireland</b> Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +44 2075407117	<b>Slovenija</b> Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 15890390
<b>Ísland</b> Teva Pharma Iceland ehf. Sími: +354 5503300	<b>Slovenská republika</b> TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Tel: +421 257267911
<b>Italia</b> Teva Italia S.r.l. Tel: +39 028917981	<b>Suomi/Finland</b> Teva Finland Oy Puh/Tel: +358 201805900
<b>Κύπρος</b> Specifar A.B.E.E. Ελλάδα Τηλ: +30 2118805000	<b>Sverige</b> Teva Sweden AB Tel: +46 42121100
<b>Latvija</b> UAB Teva Baltics filiāle Latvijā Tel: +371 67323666	<b>United Kingdom (Northern Ireland)</b> Teva Pharmaceuticals Ireland Ireland Tel: +44 2075407117

**Ova je uputa je zadnji put revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>.