

Lijek koji više nije odobren

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

SUSTIVA 50 mg tvrde kapsule
SUSTIVA 100 mg tvrde kapsule
SUSTIVA 200 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

SUSTIVA 50 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg efavirenza.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 28,5 mg laktoze (u obliku hidrata).

SUSTIVA 100 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg efavirenza.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 57,0 mg laktoze (u obliku hidrata).

SUSTIVA 200 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg efavirenza.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 114 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

SUSTIVA 50 mg tvrde kapsule

Tamnožuto-bijele, s otisnutom oznakom „SUSTIVA“ na tamnožutoj kapici i „50 mg“ na bijelom tijelu.

SUSTIVA 100 mg tvrde kapsule

Bijele, s otisnutom oznakom „SUSTIVA“ na tijelu i „100 mg“ na kapici.

SUSTIVA 200 mg tvrde kapsule

Tamnožute, s otisnutom oznakom „SUSTIVA“ na tijelu i „200 mg“ na kapici.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

SUSTIVA je indicirana u kombiniranom antivirusnom liječenju odraslih, adolescenata i djece u dobi od 3 mjeseca i starijih te tjelesne težine od najmanje 3,5 kg, zaraženih virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1).

SUSTIVA nije adekvatno ispitana u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću, odnosno u bolesnika s brojem CD4 <50 stanica/mm³ ili u onih u kojih nije uspjelo liječenje protokolima s inhibitorom proteaze (IP). Iako nije dokazana križna rezistencija između efavirenza i inhibitora proteaze, zasad

nema dovoljno podataka o djelotvornosti naknadne primjene kombinirane terapije temeljene na inhibitorima proteaze nakon neuspjeha terapije u koju je bila uključena SUSTIVA.

Za sažetak kliničkih i farmakodinamičkih podataka vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s HIV infekcijom.

Doziranje

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

Radi lakšeg podnošenja nuspojava na živčani sustav, preporučuje se uzimanje lijeka prije spavanja (vidjeti dio 4.8).

Odrasli

Preporučena doza lijeka efavirenz u kombinaciji s nukleozidnim analogima inhibitora reverzne transkriptaze (engl. *nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors*, NRTI), s inhibitorom proteaze ili bez njega (vidjeti dio 4.5), jest 600 mg peroralno, jedanput na dan.

Prilagodba doze

Ako se efavirenz primjenjuje istodobno s vorikonazolom doza održavanja vorikonazola mora se povisiti na 400 mg svakih 12 sati, a doza lijeka efavirenz sniziti za 50%, tj. na dozu od 300 mg jedanput na dan. Nakon prestanka liječenja vorikonazolom ponovno treba uvesti početnu dozu efavirenza (vidjeti dio 4.5).

Ako se efavirenz primjenjuje istodobno s rifampicinom u bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više može se razmotriti povećanje doze lijeka efavirenz na 800 mg na dan (vidjeti dio 4.5).

Djeca i adolescenti (3 mjeseca do 17 godina)

Preporučene doze efavirenza u kombinaciji s inhibitorom proteaze i/ili NRTI-ma za bolesnike u dobi između 3 mjeseca i 17 godina prikazane su u Tablici 1. Efavirenz cijele tvrde kapsule smiju se davati samo djeci koja sigurno mogu progutati tvrde kapsule.

Tablica 1: Doza za djecu koju treba primjenjivati jedanput na dan*

Tjelesna težina kg	Doza efavirenza (mg)	Broj kapsula ili tableta i jačina za primjenu
3,5 do < 5	100	jedna kapsula od 100 mg
5 do < 7,5	150	jedna kapsula od 100 mg + jedna kapsula od 50 mg
7,5 do < 15	200	jedna kapsula od 200 mg
15 do < 20	250	jedna kapsula od 200 mg + jedna kapsula od 50 mg
20 do < 25	300	tri kapsule od 100 mg
25 do < 32,5	350	tri kapsule od 100 mg + jedna kapsula od 50 mg
32,5 do < 40	400	dvije kapsule od 200 mg
≥ 40	600	jedna tableta od 600 mg ILI tri kapsule od 200 mg

*Za informacije o bioraspoloživosti sadržaja kapsule pomiješanog s hranom, vidjeti dio 5.2.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s blagom bolešću jetre mogu se liječiti uobičajenim preporučenim dozama efavirenza. Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog mogućih nuspojava ovisnih o dozi, osobito simptoma živčanog sustava (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka efavirenz u djece mlađe od 3 mjeseca ili u djece tjelesne težine manje od 3,5 kg nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

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

Bolesnici koji ne mogu progutati kapsulu

Posipanje sadržaja kapsule: za bolesnike od najmanje 3 mjeseca starosti i tjelesne težine od najmanje 3,5 kg koji ne mogu progutati kapsulu, sadržaj kapsule može se primijeniti s malom količinom hrane koristeći kao način primjene posipanje sadržaja kapsule (vidjeti dio 6.6 za upute). Nikakva dodatna hrana ne smije se uzimati u razdoblju do 2 sata nakon uzimanja efavirenza.

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 niti ergot alkaloidima (npr. ergotaminom, dihidroergotaminom, ergonovinom i metilergonovinom) jer kompeticija efavirenza za CYP3A4 može uzrokovati inhibiciju metabolizma i stvoriti mogućnost pojave ozbiljnih i/ili po život opasnih nuspojava [npr. srčanih aritmija, produljene sedacije ili respiratorne depresije] (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 ejekcijske frakcije lijeve klijetke.
- teške poremećaje ravnoteže elektrolita, npr. hipokalijemiju ili hipomagneziju.

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

Navedeni lijekovi uključuju:

- antiaritmike skupina IA i III,
- neuroleptike, antidepressive,
- 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 jedini lijek u liječenju HIV-a niti ga se smije kao jedinog dodavati neučinkovitom režimu liječenja. Monoterapijska primjena efavirenza brzo dovodi do nastanka rezistentnog soja virusa. Pri izboru novih antiretrovirusnih lijekova za kombiniranu primjenu s efavirenzom mora se razmotriti mogućnost razvoja virusne križne rezistencije (vidjeti dio 5.1).

Ne preporučuje se istodobna primjena efavirenza s tabletama koje sadrže fiksnu kombinaciju efavirenza, emtricitabina i tenofoviridizoproksila 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).

Prilikom propisivanja lijekova istodobno s lijekom efavirenz, liječnici moraju proučiti odgovarajući Sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove.

Ako se prekine primjena jednog od antiretrovirusnih lijekova u kombiniranoj terapiji zbog sumnje na nepodnošenje, mora se ozbiljno razmotriti istodobni prekid liječenja svim antiretrovirusnim lijekovima. Antiretrovirusni lijekovi se moraju ponovno početi uzimati u isto vrijeme po povlačenju simptoma intolerancije. Ne preporučuje se intermitentna monoterapija niti sekvencijalno ponovno uvođenje antiretrovirusnih lijekova zbog povećane mogućnosti selekcije rezistentnog virusa.

Osip

U kliničkim ispitivanjima efavirenza prijavljen je blag do umjeren osip, koji se obično povlačio u nastavku liječenja. Primjena odgovarajućih antihistaminika i/ili kortikosteroida može poboljšati podnošljivost lijeka i ubrzati nestajanje osipa. Jak osip praćen nastajanjem mjehurića, vlažnom deskvamacijom ili ulceracijama prijavljen je u manje od 1% bolesnika liječenih efavirenzom. Incidencija multififormnog eritema ili Stevens-Johnsonovog sindroma bila je približno 0,1%. Liječenje efavirenzom mora se prekinuti u bolesnika u kojih se razvio jak osip s mjehurićima, deskvamacijom, zahvaćanjem sluznice ili vrućicom. Prekine li se liječenje efavirenzom, mora se razmotriti i prekid liječenja drugim antiretrovirusnim lijekovima kako bi se izbjegao razvoj rezistentnih virusa (vidjeti dio 4.8).

Iskustvo s primjenom efavirenza u bolesnika koji su prekinuli liječenje drugim antiretrovirusnim lijekovima iz skupine NNRTI-ja je ograničeno (vidjeti dio 4.8). Efavirenz se ne preporučuje bolesnicima koji su imali po život opasnu kožnu reakciju (npr. Stevens-Johnsonov sindrom) tijekom uzimanja nekog drugog NNRTI-ja.

Psihijatrijski simptomi

U bolesnika liječenih efavirenzom prijavljene su psihijatrijske nuspojave. Čini se da u bolesnika s psihijatrijskim poremećajima u anamnezi postoji povećan rizik od razvoja ozbiljnih psihijatrijskih nuspojava. To se posebno odnosi na tešku depresiju koja se češće javljala u bolesnika s depresijom u anamnezi. Nakon stavljanja lijeka u promet također su prijavljeni slučajevi teške depresije, samoubojstava, deluzija, psihotičnog ponašanja i katatonije. Bolesnike se mora savjetovati da se u slučaju pojave simptoma poput teške depresije, psihoze ili suicidalnih misli odmah obrate svom liječniku kako bi se procijenila mogućnost povezanosti simptoma s primjenom efavirenza te ustanovilo nadmašuju li rizici nastavka liječenja njenu korist, ako se povezanost potvrdi (vidjeti dio 4.8).

Simptomi živčanog sustava

Simptomi poput omaglice, nesanice, somnolencije, poremećene koncentracije i neuobičajenih snova, ali i drugi simptomi, često su prijavljivane nuspojave u bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali efavirenz u dozi od 600 mg na dan (vidjeti dio 4.8). Simptomi živčanog sustava obično se počinju javljati prvog ili drugog dana liječenja i uglavnom nestaju nakon 2 do 4 tjedna. Ako se ovi česti simptomi pojave, bolesnike se mora informirati da će se njihovo stanje vjerojatno poboljšati s nastavkom liječenja i da njihova pojava nije predznak kasnijeg nastupa nekih manje čestih psihijatrijskih simptoma.

Napadaji

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika koji su uzimali efavirenz zabilježene su konvulzije, uglavnom u onih s poznatom anamnezom napadaja. Bolesnicima koji istodobno primaju antikonvulzivne lijekove koji se primarno razgrađuju u jetri, kao što su fenitoin, karbamazepin i fenobarbital, potrebno je periodički kontrolirati koncentracije u plazmi. U ispitivanju interakcije lijekova istodobna primjena karbamazepina s efavirenzom snizila je koncentraciju karbamazepina u plazmi (vidjeti dio 4.5). Nužan je oprez u svih bolesnika s napadajima u anamnezi.

Jetreni događaji

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

Produljenje QTc intervala

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

Razmotrite primjenu alternativne terapije umjesto istodobne primjene efavirenza 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 lijeka efavirenz s hranom može povećati izloženost efavirenu (vidjeti dio 5.2) i može povećati učestalost nuspojava (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se uzimati lijek efavirenz na prazan želudac, po mogućnosti prije spavanja.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunološkom deficijencijom u trenutku uvođenja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma.

Ovakve su se reakcije obično javljale u prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne infekcije mikobakterijama i pneumonija uzrokovana uzročnikom *Pneumocystis jiroveci* (ranije poznatim kao *Pneumocystis carinii*). Svaki simptom upale mora se procijeniti i po potrebi započeti liječenje. U uvjetima imunološke reaktivacije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao npr. Gravesova bolest i autoimunog hepatitisa); 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 smatra da je etiologija osteonekroze multifaktorijalna (uključujući uzimanje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, jaku imunosupresiju, povećan indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili u bolesnika izloženih dugotrajnoj kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Bolesnike se mora uputiti da potraže liječničku pomoć osjete li tupu bol i probadanja u zglobovima, ukočenost zglobova ili imaju poteškoća pri pokretima.

Posebne populacije

Bolest 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 na temelju kojih bi se moglo zaključiti je li potrebna prilagodba doze. Budući da se efavirenz značajno metabolizira posredstvom citokroma P450 te zbog ograničenog kliničkog iskustva u bolesnika s kroničnom bolešću jetre, potreban je oprez pri primjeni efavirenza u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Te bolesnike se mora pažljivo pratiti zbog nuspojava ovisnih o dozi, osobito simptoma živčanog sustava. Laboratorijske pretrage moraju se provesti u periodičkim intervalima radi procjene njihove bolesti jetre (vidjeti dio 4.2).

Sigurnost i djelotvornost efavirenza nisu utvrđene u bolesnika sa značajnim podležećim poremećajima funkcije jetre. Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji se liječe kombiniranom antiretrovirusnom terapijom izloženi su povećanom riziku od razvoja teških i potencijalno smrtonosnih jetrenih nuspojava. U bolesnika s već oštećenom funkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, tijekom kombiniranog antiretrovirusnog liječenja pojavljuju se učestaliji poremećaji funkcije jetre te ih se stoga mora nadzirati sukladno uobičajenoj praksi. Primijete li se znakovi pogoršanja bolesti jetre ili su vrijednosti serumskih transaminaza trajno povišene više od 5 puta iznad gornje granice normale, treba procijeniti korist nastavka liječenja efavirenzom u odnosu na mogući rizik značajnog toksičnog oštećenja jetre. U tih se bolesnika mora razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika koji se liječe drugim lijekovima koji imaju hepatotoksičan učinak preporučuje se i praćenje jetrenih enzima. U slučaju istodobne antivirusne terapije za liječenje hepatitisa B ili C treba proučiti i relevantne informacije za te lijekove.

Insuficijencija bubrega

Farmakokinetika efavirenza nije ispitivana u bolesnika s insuficijencijom bubrega. S obzirom da se manje od 1% doze efavirenza izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku, utjecaj oštećenja bubrega na eliminaciju efavirenza trebao bi biti minimalan (vidjeti dio 4.2). Budući da nema iskustva s

primjenom u bolesnika s teškim zatajenjem bubrega, preporučuje se strogi nadzor bolesnika u toj populaciji.

Stariji bolesnici

Klinička ispitivanja nisu provedena na dovoljnom broju starijih bolesnika da bi se moglo utvrditi razlikuje li se njihov odgovor na liječenje od onoga u mlađih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Efavirenz nije ispitivan u djece mlađe od 3 mjeseca niti u djece čija je tjelesna težina manja od 3,5 kg. Stoga se efavirenz ne smije davati djeci mlađoj od 3 mjeseca.

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.

Laktoza

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

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 inducirati CYP2C19 i CYP2C9. Međutim, *in vitro* je uočena i inhibicija te neto učinak istodobne primjene sa supstratima tih enzima nije razjašnjen (vidjeti dio 5.2).

Izloženost efavirenzom može se povećati kada se primjenjuje s lijekovima (npr. ritonavirovom) ili hranom (npr. sokom od grejpa) koji inhibiraju aktivnost CYP3A4 ili CYP2B6. Tvari ili biljni pripravci (npr. ekstrakti *Ginkga bilobe* i gospine trave) koji induciraju te enzime mogu povisiti smanjene koncentracije efavirenta 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 efavirenta 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 ni ergot alkaloidima (npr. ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin) jer inhibicija njihovog metabolizma može uzrokovati ozbiljne i po život opasne štetne 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 zato što gospina trava izaziva indukciju enzima koji metaboliziraju lijek i/ili transportnih proteina. Ako bolesnik već uzima gospinu travu, mora prestati s njezinom primjenom te provjeriti koncentraciju 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 2 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 lijekovi popisane su u Tablici 2 (povećanje je označeno kao "↑", smanjenje kao "↓", bez promjene kao "↔", a jedanput svakih 8 ili 12 sati kao "svakih 8h" ili "svakih 12h"). Ako su dostupni, podaci o intervalima pouzdanosti od 90% ili 95% navedeni su u zagradama. Ispitivanja su provedena u zdravih ispitanika, osim ako nije drugačije navedeno.

Tablica 2: Interakcije između efavirenta i drugih lijekova u odraslih

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max} , C_{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirentom
ANTIINFektivni		
HIV antivirusni lijekovi		
Inhibitori proteaze (IP)		
atazanavir/ritonavir/efavirent (400 mg jedanput na dan/100 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan, sve uzeto uz hranu)	atazanavir (popodne): AUC: ↔* (↓ 9 do ↑ 10) C_{max} : ↑ 17%* (↑ 8 do ↑ 27) C_{min} : ↓ 42%* (↓ 31 do ↓ 51)	Ne preporučuje se istodobna primjena efavirenta s atazanavirom/ritonavikom. 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 efavirentom, pod pomnim kliničkim nadzorom.
atazanavir/ritonavir/efavirent (400 mg jedanput na dan/200 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan, sve uzeto uz hranu)	atazanavir (popodne): AUC: ↔*/** (↓ 10 do ↑ 26) C_{max} : ↔*/** (↓ 5 do ↑ 26) C_{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 do ↑ 49) (indukcija CYP3A4) * u usporedbi s kombinacijom atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jedanput na dan navečer, bez efavirenta. Ovo sniženje C_{min} atazanavira može negativno utjecati na djelotvornost atazanavira. ** na temelju povijesne usporedbe	
darunavir/ritonavir/efavirent (300 mg dvaput na dan*/100 mg dvaput na dan/600 mg jedanput na dan) * niža doza od preporučene, očekuju se isti nalazi i kod preporučene doze	darunavir: AUC: ↓ 13% C_{min} : ↓ 31% C_{max} : ↓ 15% (indukcija CYP3A4) efavirent: AUC: ↑ 21% C_{min} : ↑ 17% C_{max} : ↑ 15% (inhibicija CYP3A4)	Primjena efavirenta u kombinaciji s darunavirom/ritonavikom u dozi od 800/100 mg jedanput na dan može rezultirati suboptimalnim C_{min} darunavira. Ako se efavirent primjenjuje u kombinaciji s darunavirom/ritonavikom, treba primijeniti dozu darunavira/ritonavira od 600/100 mg dvaput na dan. Ova kombinacija mora se primjenjivati uz oprez. Vidjeti i navode za ritonavir, niže u tablici.
fosamprenavir/ritonavir/efavirent (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.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max} , C_{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz	Interakcija nije ispitivana.	Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog od navedenih lijekova.
fosamprenavir/sakvinavir/efavirenz	Interakcija nije ispitivana.	Ne preporučuje se jer se za oba IP-a očekuje značajno smanjena izloženost.
indinavir/efavirenz (800 mg svakih 8h/200 mg jedanput na dan)	indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 do ↓ 47) C_{min} : ↓ 40% Slično smanjenje izloženosti indinaviru opaženo je kad se indinavir 1000 mg svakih 8h primjenjivao s efavirenzom 600 mg na dan. (indukcija CYP3A4) efavirenz: Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.	Kad se odabire režim koji uključuje i efavirenz i indinavir potrebno je uzeti u obzir opsežnost opaženih farmakokinetičkih interakcija budući da nije utvrđen klinički značaj sniženih koncentracija indinavira. Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenza kad se daje s indinavirom ili indinavirom/ritonavirom. Vidjeti i navode za ritonavir, niže u tablici.
indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg dvaput na dan/100 mg dvaput na dan/600 mg jedanput na dan)	indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 do ↓ 32) ^b C_{max} : ↓ 17% (↓ 6 do ↓ 26) ^b C_{min} : ↓ 50% (↓ 40 do ↓ 59) ^b efavirenz: Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija. Geometrijska srednja vrijednost C_{min} indinavira (0,33 mg/l) kad se davao s ritonavirom i efavirenzom bila je viša od povijesne srednje vrijednosti C_{min} (0,15 mg/l) kad se indinavir davao sam u dozi od 800 mg svakih 8h. U bolesnika s HIV-1 infekcijom (n=6), farmakokinetika indinavira i efavirenza općenito je bila usporediva s onom u nezaraženih dobrovoljaca.	

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max} , C_{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
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 efavirena	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 mora se 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.
nelfinavir/efavirenz (750 mg svakih 8h/600 mg jedanput na dan)	nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 do ↑ 34) C_{max}: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 33) Ova se kombinacija općenito dobro podnosi.	Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog od navedenih lijekova.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekhanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
ritonavir/efavirenz (500 mg dvaput na dan/600 mg jedanput na dan)	ritonavir: jutarnji AUC: ↑ 18% (↑ 6 do ↑ 33) večernji AUC: ↔ jutarnji C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 do ↑ 38) večernji C_{max}: ↔ jutarnji C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 do ↑ 86)^b večernji C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 do ↑ 50)^b efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 do ↑ 46)^b (inhibicija oksidativnog metabolizma posredovanog izoenzima CYP-a) Kad se efavirenz davao 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). Nije dostupno dovoljno podataka o podnošljivosti efavirenza s niskom dozom ritonavira (100 mg jedanput ili dvaput na dan).	Kad se efavirenz primjenjuje s niskom dozom ritonavira, mora se uzeti u obzir mogućnost povećane incidencije štetnih događaja povezanih s efavirenzom zbog moguće farmakodinamičke interakcije.
sakvinavir/ritonavir/efavirenz	Interakcija nije ispitivana.	Nema dostupnih podataka da bi se mogla dati preporuka za doziranje. Vidjeti i navode za ritonavir, gore u tablici. Ne preporučuje se primjena efavirenza u kombinaciji sa sakvinavirom kao jedinim inhibitorom proteaze.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max} , C_{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
Antagonist CCR5		
maravirok/efavirenz (100 mg dvaput na dan/600 mg jedanput na dan)	maravirok: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 do ↓ 51) C_{max} : ↓ 51% (↓ 37 do ↓ 62) Koncentracije efavirenza nisu mjerene, ne očekuje se nikakav učinak.	Vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za lijek koji sadrži maravirok.
Inhibitori integraze		
raltegravir/efavirenz (400 mg u jednokratnoj dozi/ -)	raltegravir: AUC: ↓ 36% C_{12} : ↓ 21% C_{max} : ↓ 36% (indukcija UGT1A1)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.
NRTI i NNRTI		
NRTI/efavirenz	Specifična ispitivanja interakcija između efavirenza i NRTI-ja nisu provedena osim za lamivudin, zidovudin i tenofoviridizoproksil. Ne očekuju se klinički značajne interakcije jer se NRTI ne metaboliziraju istim putem kao efavirenz pa nije vjerojatno da bi došlo do kompeticije za iste metaboličke enzime i putove eliminacije.	Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog lijeka.
NNRTI/efavirenz	Interakcija nije ispitivana.	Kako se primjena dva NNRTI-ja nije pokazala korisnom u smislu djelotvornosti i sigurnosti, istodobna primjena efavirenza i drugog NNRTI-ja se ne preporučuje.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
Hepatitis C antivirusni lijekovi		
boceprevir/efavirenz (800 mg triput na dan/600 mg jedanput na dan)	boceprevir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44% efavirenz: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (indukcija CYP3A - utjecaj na boceprevir) *0-8 sati Nema utjecaja (↔) jednako smanjenje procjene srednje vrijednosti omjera od ≤ 20% ili povećanje procjene srednje vrijednosti omjera od ≤ 25%	Najniže koncentracije boceprevira u plazmi bile su smanjene kada se primjenjivao s efavirenzom. Klinički ishod ovog opaženog smanjenja najnižih koncentracija boceprevira u plazmi nije direktno procijenjen.
telaprevir/efavirenz (1125 mg svakih 8h/600 mg jedanput na dan)	telaprevir (u odnosu na 750 mg svakih 8h) AUC: ↓ 18% (↓ 8 do ↓ 27) C _{max} : ↓ 14 % (↓ 3 do ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 do ↓ 34) efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 do ↓ 26) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 15 do ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 do ↓ 19) (indukcija CYP3A efavirenzom)	Ako se efavirenz i telaprevir primjenjuju istodobno, telaprevir u dozi od 1125 mg treba primijeniti svakih 8 sati.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
simeprevir/efavirenz (150 mg jedanput na dan /600 mg jedanput na dan)	simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 do ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 do ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 do ↓ 92) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Nema utjecaja (↔) jednako smanjenje procjene srednje vrijednosti omjera od ≤20% ili povećanje procjene srednje vrijednosti omjera od ≤25% (indukcija CYP3A4 enzima)	Istodobna primjena simprevira s efavirenzom rezultirala je značajnim smanjenjem koncentracija simprevira u plazmi zbog indukcije CYP3A efavirenzom, što može rezultirati gubitkom terapijskog učinka simprevira. Istodobna primjena simprevira s efavirenzom se ne preporučuje.
sofosbuvir/velpatasvir	↔sofosbuvir ↓velpatasvir ↔efavirenz	Istodobna primjena sofosbuvira/velpatasvira s efavirenzom uzrokovala je smanjenje (približno 50%) sistemske izloženosti velpatasviru. Mekanizam 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/velpatasvir.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
Inhibitor proteaze: elbasvir/grazoprevir	↓elbasvir ↓grazoprevir ↔efavirenz	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. 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.
Antibiotici		
azitromicin/efavirenz (600 mg jednokratna doza/400 mg jedanput na dan)	Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.	Nije potrebno prilagođavati dozu ni jednog lijeka.
klaritromicin/efavirenz (500 mg svakih 12h/400 mg jedanput na dan)	klaritromicin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 do ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 35) klaritromicin 14-hidroksimetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 do ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 do ↑ 69) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 do ↑ 19) (indukcija CYP3A4) Osip se pojavio u 46% nezaraženih dobrovoljaca koji su primali efavirenz i klaritromicin.	Klinički značaj opaženih promjena koncentracije klaritromicina u plazmi nije poznat. Može se razmotriti primjena alternative klaritromicinu (npr. azitromicin). Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenza.
drugi makrolidni antibiotici (npr. eritromicin)/efavirenz	Interakcija nije ispitivana.	Nema dostupnih podataka da bi se mogla dati preporuka za dozu.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max} , C_{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
Antimikobakterijski lijekovi		
rifabutin/efavirenz (300 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan)	rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 do ↓ 47) C_{max} : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) C_{min} : ↓ 45% (↓ 31 do ↓ 56) efavirenz: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↓ 12% (↓ 24 do ↑ 1) (indukcija CYP3A4)	Dnevnu dozu rifabutina mora se povećati za 50% kad se primjenjuje s efavirenzom. Treba razmotriti udvostručenje doze rifabutina u režimima u kojima se rifabutin primjenjuje 2 ili 3 puta tjedno u kombinaciji s efavirenzom. Klinički učinak ove prilagodbe doze nije dostatno procijenjen. Kod prilagodbe doze mora se uzeti u obzir podnošljivost i virološki odgovor u pojedinog bolesnika (vidjeti dio 5.2).
rifampicin/efavirenz (600 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan)	efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 36) C_{max} : ↓ 20% (↓ 11 do ↓ 28) C_{min} : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) (indukcija CYP3A4 i CYP2B6)	Kod istodobne primjene rifampicina u bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više, povećanje dnevne doze efavirenza na 800 mg može pružiti sličnu izloženost kao kod primjene dnevne doze od 600 mg bez rifampicina. Klinički učinak ove prilagodbe doze nije dostatno 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.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max} , C_{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
Antifungalni lijekovi		
itrakonazol/efavirenz (200 mg svakih 12h/600 mg jedanput na dan)	itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 do ↓ 53) C_{max} : ↓ 37% (↓ 20 do ↓ 51) C_{min} : ↓ 44% (↓ 27 do ↓ 58) (snižena koncentracija itrakonazola: indukcija CYP3A4) hidroksiitrakonazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 do ↓ 55) C_{max} : ↓ 35% (↓ 12 do ↓ 52) C_{min} : ↓ 43% (↓ 18 do ↓ 60) efavirenz: Nema klinički značajne farmakokinetičke promjene.	Budući da se ne može dati preporuka za dozu itrakonazola, mora se razmotriti primjena drugog antifungalnog lijeka.
posakonazol/efavirenz --/400 mg jedanput na dan	posakonazol: AUC: ↓ 50% C_{max} : ↓ 45% (indukcija UDP-G)	Istodobna primjena posakonazola i efavirenza mora se izbjegavati, osim ako je korist za bolesnika veća od rizika.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
vorikonazol/efavirenz (200 mg dvaput na dan/400 mg jedanput na dan) vorikonazol/efavirenz (400 mg dvaput na dan/300 mg jedanput na dan)	vorikonazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% vorikonazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 do ↑ 13)* C _{max} : ↑ 23% (↓ 1 do ↑ 53)* efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 do ↑ 29)** C _{max} : ↔** *u usporedbi s 200 mg dvaput na dan bez efavirenza ** u usporedbi s 600 mg jedanput na dan bez vorikonazola (kompetitivna inhibicija oksidativnog metabolizma)	Kad se efavirenz primjenjuje istodobno s vorikonazolom, doza održavanja vorikonazola mora se povisiti na 400 mg dvaput na dan, dok se doza efavirenza mora sniziti za 50%, tj. na 300 mg jedanput na dan. Kada liječenje vorikonazolom završi, mora se ponovno dati početna doza efavirenza.
flukonazol/efavirenz (200 mg jedanput na dan /400 mg jedanput na dan)	Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.	Nije potrebno prilagođavati dozu ni jednog lijeka.
ketokonazol i drugi imidazolski antimikotici	Interakcija nije ispitivana.	Nema dostupnih podataka da bi se mogla dati preporuka za dozu.
Antimalarici		
artemeter/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tableta, 6 doza od po 4 tablete, tijekom 3 dana/600 mg jedanput na dan)	artemeter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% dihidroartemisinin: AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% lumefantrin: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (indukcija CYP3A4)	Kod istodobne primjene efavirenza i artemeter/lumefantrin tableta potreban je oprez jer snižene koncentracije artemetera, dihidroartemisinina ili lumefantrina mogu rezultirati smanjenom antimalarijskom djelotvornošću.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
atovakon i progvanilklorid/efavirenz (250/100 mg u jednokratnoj dozi/600 mg jedanput na dan)	atovakvon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 do ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 to ↓ 61) progvanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 do ↓ 65) C _{max} : ↔	Istodobnu primjenu atovakona/progvanilklorida s efavirenzom treba izbjegavati.
Antihelmintici		
prazikvantel/efavirenz (jednokratna doza)	prazikvantel: AUC: ↓ 77%	Ne preporučuje se istodobna primjena s efavirenzom zbog značajnog smanjenja koncentracije prazikvantela u plazmi, uz rizik od neuspješnog liječenja zbog pojačanog metabolizma u jetri izazvanog efavirenzom. U slučaju da je ta kombinacija potrebna, može se razmotriti povećanje doze prazikvantela.
ANTACIDI		
aluminijev hidroksid-magnezijev hidroksid-simetikon antacid/efavirenz (30 mL u jednokratnoj dozi/400 mg u jednokratnoj dozi) famotidin/efavirenz (40 mg u jednokratnoj dozi/400 mg u jednokratnoj dozi)	Antacidi koji sadrže aluminijev/magnezijev hidroksid kao ni famotidin nisu mijenjali apsorpciju efavirenza.	Ne očekuje se da bi istodobna primjena efavirenza s lijekovima koji mijenjaju pH želuca utjecala na apsorpciju efavirenza.
ANKSIOLITICI		
lorazepam/efavirenz (2 mg u jednokratnoj dozi/600 mg jedanput na dan)	lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 do ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 do ↑ 32) Ove se promjene ne smatraju klinički značajnima.	Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog lijeka.
ANTIKOAGULANSI		
varfarin/efavirenz acenokumarol/efavirenz	Interakcija nije ispitivana. Efavirenz može povišiti ili sniziti plazmatske koncentracije i učinke varfarina ili acenokumarola.	Može biti potrebno prilagoditi dozu varfarina ili acenokumarola.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max} , C_{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
ANTI KONVULZIVI		
karbamazepin/efavirenz (400 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan)	karbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 do ↓ 33) C_{max} : ↓ 20% (↓ 15 do ↓ 24) C_{min} : ↓ 35% (↓ 24 do ↓ 44) efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 do ↓ 40) C_{max} : ↓ 21% (↓ 15 do ↓ 26) C_{min} : ↓ 47% (↓ 41 do ↓ 53) (sniženje koncentracije karbamazepina: indukcija CYP3A4; sniženje koncentracije efavirena: indukcija CYP3A4 i CYP2B6) U stanju dinamičke ravnoteže AUC, C_{max} i C_{min} aktivnog metabolita karbamazepin epoksida ostali su neizmijenjeni. Istodobna primjena viših doza efavirena ili karbamazepina nije ispitivana.	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	Interakcija nije ispitivana. Postoji mogućnost sniženja ili povišenja plazmatske koncentracije fenitoina, fenobarbitala i drugih antikonvulziva koji su supstrati izoenzima CYP450 kad se primjenjuju istodobno s efavirenzom.	Kad se efavirenz primjenjuje 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 efavirena. Ograničeni podaci pokazuju da nema klinički značajnog učinka na farmakokinetiku valproične kiseline.	Nije potrebno prilagođavati dozu efavirena. Bolesnike se mora nadzirati radi kontrole napadaja.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
vigabatrin/efavirenz gabapentin/efavirenz	Interakcija nije ispitivana. Klinički značajne interakcije se ne očekuju jer se vigabatrin i gabapentin izlučuju isključivo nepromijenjeni mokraćom i nije vjerojatno da će se natjecati za iste metaboličke enzime i putove eliminacije s efavirenzom.	Nije potrebno prilagođavati dozu ni jednog od ovih lijekova.
ANTIDEPRESIVI		
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)		
sertralin/efavirenz (50 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan)	sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 do ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 do ↓ 58) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 do ↑ 16) C _{min} : ↔ (indukcija CYP3A4)	Pri povišenju doze sertralina treba se voditi kliničkim odgovorom. Nije potrebno prilagođavati dozu efavirena.
paroksetin/efavirenz (20 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan)	Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.	Nije potrebno prilagođavati dozu ni jednog lijeka.
fluoksetin/efavirenz	Interakcija nije ispitivana. Kako fluoksetin ima sličan metabolički profil paroksetinu, tj. jak inhibitorni učinak na CYP2D6, može se očekivati sličan izostanak interakcija za fluoksetin.	Nije potrebno prilagođavati dozu ni jednog lijeka.
Inhibitor ponovne pohrane norepinefrina i dopamina		
bupropion/efavirenz [150 mg u jednokratnoj dozi (s odgođenim oslobađanjem)/600 mg jedanput na dan]	bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 do ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 47) hidroksibupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 do ↑ 80) (indukcija CYP2B6)	Dozu bupropiona treba povećavati u skladu s kliničkim odgovorom, ali se ne smije prekoračiti maksimalna preporučena doza bupropiona. Nije potrebno prilagođavati dozu efavirena.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
ANTIISTAMINICI		
cetirizin/efavirenz (10 mg jednokratna doza/600 mg jedanput na dan)	cetirizin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 do ↓ 30) Ove se promjene ne smatraju klinički značajnima. efavirenz: Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.	Nije potrebno prilagođavati dozu ni jednog lijeka.
KARDIOVASKULARNI LIJEKOVI		
Blokatori kalcijevih kanala		
diltiazem/efavirenz (240 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan)	diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 do ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 do ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 do ↓ 75) dezacetil-diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 do ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 do ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 do ↓ 75) N-monodezmetil diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 do ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 do ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 do ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 26) (indukcija CYP3A4) Povišenje vrijednosti farmakokinetičkih parametara efavirenza ne smatra se klinički značajnim.	Pri prilagodbi doze diltiazema treba se voditi kliničkim odgovorom (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za diltiazem). Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenza.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max} , C_{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
verapamil, felodipin, nifedipin i nikardipin	Interakcija nije ispitivana. 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).
HIPOLIPEMICI		
Inhibitori HMG Co-A reduktaze		
atorvastatin/efavirenz (10 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan)	atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 do ↓ 50) C_{max} : ↓ 12% (↓ 1 do ↓ 26) 2-hidroksi atorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 do ↓ 40) C_{max} : ↓ 13% (↓ 0 do ↓ 23) 4-hidroksi atorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 do ↓ 31) C_{max} : ↓ 47% (↓ 9 do ↓ 51) Ukupno aktivni inhibitori HMG Co-A reduktaze: AUC: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 41) C_{max} : ↓ 20% (↓ 2 do ↓ 26)	Razine kolesterola moraju se periodički kontrolirati. Može biti potrebno prilagođavati dozu atorvastatina (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za atorvastatin). Nije potrebno prilagođavati dozu efavirena.
pravastatin/efavirenz (40 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan)	pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 do ↓ 57) C_{max} : ↓ 18% (↓ 59 do ↑ 12)	Razine kolesterola moraju se periodički kontrolirati. Može biti potrebno prilagođavati dozu pravastatina (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za pravastatin). Nije potrebno prilagođavati dozu efavirena.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max} , C_{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
simvastatin/efavirenz (40 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan)	simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 do ↓ 73) C_{max} : ↓ 76% (↓ 63 do ↓ 79) simvastatinska kiselina: AUC: ↓ 58% (↓ 39 do ↓ 68) C_{max} : ↓ 51% (↓ 32 do ↓ 58) Ukupno aktivni inhibitori HMG Co-A reduktaze: AUC: ↓ 60% (↓ 52 do ↓ 68) C_{max} : ↓ 62% (↓ 55 do ↓ 78) (indukcija CYP3A4) Istodobna primjena efavirenta s atorvastatinom, pravastatinom ili simvastatinom nije utjecala na vrijednosti AUC ni C_{max} efavirenta	Razine kolesterola moraju se periodički kontrolirati. Može biti potrebno prilagođavati dozu simvastatina (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za simvastatin). Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenta.
rosuvastatin/efavirenz	Interakcija nije ispitivana. Rosuvastatin se uglavnom izlučuje neizmijenjen putem stolice pa se stoga ne očekuje interakcija s efavirenzom.	Nije potrebno prilagođivati dozu ni jednog lijeka.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
HORMONSKI KONTRACEPTIVI		
peroralni: etinilestradiol + norgestimat / efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan)	etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 do ↓ 25) norelgestromin (aktivni metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 do ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 do ↓ 85) levonorgestrel (aktivni metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 do ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 do ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 do ↓ 90) (indukcija metabolizma) efavirenz: nema klinički značajnih interakcija. Nije poznat klinički značaj ovih učinaka.	Uz hormonske kontraceptive mora se koristiti pouzdana mehanička metoda kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
injekcija: depo-medroksiprogesteron acetat (DMPA)/efavirenz (DMPA u jednokratnoj dozi od 150 mg i.m.)	U tromjesečnom ispitivanju interakcije 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 mora se koristiti pouzdana mehanička metoda kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni^a (mehanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
implantat: etonogestrel/efavirenz	Može se očekivati smanjena izloženost etonogestrelu (indukcija CYP3A4). Nakon stavljanja lijeka u promet povremeno je prijavljen izostanak kontraceptivnog učinka etonogestrela u bolesnika koji su uzimali efavirenz.	Uz hormonske kontraceptive mora se koristiti pouzdana mehanička metoda kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
IMUNOSUPRESIVI		
imunosupresivi koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interakcija nije ispitivana. 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. Kad se uvodi ili prekida liječenje efavirenzom, preporučuje se pažljivo pratiti koncentracije imunosupresiva tijekom najmanje 2 tjedna (dok se ne postignu stabilne koncentracije).
NEOPIOIDNI ANALGETICI		
metamizol/efavirenz	Istodobna primjena efavirena i metamizole, 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.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
OPIOIDI		
metadon/efavirenz (stabilna doza održavanja, 35-100 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan)	metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 do ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 do ↓ 59) (indukcija CYP3A4) U ispitivanju intravenskih ovisnika zaraženih HIV-om istodobna primjena efavirenza 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 smanjenoj izloženosti buprenorfinu, ni jedan bolesnik nije imao simptome ustezanja. Pri istodobnoj primjeni možda neće biti potrebna prilagodba doze buprenorfina ili efavirenza.

^a 90% interval pouzdanosti, osim ako nije drugačije navedeno.

^b 95% interval 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

Pogledajte nastavak teksta i dio 5.3. Efavirenz se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje bolesnice ne zahtijeva takvo liječenje. Prije početka liječenja efavirenzom žene reproduktivne dobi moraju napraviti test na trudnoću.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Uvijek treba primjenjivati mehanička kontracepcijska sredstva u kombinaciji s drugim metodama kontracepcije (kao što su oralni 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. Uzročno-posljedična 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 ploda (kada se neuralna cijev zatvara), ovaj potencijalni rizik odnosi se na žene koje su izložene efavirenu u prvom tromjesečju trudnoće.

Zaključno sa srpnjem 2013. godine u Registar trudnica koje primaju antiretrovirok (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. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja SUSTIVA. 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 mužjaka i ženki štakora ispitivan je samo pri dozama kojima se postiže sistemska izloženost lijeku jednaka ili manja od sistemske izloženosti u ljudi koji su primali preporučene doze efavirenza. U tim ispitivanjima efavirenz nije poremetio parenje ni plodnost mužjaka i ženki štakora (doze do 100 mg/kg/dvaput na dan) i nije utjecao na spermu niti potomke liječenih mužjaka 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 sa strojevima

Efavirenz može uzrokovati omaglicu, smetnje koncentracije i/ili somnolenciju. Bolesnike treba uputiti da, ako se u njih pojave navedeni simptomi, moraju izbjegavati obavljanje potencijalno opasnih radnji kao što su vožnja ili rad sa 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 prijavljene nuspojave koje su bile najmanje umjereno teške 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 efavirenza 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 efavirenzom prijavljene su teške kožne reakcije poput Stevens-Johnsonovog sindroma i multiformnog eritema, psihijatrijske nuspojave, uključujući tešku depresiju, samoubojstvo i psihotično ponašanje te napadaji. Primjena lijeka efavirenz uz hranu može povećati izloženost efavirenu i dovesti do povećanja učestalosti nuspojava (vidjeti dio 4.4).

Dugoročan sigurnosni profil protokola koji uključuje i primjenu efavirena 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 efavirena u ovom ispitivanju nije bila povezana s novim sigurnosnim pitanjima.

Tablični prikaz nuspojava

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

Poremećaji imunološkog sustava	
manje često	preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	
često	hipertrigliceridemija*
manje često	hiperkolesterolemija*
Psihijatrijski poremećaji	
često	neuobičajeni snovi, anksioznost, depresija, nesanica *
manje često	emocionalna labilnost, agresija, stanje konfuzije, euforično raspoloženje, halucinacije, manija, paranoja, psihoza [†] , pokušaj samoubojstva, suicidalne misli, katatonija*
rijetko	deluzije [‡] , neuroza [‡] , počinjeno samoubojstvo ^{‡,*}
Poremećaji živčanog sustava	
često	poremećaji cerebelarne koordinacije i ravnoteže [‡] , poremećaj pažnje (3,6%), omaglica (8,5%), glavobolja (5,7%), somnolencija (2,0%)*
manje često	agitacija, amnezija, ataksija, poremećaj koordinacije, konvulzije, poremećeno razmišljanje *, tremor [†]
Poremećaji oka	
manje često	zamagljen vid
Poremećaji uha i labirinta	
manje često	tinitus [‡] , vrtoglavica

Krvožilni poremećaji	
manje često	<i>crvenilo praćeno osjećajem vrućine[†]</i>
Poremećaji probavnog sustava	
često	bolovi u abdomenu, proljev, mučnina, povraćanje
manje često	pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	
često	povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST)*, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT)*, povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze (GGT)*
manje često	akutni hepatitis
rijetko	<i>zatajenje jetre^{‡,*}</i>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
vrlo često	osip (11,6%)*
često	pruritus
manje često	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom*
rijetko	<i>fotoalergijski dermatitis[†]</i>
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
manje često	ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
često	umor

*,[†],[‡] Vidjeti dio Opis odabranih nuspojava za detaljnije informacije.

Opis odabranih nuspojava

Podaci nakon stavljanja lijeka u promet

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

[‡]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 (A Guideline on Summary of Product Characteristics, SmPC; rev. 2. rujna 2009.) na temelju procjene gornje granice 95%-tnog intervala pouzdanosti za 0 događaja, uzimajući u obzir broj ispitanika liječenih efavirenzom u tim kliničkim ispitivanjima (n=3969).

Osip

U kliničkim je ispitivanjima 26% bolesnika liječenih efavirenzom u dozi 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 efavirenta. Jak osip pojavio se u manje od 1% bolesnika liječenih efavirenzom, a 1,7%

bolesnika prekinulo je liječenje zbog osipa. Incidencija multififormnog eritema ili Stevens-Johnsonovog sindroma bila je približno 0,1%.

Osipi se obično javljaju 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 efavirenta preporučuje se primjena odgovarajućih antihistaminika i/ili kortikosteroida.

Iskustvo s primjenom efavirenta u bolesnika koji su prekinuli liječenje drugim antiretrovirusnim lijekovima iz skupine NNRTI-ja je ograničeno. Prijavljene stope rekurentnog osipa nakon prelaska s liječenja nevirapinom na liječenje efavirenzom, prvenstveno 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:

	režim s efavirenzom (n=1008)	kontrolni režim (n=635)
- teška depresija	1,6%	0,6%
- suicidalne misli	0,6%	0,3%
- pokušaji samoubojstva bez smrtnog ishoda	0,4%	0%
- agresivno ponašanje	0,4%	0,3%
- paranoidne reakcije	0,4%	0,3%
- manične reakcije	0,1%	0%

Čini se da bolesnici koji su u anamnezi imali psihijatrijske poremećaje 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 suicidalne misli. 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 nuspojave (ali ne samo one): omaglica, nesanica, somnolencija, smanjena koncentracija i neuobičajeni snovi. Simptomi živčanog sustava umjerenog do jakog intenziteta zabilježeni su u 19% bolesnika koji su primali efavirenz (teški 2%), u odnosu na 9% bolesnika u kontrolnoj skupini (teški 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 i 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 ne povlače (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 kontrolnim ispitivanjima.

Zatajenje jetre

U nekoliko izvješća o zatajenju jetre nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući slučajeve bolesnika bez prethodne bolesti jetre i drugih prepoznatljivih čimbenika rizika, opisan je i 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 nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Promijenjeni laboratorijski nalazi

Jetreni enzimi: povišene vrijednosti AST-a i ALT-a više od pet puta iznad gornje granice normale (GGN) opažene su u 3% od 1008 bolesnika liječenih efavirenzom u dozi od 600 mg (5-8% nakon dugotrajnog liječenja u ispitivanju 006). Slični porasti opaženi su u bolesnika liječenih kontrolnim protokolom (5% nakon dugotrajnog liječenja). Porast vrijednosti GGT-a više od pet puta iznad GGN 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 dugotrajnom ispitivanju (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 poznata klinička važnost asimptomatskog porasta amilaze u serumu.

Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti 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 bolesnika

Jetreni enzimi u bolesnika istodobno zaraženih virusom hepatitisa B ili C: prema podacima dugoročnog ispitivanja iz ispitivanja 006, 137 bolesnika na režimu koji je uključivao efavirenz (medijan trajanja terapije 68 tjedana) i 84 bolesnika na kontrolnom režimu (medijan trajanja 56 tjedana) bilo je seropozitivno na probiru na hepatitis B (pozitivan površinski antigen) i/ili hepatitis C (pozitivno protutijelo na hepatitis C). Među koinficiranim bolesnicima u ispitivanju 006 porast AST-a više od pet puta iznad GGN zabilježen je u 13% bolesnika koji su primali efavirenz i u 7% u

kontrolnoj skupini, a porast ALT-a više od pet puta iznad GGN 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 pojačanje simptoma 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. Kako bi se olakšalo 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 i staničnih DNK polimeraza (α , β , γ ili δ).

Elektrofiziologija srca

Učinak efavirenta na QTc interval bio je procijenjen u otvorenom, pozitivnom i placebom kontroliranom ukrštenom 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- do 95%-tnu inhibiciju divljih tipova ili laboratorijskih i kliničkih izolata 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 efavirenza 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 100-struki 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 u reverznoj transkriptazi virusnih izolata u bolesnika koji su imali značajan povrat (tzv. *rebound*) virusnog opterećenja tijekom kliničkih ispitivanja primjene efavirenza u kombinaciji s indinavirom ili zidovudinom + lamivudinom. Ova je mutacija zapažena u 90% bolesnika koji su primali efavirenz bez virološkog odgovora. Zabilježene su i zamjene u reverznoj transkriptazi na mjestima 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ili 225, ali one su bile rjeđe i često su se javljale samo u kombinaciji s K103N. Na obrazac zamjena aminokiselina u reverznoj transkriptazi udruženih s rezistencijom na efavirenz nije utjecao drugi antivirusni lijek koji se primjenjivao u kombinaciji s efavirenzom.

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 u kojih je u kliničkim ispitivanjima izostao odgovor na liječenje efavirenzom (povrat virusnog opterećenja) ispitani su na osjetljivost na NNRTI-je. 13 izolata za koje je prethodno ustanovljeno da su rezistentni na efavirenz bilo je rezistentno i na nevirapin i delavirdin. U 5 od tih izolata rezistentnih na NNRTI ustanovljena je zamjena K103N ili zamjena valina izoleucinom na mjestu 108 (V108I) u reverznoj transkriptazi. 3 izolata dobivena od bolesnika u kojih je izostao odgovor na liječenje efavirenzom u staničnoj su kulturi i dalje bila osjetljiva na efavirenz, kao i na nevirapin i delavirdin.

Vrlo je mala vjerojatnost za križnu rezistenciju između efavirenza i inhibitora proteaze jer se vežu na različite ciljne enzime. Vjerojatnost križne rezistencije između efavirenza i NRTI-ja je mala jer imaju različita vezna mjesta i različite mehanizme djelovanja.

Klinička djelotvornost

Nisu provedena kontrolirana ispitivanja efavirenza u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću, kao što su osobe s < 50 CD4 stanica/mm³, 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.

Dva kontrolirana ispitivanja (006 i ACTG 364) u trajanju od oko godine dana u kojima je efavirenz primjenjivan u kombinaciji s NRTI-jima i/ili inhibitorima proteaze pokazale su smanjenje virusnoga opterećenja ispod granice određivanja metode i porast CD4 limfocita u bolesnika zaraženih HIV-om koji prethodno nisu primali antiretrovirusno liječenje, kao i u onih koji su primali NRTI-je. Ispitivanje 020 pokazalo je sličnu djelotvornost tijekom 24-tjedne primjene u bolesnika koji su već primali NRTI-je. U ovim je ispitivanjima efavirenz primjenjivan u dozi od 600 mg jedanput na dan, a 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 ovih 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. Srednja vrijednost početnog broja CD4 stanica iznosila je 341 stanica/mm³, a srednja početna vrijednost HIV-RNK bila je 60 250 kopija/mL. U Tablici 3 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 stope bolesnika koji su odgovorili na liječenje (bolesnici koji nisu završili liječenje smatrani su kao neuspjeh terapije; engl. *the non-completer equals failure analysis*, [NC=F]), za bolesnike koji su iz bilo kojeg razloga ranije prekinuli ispitivanje ili one koji su propustili jedno mjerenje vrijednosti HIV-RNK kojemu je prethodilo ili je nakon njega uslijedilo mjerenje s rezultatima iznad granice određivanja, smatralo se da imaju HIV-RNK iznad 50 ili iznad 400 kopija/mL u vrijeme propuštenog mjerenja.

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja 006

Režim liječenja ^d	n	Stope bolesnika s odgovorom (NC = F ^a) HIV-RNK u plazmi		Srednja vrijednost promjene od početnog broja CD4 stanica stanica/mm ³ (S.E.M. ^c) 48 tjedana
		< 400 kopija/mL (95% C.I. ^b) 48 tjedana	<50 kopija/mL (95% C.I. ^b) 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)

^a NC = F, liječenje nije završeno = terapijski neuspjeh.

^b C.I., interval pouzdanosti.

^c S.E.M., standardna pogreška srednje vrijednosti.

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

Dugoročni rezultati nakon 168 tjedana ispitivanja 006 (ispitivanje je završilo 160 bolesnika liječenih kombinacijom EFV+IDV, 196 bolesnika liječenih kombinacijom EFV+ZDV+3TC te 127 bolesnika liječenih kombinacijom IDV+ZDV+3TC) pokazuju 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 CD4 stanica.

U Tablici 4 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 koji su odgovorili na liječenje bile su najveće među bolesnicima koji su promijenili NRTI.

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja ACTG 364 i 020

Broj ispitivanja/ Režimi liječenja ^b	n	Stope bolesnika s odgovorom (NC = F ^a) HIV-RNK u plazmi				Srednja vrijednost promjene od početnog broja CD4 stanica	
		%	(95% C.I. ^c)	%	(95% C.I. ^c)	stanica/mm ³	(S.E.M. ^d)
Ispitivanje ACTG 364 48 tjedana		< 500 kopija/mL		< 50 kopija/mL			
EFV + NFV + NRTI	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTI	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTI	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Ispitivanje 020 24 tjedna		< 400 kopija/mL		< 50 kopija/mL			
EFV + IDV + NRTI	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTI	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^a NC = F, liječenje nije završeno = neuspješno.

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

^c C.I., interval pouzdanosti za udio ispitanika koji su odgovorili na liječenje.

^d 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 lijeka SUSTIVA 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 lijekom SUSTIVA. Na početku ispitivanja je medijan HIV-1 RNK u plazmi iznosio 5,88 log₁₀ kopija/mL, medijan broja CD4⁺ stanica iznosio je 1144 stanica/mm³, a medijan postotka CD4⁺ 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 CD4⁺ stanica od početne vrijednosti do 48. tjedna iznosio je 215 stanica/mm³, a medijan porasta postotka CD4⁺ stanica iznosio je 6%.

Ispitivanje PACTG 1021 bilo je otvoreno ispitivanje za procjenu farmakokinetike, sigurnosti, podnošljivosti i antivirusnog djelovanja lijeka SUSTIVA 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 lijek SUSTIVA. Na početku ispitivanja je medijan HIV-1 RNK u plazmi iznosio 4,8 log₁₀ kopija/mL, medijan broja CD4⁺ stanica iznosio je 367 stanica/mm³, a medijan postotka CD4⁺ 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/mm³, a medijan porasta postotka CD4⁺ stanica iznosio je 13%.

Ispitivanje PACTG 382 bilo je otvoreno ispitivanje za procjenu farmakokinetike, sigurnosti, podnošljivosti i antivirusnog djelovanja lijeka SUSTIVA 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 lijekom SUSTIVA. Osamdeset sedam posto bolesnika prethodno je primilo antiretrovirusnu

terapiju. Na početku ispitivanja je medijan HIV-1 RNK u plazmi iznosio 4,57 log₁₀ kopija/mL, medijan broja CD4⁺ stanica iznosio je 755 stanica/mm³, 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/mm³, 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 dostignute su u zdravih dobrovoljaca do 5 sati nakon jednokratne primjene oralnih doza lijeka od 100 do 1600 mg. O dozi ovisno povišenje C_{max} i AUC zabilježeno je kod primjene doza do 1600 mg. Povišenja su bila manja od proporcionalnih, što upućuje na smanjenu apsorpciju lijeka pri višim dozama. Vrijeme potrebno za postizanje vršne koncentracije lijeka u plazmi (3-5 sati) nije se mijenjalo kod višekratnog doziranja, a koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže u plazmi postizala se za 6-7 dana liječenja.

U bolesnika zaraženih HIV-om srednje vrijednosti C_{max}, C_{min} 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_{max} je iznosila 12,9 ± 3,7 µM (29%) [srednja vrijednost ± S.D. (% C.V.)], C_{min} 5,6 ± 3,2 µM (57%), a AUC 184 ± 73 µM h (40%).

Utjecaj hrane

Bioraspoloživost jednokratne doze od 600 mg efavirenz tvrdih kapsula u nezaraženih dobrovoljaca porasla je 22% kada je lijek primijenjen s punomasnim obrokom, a 17% kada je primijenjen s normalnim obrokom u usporedbi s bioraspoloživošću doze od 600 mg primijenjene natašte (vidjeti dio 4.4).

Bioraspoloživost sadržaja tvrde kapsule pomiješanog s hranom

U zdravih, odraslih ispitanika, AUC za efavirenz uzet u obliku sadržaja tri tvrde kapsule od 200 mg pomiješanog s 2 čajne žličice određene hrane (umakom od jabuka, želeom od grejpa, jogurtom ili kašicom za bebe), zadovoljava kriterije bioekvivalentnosti za AUC kapsule uzete na prazan želudac.

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% (srednja vrijednost 0,69%) odgovarajućih koncentracija u plazmi. Taj je udio približno triput veći od udjela slobodne frakcije efavirenza (koja se ne veže za 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 glukuronidacija ovih hidroksiliranih metabolita. Ti metaboliti u pravilu ne djeluju protiv HIV-1 virusa. Istraživanja *in vitro* pokazuju da su CYP3A4 i CYP2B6 glavni izoenzimi uključeni u metabolizam efavirenza te da efavirenz inhibira izoenzime citokroma P450 2C9, 2C19 i 3A4. U istraživanjima *in vitro* efavirenz nije inhibirao CYP2E1, a CYP2D6 i CYP1A2 je inhibirao samo pri koncentracijama koje su bile znatno više od kliničkih.

Izloženost efavirena 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 nuspojava povezanih s primjenom efavirena.

Utvrđeno je da efavirenz inducira CYP3A4 i CYP2B6, a time i vlastiti metabolizam, što u nekih bolesnika može biti klinički značajno. U nezaraženih je dobrovoljaca primjena višekratnih doza efavirena od 200-400 mg na dan tijekom 10 dana dovela do manje akumulacije lijeka od predviđene (22-42% niže) i kraćeg terminalnog poluvremena u usporedbi s primjenom jednokratne doze (vidjeti niže). Utvrđeno je i da efavirenz inducira UGT1A1. Izloženost raltegraviru (koji je supstrat za UGT1A1) smanjena je u prisutnosti efavirena (vidjeti dio 4.5, Tablicu 2). Iako podaci *in vitro* upućuju na to da efavirenz inhibira CYP2C9 i CYP2C19, postoje proturječna izvješća i o povećanoj i o smanjenoj izloženosti supstratima tih enzima kod istodobne primjene s efavirenzom *in vivo*. Neto učinak istodobne primjene nije razjašnjen.

Eliminacija

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

Oštećenje jetre

U ispitivanju s primjenom jednokratne doze lijeka u jedinog bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) poluvijek efavirena bio je dvostruko dulji, što upućuje na mogućnost puno veće akumulacije lijeka. Ispitivanje s višekratnim dozama nije pokazalo značajan učinak na farmakokinetiku efavirena u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A) u odnosu na kontrolnu skupinu. Nije bilo dovoljno podataka da bi se moglo odrediti utječe li umjereno ili teško oštećenje jetre (Child Pugh stadij B ili C) na farmakokinetiku efavirena.

Spol, rasa, stariji bolesnici

Premda ograničeni podaci pokazuju da je izloženost efavirenz u žena, kao i u Azijata i bolesnika s tihooceanskih otoka, čini se da u njih ne postoji razlika u podnošljivosti efavirena. 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 5 prema t rasponima tjelesne težine koji odgovaraju preporučenim dozama.

Tablica 5: Predviđena farmakokinetika u stanju dinamičke ravnoteže efavirena (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.

U štakora je efavirenz inducirao resorpciju ploda. U ženki makaki majmuna koje su primale efavirenz zabilježene su malformacije u 3 od 20 plodova/novooakočenih majmuna pri koncentraciji efavirenza u plazmi sličnoj onoj 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 ploda kod ženki štakora i kunića koje su primale efavirenz.

Bilijarna hiperplazija opažena je u makaki majmuna koji su efavirenz primali ≥ 1 godine u dozama kojima je postignut približno dvostruko viši prosječni AUC od onog u ljudi koji su primali preporučenu dozu lijeka. Nakon prekida primjene lijeka bilijarna hiperplazija se povukla. U štakora je zapažena bilijarna fibroza. Nepostojane konvulzije zapažene su u nekih majmuna koji su efavirenz primali ≥ 1 godine u dozama kojima je postignut 4 do 13 puta viši AUC u plazmi od onog 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 u ženki miševa, ali ne i u mužjaka. Nije poznat mehanizam nastajanja tumora, kao ni moguć značaj za primjenu u ljudi.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

SUSTIVA 50 mg tvrde kapsule

Jezgra kapsule: natrijev laurilsulfat, laktoza hidrat, magnezijev stearat, natrijev škroboglikolat

Ovojnica kapsule: želatina, natrijev laurilsulfat, željezov oksid, žuti (E172), titanijev dioksid (E171), silicijev dioksid (E551)

Tinta za označavanje: boja karmin crvena (E120), indigo karmin (E132), titanijev dioksid (E171)

SUSTIVA 100 mg tvrde kapsule

Jezgra kapsule: natrijev laurilsulfat, laktoza hidrat, magnezijev stearat, natrijev škroboglikolat

Ovojnica kapsule: želatina, natrijev laurilsulfat, titanijev dioksid (E171), silicijev dioksid (E551)

Tinta za označavanje: boja karmin crvena (E120), indigo karmin (E132), titanijev dioksid (E171)

SUSTIVA 200 mg tvrde kapsule

Jezgra kapsule: natrijev laurilsulfat, laktoza hidrat, magnezijev stearat, natrijev škroboglikolat

Ovojnica kapsule: želatina, natrijev laurilsulfat, željezov oksid, žuti (E172), silicijev dioksid (E551)

Tinta za označavanje: boja karmin crvena (E120), indigo karmin (E132), titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

SUSTIVA 50 mg tvrde kapsule
SUSTIVA 100 mg tvrde kapsule
3 godine.

SUSTIVA 200 mg tvrde kapsule
Za bočice: 3 godine.
Za blistere: 2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

SUSTIVA 50 mg tvrde kapsule
HDPE bočice s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu. Jedna kutija sadrži 1 bočicu s 30 tvrdih kapsula.

SUSTIVA 100 mg tvrde kapsule
HDPE bočice s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu. Jedna kutija sadrži 1 bočicu s 30 tvrdih kapsula.

SUSTIVA 200 mg tvrde kapsule
HDPE bočice s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu. Jedna kutija sadrži 1 bočicu s 90 tvrdih kapsula.
Pakiranja s 42 x 1 tvrdom kapsulom u aluminiј/PVC perforiranim blisterima djelјivima na јedinične 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.

Primjena kod pedijatriјskih bolesnika

Kod bolesnika u dobi od najmanje 3 mјeseca i tјelesne težine od najmanje 3,5 kg koji ne mogu progutati kapsulu, sadržaj kapsule može se primijeniti s malom količinom (1-2 čajne žličice) hrane koristeći kao način primjene posipanje sadržaja kapsule. Bolesnicima i skrbnicima mora se objasniti da kapsulu treba pažljivo otvoriti kako bi spriječili rasipanje ili raspršenje sadržaja kapsule u zrak. Preporuka je da se kapsula drži u poloјaju s kapicom okrenutom prema gore te da se kapica povlačenјem odvoјi od kapsule i potom da se sadržaj kapsule promiješa s hranom u maloj posudi. Mјešavina se treba uzeti što je prije moguće, a najkasnije 30 minuta nakon mјešanja. Nakon uzimanja mјešavine efavirenza i hrane u posudu treba staviti dodatnu malu količinu hrane (oko 2 čajne žličice), pomiješati kako bi se pokupili eventualni ostaci lijeka u posudi te dati bolesniku. Nikakva dodatna hrana ne smije se uzimati u razdoblјu do 2 sata nakon uzimanja efavirenza.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Irska

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

EU/1/99/110/001 – 004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. svibnja 1999.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. travanj 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

SUSTIVA 600 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg efavirenza.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 249,6 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Tamnožute, u obliku kapsule, s otisnutom oznakom "SUSTIVA" na obje strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

SUSTIVA je indicirana u kombiniranom antivirusnom liječenju odraslih, adolescenata i djece u dobi od 3 mjeseca i starijih te tjelesne težine od najmanje 3,5 kg, zaraženih virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1).

SUSTIVA nije adekvatno ispitana u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću, odnosno u bolesnika s brojem CD4 <50 stanica/mm³ ili u onih u kojih nije uspjelo liječenje protokolima s inhibitorom proteaze (IP). Iako nije dokazana križna rezistencija između efavirenza i inhibitora proteaze, zasad nema dovoljno podataka o djelotvornosti naknadne primjene kombinirane terapije temeljene na inhibitorima proteaze nakon neuspjeha terapije u koju je bila uključena SUSTIVA.

Za sažetak kliničkih i farmakodinamičkih podataka vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s HIV infekcijom.

Doziranje

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

Radi lakšeg podnošenja nuspojava na živčani sustav, preporučuje se uzimanje lijeka prije spavanja (vidjeti dio 4.8).

Odrasli i adolescenti tjelesne mase iznad 40 kg

Preporučena doza lijeka efavirenz u kombinaciji s nukleozidnim analozima inhibitora reverzne transkriptaze (engl. *nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors*, NRTI), s inhibitorom proteaze ili bez njega (vidjeti dio 4.5), jest 600 mg peroralno, jedanput na dan.

Tablete efavirenza presvučene filmom nisu pogodne za djecu tjelesne težine manje od 40 kg. Za njih su dostupne krute kapsule efavirenza.

Prilagodba doze

Ako se efavirenz primjenjuje istodobno s vorikonazolom doza održavanja vorikonazola mora se povisiti na 400 mg svakih 12 sati, a doza lijeka efavirenz sniziti za 50%, tj. na dozu od 300 mg jedanput na dan. Nakon prestanka liječenja vorikonazolom ponovno treba uvesti početnu dozu efavirenza (vidjeti dio 4.5).

Ako se efavirenz primjenjuje istodobno s rifampicinom u bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više može se razmotriti povećanje doze lijeka efavirenz na 800 mg na dan (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s blagom bolešću jetre mogu se liječiti uobičajenim preporučenim dozama efavirenza. Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog mogućih nuspojava ovisnih o dozi, osobito simptoma živčanog sustava (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka efavirenz u djece mlađe od 3 mjeseca ili u djece tjelesne težine manje od 3,5 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Preporučuje se uzimati efavirenz na prazan želudac. Povišene koncentracije efavirenza zapažene nakon primjene efavirenza uz hranu 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 niti ergot alkaloidima (npr. ergotaminom, dihidroergotaminom, ergonovinom i metilergonovinom) jer kompeticija efavirenza za CYP3A4 može uzrokovati inhibiciju metabolizma i stvoriti mogućnost pojave ozbiljnih i/ili po život opasnih nuspojava [npr. srčanih aritmija, produljene sedacije ili respiratorne depresije] (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 sa smanjenjem ejekcijske 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 tvari sljedećih klasa: 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 jedini lijek u liječenju HIV-a niti ga se smije kao jedinog dodavati neučinkovitom režimu liječenja. Monoterapijska primjena efavirenta brzo dovodi do nastanka rezistentnog soja virusa. Pri izboru novih antiretrovirusnih lijekova za kombiniranu primjenu s efavirentom mora se razmotriti mogućnost razvoja virusne križne rezistencije (vidjeti dio 5.1).

Ne preporučuje se istodobna primjena efavirenta s tabletama koje sadrže fiksnu kombinaciju efavirenta, emtricitabina i tenofoviridizoproksila osim ako nije potrebno zbog prilagodbe doze (na primjer, s rifampicinom).

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

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

Istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira s efavirentom može značajno smanjiti koncentracije glekaprevira i pibrentasvira u plazmi, uzrokujući smanjen terapijski učinak. Istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira s efavirentom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

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

Prilikom propisivanja lijekova istodobno s lijekom efavirenz, liječnici moraju proučiti odgovarajući Sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove.

Ako se prekine primjena jednog od antiretrovirusnih lijekova u kombiniranoj terapiji zbog sumnje na nepodnošenje, mora se ozbiljno razmotriti istodobni prekid liječenja svim antiretrovirusnim lijekovima. Antiretrovirusni lijekovi se moraju ponovno početi uzimati u isto vrijeme po povlačenju simptoma intolerancije. Ne preporučuje se intermitentna monoterapija niti sekvencijalno ponovno uvođenje antiretrovirusnih lijekova zbog povećane mogućnosti selekcije rezistentnog virusa.

Osip

U kliničkim ispitivanjima efavirenta prijavljen je blag do umjeren osip, koji se obično povlačio u nastavku liječenja. Primjena odgovarajućih antihistaminika i/ili kortikosteroida može poboljšati podnošljivost lijeka i ubrzati nestajanje osipa. Jak osip praćen nastajanjem mjehurića, vlažnom deskvamacijom ili ulceracijama prijavljen je u manje od 1% bolesnika liječenih efavirentom. Incidencija multiformnog eritema ili Stevens-Johnsonovog sindroma bila je približno 0,1%. Liječenje

efavirenzom mora se prekinuti u bolesnika u kojih se razvio jak osip s mjehurićima, deskvamacijom, zahvaćanjem sluznice ili vrućicom. Prekine li se liječenje efavirenzom, mora se razmotriti i prekid liječenja drugim antiretrovirusnim lijekovima kako bi se izbjegao razvoj rezistentnih virusa (vidjeti dio 4.8).

Iskustvo s primjenom efavirenza u bolesnika koji su prekinuli liječenje drugim antiretrovirusnim lijekovima iz skupine NNRTI-ja je ograničeno (vidjeti dio 4.8). Efavirenz se ne preporučuje bolesnicima koji su imali po život opasnu kožnu reakciju (npr. Stevens-Johnsonov sindrom) tijekom uzimanja nekog drugog NNRTI-ja.

Psihijatrijski simptomi

U bolesnika liječenih efavirenzom prijavljene su psihijatrijske nuspojave. Čini se da u bolesnika s psihijatrijskim poremećajima u anamnezi postoji povećan rizik od razvoja ozbiljnih psihijatrijskih nuspojava. To se posebno odnosi na tešku depresiju, koja se češće javljala u bolesnika s depresijom u anamnezi. Nakon stavljanja lijeka u promet također su prijavljeni slučajevi teške depresije, samoubojstava, deluzija, psihotičnog ponašanja i katatonije. Bolesnike se mora savjetovati da se u slučaju pojave simptoma poput teške depresije, psihoze ili suicidalnih misli odmah obrate svom liječniku kako bi se procijenila mogućnost povezanosti simptoma s primjenom efavirenza te ustanovilo nadmašuju li rizici nastavka liječenja njenu korist, ako se povezanost potvrdi (vidjeti dio 4.8).

Simptomi živčanog sustava

Simptomi poput omaglice, nesanice, somnolencije, poremećene koncentracije i neuobičajenih snova, ali i drugi simptomi, često su prijavljivane nuspojave u bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali efavirenz u dozi od 600 mg na dan (vidjeti dio 4.8). Simptomi živčanog sustava obično se počinju javljati prvog ili drugog dana liječenja i uglavnom nestaju nakon 2 do 4 tjedna. Ako se ovi česti simptomi pojave, bolesnike se mora informirati da će se njihovo stanje vjerojatno poboljšati s nastavkom liječenja i da njihova pojava nije predznak kasnijeg nastupa nekih manje čestih psihijatrijskih simptoma.

Napadaji

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika koji su uzimali efavirenz zabilježene su konvulzije, uglavnom u onih s poznatom anamnezom napadaja. Bolesnicima koji istodobno primaju antikonvulzivne lijekove koji se primarno razgrađuju u jetri, kao što su fenitoin, karbamazepin i fenobarbital, potrebno je periodički kontrolirati koncentracije u plazmi. U ispitivanju interakcije lijekova istodobna primjena karbamazepina s efavirenzom snizila je koncentraciju karbamazepina u plazmi (vidjeti dio 4.5). Nužan je oprez u svih bolesnika s napadajima u anamnezi.

Jetreni događaji

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

Produljenje QTc intervala

Opazeno je produljenje QTc intervala uz primjenu efavirenza (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Razmotrite primjenu alternativne terapije umjesto istodobne primjene efavirenza 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 lijeka efavirenz s hranom može povećati izloženost efavirenu (vidjeti dio 5.2) i može povećati učestalost nuspojava (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se uzimati lijek efavirenz na prazan želudac, po mogućnosti prije spavanja.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunološkom deficijencijom u trenutku uvođenja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Ovakve su se reakcije obično javljale u prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne infekcije mikobakterijama i pneumonija uzrokovana uzročnikom *Pneumocystis jiroveci* (ranije poznatim kao *Pneumocystis carinii*). Svaki simptom upale mora se procijeniti i po potrebi započeti liječenje. U uvjetima imunološke reaktivacije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao npr. Gravesova bolest i autoimunog hepatitisa); 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 smatra da je etiologija osteonekroze multifaktorijalna (uključujući uzimanje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, jaku imunosupresiju, povećan indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili u bolesnika izloženih dugotrajnoj kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Bolesnike se mora uputiti da potraže liječničku pomoć osjete li tupu bol i probadanja u zglobovima, ukočenost zglobova ili imaju poteškoća pri pokretima.

Posebne populacije

Bolest jetre

Efavirenz je kontraindiceran 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 na temelju kojih bi se moglo zaključiti je li potrebna prilagodba doze. Budući da se efavirenz značajno metabolizira posredstvom citokroma P450 te zbog ograničenog kliničkog iskustva u bolesnika s kroničnom bolešću jetre, potreban je oprez pri primjeni efavirenza u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Te bolesnike se mora pažljivo pratiti zbog nuspojava ovisnih o dozi, osobito simptoma živčanog sustava. Laboratorijske pretrage moraju se provesti u periodičkim intervalima radi procjene njihove bolesti jetre (vidjeti dio 4.2).

Sigurnost i djelotvornost efavirenza nisu utvrđene u bolesnika sa značajnim podležećim poremećajima funkcije jetre. Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji se liječe kombiniranom antiretrovirusnom terapijom izloženi su povećanom riziku od razvoja teških i potencijalno smrtonosnih jetrenih nuspojava. U bolesnika s već oštećenom funkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, tijekom kombiniranog antiretrovirusnog liječenja pojavljuju se učestaliji poremećaji funkcije jetre te ih se stoga mora nadzirati sukladno uobičajenoj praksi. Primijete li se znakovi pogoršanja bolesti jetre ili su vrijednosti serumskih transaminaza trajno povišene više od 5 puta iznad gornje granice normale,

treba procijeniti korist nastavka liječenja efavirenzom u odnosu na mogući rizik značajnog toksičnog oštećenja jetre. U tih se bolesnika mora razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika koji se liječe drugim lijekovima koji imaju hepatotoksičan učinak preporučuje se i praćenje jetrenih enzima. U slučaju istodobne antivirusne terapije za liječenje hepatitisa B ili C treba proučiti i relevantne informacije za te lijekove.

Insuficijencija bubrega

Farmakokinetika efavirenza nije ispitivana u bolesnika s insuficijencijom bubrega. S obzirom da se manje od 1% doze efavirenza izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku, utjecaj oštećenja bubrega na eliminaciju efavirenza trebao bi biti minimalan (vidjeti dio 4.2). Budući da nema iskustva s primjenom u bolesnika s teškim zatajenjem bubrega, preporučuje se strogi nadzor bolesnika u toj populaciji.

Stariji bolesnici

Klinička ispitivanja nisu provedena na dovoljnom broju starijih bolesnika da bi se moglo utvrditi razlikuje li se njihov odgovor na liječenje od onoga u mlađih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Efavirenz nije ispitivan u djece mlađe od 3 mjeseca niti u djece čija je tjelesna težina manja od 3,5 kg. Stoga se efavirenz ne smije davati djeci mlađoj od 3 mjeseca. Efavirenz filmom obložene tablete nisu prikladne za djecu 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.

Laktoza

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

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 inducirati CYP2C19 i CYP2C9. Međutim, *in vitro* je uočena i inhibicija te neto učinak istodobne primjene sa supstratima tih enzima nije razjašnjen (vidjeti dio 5.2).

Izloženost efavirentu može se povećati kada se primjenjuje s lijekovima (npr. ritonaviro) ili hranom (npr. sokom od grejpa) koji inhibiraju aktivnost CYP3A4 ili CYP2B6. Tvari ili biljni pripravci (npr. ekstrakti *Ginkga bilobe* i gospine trave) koji induciraju te enzime mogu povisiti smanjene koncentracije efavirenza 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 efavirenza 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 ni ergot alkaloidima (npr. ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin) jer inhibicija njihovog metabolizma može uzrokovati ozbiljne i po život opasne štetne 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 zato što gospina trava izaziva indukciju enzima koji metaboliziraju lijek i/ili transportnih proteina. Ako bolesnik već uzima gospinu travu, mora prestati s njezinom primjenom te provjeriti koncentraciju 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 2 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 lijekovi popisane su u Tablici 1 (povećanje je označeno kao "↑", smanjenje kao "↓", bez promjene kao "↔", a jedanput svakih 8 ili 12 sati kao "svakih 8h" ili "svakih 12h"). Ako su dostupni, 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 u odraslih

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
ANTIINFJEKTIVI		
HIV antivirusni lijekovi		
Inhibitori proteaze (IP)		
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg jedanput na dan/100 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan, sve uzeto uz hranu)	atazanavir (popodne): AUC: ↔* (↓ 9 do ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 do ↑ 27) C _{min} : ↓ 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 uzeto uz hranu)	atazanavir (popodne): AUC: ↔*/** (↓ 10 do ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 do ↑ 26) C _{min} : ↑ 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 _{min} atazanavira može negativno utjecati na djelotvornost atazanavira. ** na temelju povijesne usporedbe	
darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg dvaput na dan*/100 mg dvaput na dan/600 mg jedanput na dan) * niža doza od preporučene, očekuju se isti nalazi i kod preporučene doze	darunavir: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (indukcija CYP3A4) efavirenz: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (inhibicija CYP3A4)	Primjena efavirenza u kombinaciji s darunavirom/ritonavinom u dozi od 800/100 mg jedanput na dan može rezultirati suboptimalnim C _{min} darunavira. Ako se efavirenz primjenjuje u kombinaciji s darunavirom/ritonavinom, treba primijeniti dozu darunavira/ritonavira od 600/100 mg dvaput na dan. Ova kombinacija mora se primjenjivati uz oprez. Vidjeti i navode za ritonavir, niže u tablici.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C_{max}, C_{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
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	Interakcija nije ispitivana.	Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog od navedenih lijekova.
fosamprenavir/sakvinavir/efavirenz	Interakcija nije ispitivana.	Ne preporučuje se jer se za oba IP-a očekuje značajno smanjena izloženost.
indinavir/efavirenz (800 mg svakih 8h/200 mg jedanput na dan)	indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 do ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Slično smanjenje izloženosti indinaviru opaženo je kad se indinavir 1000 mg svakih 8h primjenjivao s efavirenzom 600 mg na dan (indukcija CYP3A4) efavirenz: Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.	Kad se odabire režim koji uključuje i efavirenz i indinavir potrebno je uzeti u obzir opsežnost opaženih farmakokinetičkih interakcija budući da nije utvrđen klinički značaj sniženih koncentracija indinavira. Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenza kad se daje s indinavirom ili indinavirom/ritonavirom. Vidjeti i navode za ritonavir, niže u tablici.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg dvaput na dan/100 mg dvaput na dan/600 mg jedanput na dan)	indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 do ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 do ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 do ↓ 59) ^b efavirenz: Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija. Geometrijska srednja vrijednost C _{min} indinavira (0,33 mg/l) kad se davao s ritonavinom i efavirenzom bila je viša od povijesne srednje vrijednosti C _{min} (0,15 mg/l) kad se indinavir davao sam u dozi od 800 mg svakih 8h. U bolesnika s HIV-1 infekcijom (n=6), farmakokinetika indinavira i efavirena općenito je bila usporediva s onom u nezaraženih dobrovoljaca.	
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 efavirena	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 mora se 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.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
nelfinavir/efavirenz (750 mg svakih 8h/600 mg jedanput na dan)	nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 do ↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 33) Ova se kombinacija općenito dobro podnosi.	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 _{max} : ↑ 24% (↑ 12 do ↑ 38) večernji C _{max} : ↔ jutarnji C _{min} : ↑ 42% (↑ 9 do ↑ 86) ^b večernji C _{min} : ↑ 24% (↑ 3 do ↑ 50) ^b efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 do ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 do ↑ 46) ^b (inhibicija oksidativnog metabolizma posredovanog izoenzimima CYP-a) Kad se efavirenz davao s ritonavijem 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). Nije dostupno dovoljno podataka o podnošljivosti efavirensa s niskom dozom ritonavira (100 mg jedanput ili dvaput na dan).	Kad se efavirenz primjenjuje s niskom dozom ritonavira, mora se uzeti u obzir mogućnost povećane incidencije štetnih događaja povezanih s efavirenzom zbog moguće farmakodinamičke interakcije.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
sakvinavir/ritonavir/efavirenz	Interakcija nije ispitivana.	Nema dostupnih podataka da bi se mogla dati preporuka za doziranje. Vidjeti i navode za ritonavir, gore u tablici. Ne preporučuje se primjena efavirenza u kombinaciji sa sakvinavirom kao jedinim inhibitorom proteaze.
Antagonist CCR5		
maravirok/efavirenz (100 mg dvaput na dan/600 mg jedanput na dan)	maravirok: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 do ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 do ↓ 62) Koncentracije efavirenza nisu mjerene, ne očekuje se nikakav učinak.	Vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za lijek koji sadrži maravirok.
Inhibitori integraze		
raltegravir/efavirenz (400 mg u jednokratnoj dozi/ -)	raltegravir: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (indukcija UGT1A1)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira.
NRTI i NNRTI		
NRTI/efavirenz	Specifična ispitivanja interakcija između efavirenza i NRTI-ja nisu provedena osim za lamivudin, zidovudin i tenofovirdizoproksil. Ne očekuju se klinički značajne interakcije jer se NRTI ne metaboliziraju istim putem kao efavirenz pa nije vjerojatno da bi došlo do kompeticije za iste metaboličke enzime i putove eliminacije.	Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog lijeka.
NNRTI/efavirenz	Interakcija nije ispitivana.	Kako se primjena dva NNRTI-ja nije pokazala korisnom u smislu djelotvornosti i sigurnosti, istodobna primjena efavirenza i drugog NNRTI-ja se ne preporučuje.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
Hepatitis C antivirusni lijekovi		
boceprevir/efavirenz (800 mg triput na dan/600 mg jedanput na dan)	boceprevir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44% efavirenz: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (indukcija CYP3A - utjecaj na boceprevir) *0-8 sati Nema utjecaja (↔) jednako smanjenje procjene srednje vrijednosti omjera od ≤ 20% ili povećanje procjene srednje vrijednosti omjera od ≤ 25%	Najniže koncentracije boceprevira u plazmi bile su smanjene kada se primjenjivao s efavirenzom. Klinički ishod ovog opaženog smanjenja najnižih koncentracija boceprevira u plazmi nije direktno procijenjen.
telaprevir/efavirenz (1125 mg svakih 8h/600 mg jedanput na dan)	telaprevir (u odnosu na 750 mg svakih 8h) AUC: ↓ 18% (↓ 8 do ↓ 27) C _{max} : ↓ 14 % (↓ 3 do ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 do ↓ 34) efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 do ↓ 26) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 15 do ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 do ↓ 19) (indukcija CYP3A efavirenzom)	Ako se efavirenz i telaprevir primjenjuju istodobno, telaprevir u dozi od 1125 mg treba primijeniti svakih 8 sati.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
simeprevir/efavirenz (150 mg jedanput na dan /600 mg jedanput na dan)	simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 do ↓ 74) C_{max}: ↓ 51% (↓ 46 do ↓ 56) C_{min}: ↓ 91% (↓ 88 do ↓ 92) efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Nema utjecaja (↔) jednako smanjenje procjene srednje vrijednosti omjera od ≤20% ili povećanje procjene srednje vrijednosti omjera od ≤25% (indukcija CYP3A4 enzima)	Istodobna primjena simprevira s efavirenzom rezultirala je značajnim smanjenjem koncentracija simprevira u plazmi zbog indukcije CYP3A efavirenzom, što može rezultirati gubitkom terapijskog učinka simprevira. Istodobna primjena simprevira s efavirenzom se ne preporučuje.
sofosbuvir/velpatasvir	↔sofosbuvir ↓ velpatasvir ↔efavirenz	Istodobna primjena sofosbuvira/velpatasvira s efavirenzom uzrokovala je smanjenje (približno 50%) sistemske izloženosti velpatasviru. Mekanizam 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 lijekova velpatasvir/voksilaprevira s efavirenzom se ne preporučuje, jer može smanjiti koncentracije velpatasvira i voksilaprevira. Za više informacija pogledati podatke o propisivanju lijekova velpatasvir/sofosbuvir/voksilaprevir.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
Inhibitor proteaze: elbasvir/grazoprevir	↓ elbasvir ↓ grazoprevir ↔ efavirenz	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. 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.
Antibiotici		
azitromicin/efavirenz (600 mg jednokratna doza/400 mg jedanput na dan)	Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.	Nije potrebno prilagođavati dozu ni jednog lijeka.
klaritromicin/efavirenz (500 mg svakih 12h/400 mg jedanput na dan)	klaritromicin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 do ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 35) klaritromicin 14-hidroksimetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 do ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 do ↑ 69) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 do ↑ 19) (indukcija CYP3A4) Osip se pojavio u 46% nezaraženih dobrovoljaca koji su primali efavirenz i klaritromicin.	Klinički značaj opaženih promjena koncentracije klaritromicina u plazmi nije poznat. Može se razmotriti primjena alternative klaritromicinu (npr. azitromicin). Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenza.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
drugi makrolidni antibiotici (npr. eritromicin)/efavirenz	Interakcija nije ispitivana.	Nema dostupnih podataka da bi se mogla dati preporuka za dozu.
Antimikobakterijski lijekovi		
rifabutin/efavirenz (300 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan)	rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 do ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 do ↓ 56) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 do ↑ 1) (indukcija CYP3A4)	Dnevnu dozu rifabutina mora se povećati za 50% kad se primjenjuje s efavirenzom. Treba razmotriti udvostručenje doze rifabutina u režimima u kojima se rifabutin primjenjuje 2 ili 3 puta tjedno u kombinaciji s efavirenzom. Klinički učinak ove prilagodbe doze nije dostatno procijenjen. Kod prilagodbe doze mora se uzeti u obzir podnošljivost i virološki odgovor u pojedinog bolesnika (vidjeti dio 5.2).
rifampicin/efavirenz (600 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan)	efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 do ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) (indukcija CYP3A4 i CYP2B6)	Kod istodobne primjene rifampicina u bolesnika tjelesne težine 50 kg ili više, povećanje dnevne doze efavirenza na 800 mg može pružiti sličnu izloženost kao kod primjene dnevne doze od 600 mg bez rifampicina. Klinički učinak ove prilagodbe doze nije dostatno 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.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
Antifungalni lijekovi		
itrakonazol/efavirenz (200 mg svakih 12h/600 mg jedanput na dan)	itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 do ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 do ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 do ↓ 58) (snižena koncentracija itrakonazola: indukcija CYP3A4) hidroksiitrakonazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 do ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 do ↓ 60) efavirenz: Nema klinički značajne farmakokinetičke promjene.	Budući da se ne može dati preporuka za dozu itrakonazola, mora se razmotriti primjena drugog antifungalnog lijeka.
posakonazol/efavirenz --/400 mg jedanput na dan	posakonazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (indukcija UDP-G)	Istodobna primjena posakonazola i efavirenza mora se izbjegavati, osim ako je korist za bolesnika veća od rizika.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
vorikonazol/efavirenz (200 mg dvaput na dan/400 mg jedanput na dan) vorikonazol/efavirenz (400 mg dvaput na dan/300 mg jedanput na dan)	vorikonazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% vorikonazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 do ↑ 13)* C _{max} : ↑ 23% (↓ 1 do ↑ 53)* efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 do ↑ 29)** C _{max} : ↔** *u usporedbi s 200 mg dvaput na dan bez efavirenza ** u usporedbi s 600 mg jedanput na dan bez vorikonazola (kompetitivna inhibicija oksidativnog metabolizma)	Kad se efavirenz primjenjuje istodobno s vorikonazolom, doza održavanja vorikonazola mora se povisiti na 400 mg dvaput na dan, dok se doza efavirenza mora sniziti za 50%, tj. na 300 mg jedanput na dan. Kada liječenje vorikonazolom završi, mora se ponovno dati početna doza efavirenza.
flukonazol/efavirenz (200 mg jedanput na dan /400 mg jedanput na dan)	Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.	Nije potrebno prilagođavati dozu ni jednog lijeka.
ketokonazol i drugi imidazolski antimikotici	Interakcija nije ispitivana.	Nema dostupnih podataka da bi se mogla dati preporuka za dozu.
Antimalarici		
artemeter/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tableta, 6 doza od po 4 tablete, tijekom 3 dana/600 mg jedanput na dan)	artemeter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% dihidroartemisinin: AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% lumefantrin: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (indukcija CYP3A4)	Kod istodobne primjene efavirenza i artemeter/lumefantrin tableta potreban je oprez jer snižene koncentracije artemetera, dihidroartemisinina ili lumefantrina mogu rezultirati smanjenom antimalarijskom djelotvornošću.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
atovakon i progvanilklorid/efavirenz (250/100 mg u jednokratnoj dozi/600 mg jedanput na dan)	atovakvon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 do ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 to ↓ 61) progvanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 do ↓ 65) C _{max} : ↔	Istodobnu primjenu atovakona/progvanilklorida s efavirenzom treba izbjegavati.
Antihelmintici		
prazikvantel/efavirenz ili ritonavir (jednokratna doza)	prazikvantel: AUC: ↓ 77%	Ne preporučuje se istodobna primjena s efavirenzom zbog značajnog smanjenja koncentracije prazikvantela u plazmi, uz rizik od neuspješnog liječenja zbog pojačanog metabolizma u jetri izazvanog efavirenzom. U slučaju da je ta kombinacija potrebna, može se razmotriti povećanje doze prazikvantela.
ANTACIDI		
aluminijev hidroksid-magnezijev hidroksid-simetikon antacid/efavirenz (30 mL u jednokratnoj dozi/400 mg u jednokratnoj dozi) famotidin/efavirenz (40 mg u jednokratnoj dozi/400 mg u jednokratnoj dozi)	Antacidi koji sadrže aluminijev/magnezijev hidroksid kao ni famotidin nisu mijenjali apsorpciju efavirensa.	Ne očekuje se da bi istodobna primjena efavirensa s lijekovima koji mijenjaju pH želuca utjecala na apsorpciju efavirensa.
ANKSIOLITICI		
lorazepam/efavirenz (2 mg u jednokratnoj dozi/600 mg jedanput na dan)	lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 do ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 do ↑ 32) Ove se promjene ne smatraju klinički značajnima.	Nije potrebno prilagođavati dozu niti jednog lijeka.
ANTIKOAGULANSI		
varfarin/efavirenz acenokumarol/efavirenz	Interakcija nije ispitivana. Efavirenz može povišiti ili sniziti plazmatske koncentracije i učinke varfarina ili acenokumarola.	Može biti potrebno prilagoditi dozu varfarina ili acenokumarola.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
ANTI KONVULZIVI		
karbamazepin/efavirenz (400 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan)	karbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 do ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 do ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 do ↓ 44) efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 do ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 do ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 do ↓ 53) (sniženje koncentracije karbamazepina: indukcija CYP3A4; sniženje koncentracije efavirensa: indukcija CYP3A4 i CYP2B6) U stanju dinamičke ravnoteže AUC, C _{max} i C _{min} aktivnog metabolita karbamazepin epoksida ostali su neizmijenjeni. Istodobna primjena viših doza efavirensa ili karbamazepina nije ispitivana.	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	Interakcija nije ispitivana. Postoji mogućnost sniženja ili povišenja plazmatske koncentracije fenitoina, fenobarbitala i drugih antikonvulziva koji su supstrati izoenzima CYP450 kad se primjenjuju istodobno s efavirenzom.	Kad se efavirenz primjenjuje istodobno s antikonvulzivom koji je supstrat izoenzima CYP450 mora se periodički kontrolirati koncentracija antikonvulziva.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
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	Interakcija nije ispitivana. Klinički značajne interakcije se ne očekuju jer se vigabatrin i gabapentin izlučuju isključivo nepromijenjeni mokraćom i nije vjerojatno da će se natjecati za iste metaboličke enzime i putove eliminacije s efavirenzom.	Nije potrebno prilagođavati dozu ni jednog od ovih lijekova.
ANTIDEPRESIVI		
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)		
sertralin/efavirenz (50 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan)	sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 do ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 do ↓ 58) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 do ↑ 16) C _{min} : ↔ (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 ni jednog lijeka.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
fluoksetin/efavirenz	Interakcija nije ispitivana. Kako fluoksetin ima sličan metabolički profil paroksetinu, tj. jak inhibitorski učinak na CYP2D6, može se očekivati sličan izostanak interakcija za fluoksetin.	Nije potrebno prilagođavati dozu ni jednog lijeka.
Inhibitor ponovne pohrane norepinefrina i dopamina		
bupropion/efavirenz [150 mg u jednokratnoj dozi (s odgođenim oslobađanjem)/600 mg jedanput na dan]	bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 do ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 47) hidroksibupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 do ↑ 80) (indukcija CYP2B6)	Dozu bupropiona treba povećavati u skladu s kliničkim odgovorom, ali se ne smije prekoračiti maksimalna preporučena doza bupropiona. Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenta.
ANTIISTAMINICI		
cetirizin/efavirenz (10 mg jednokratna doza/600 mg jedanput na dan)	cetirizin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 do ↓ 30) Ove se promjene ne smatraju klinički značajnima. efavirenz: Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.	Nije potrebno prilagođavati dozu ni jednog lijeka.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
KARDIOVASKULARNI LIJEKOVI		
Blokatori kalcijevih kanala		
diltiazem/efavirenz (240 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan)	diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 do ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 do ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 do ↓ 75) dezacetil-diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 do ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 do ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 do ↓ 75) N-monodezmetil diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 do ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 do ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 26) (indukcija CYP3A4) Povišenje vrijednosti farmakokinetičkih parametara efavirenta ne smatra se klinički značajnim.	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 Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
verapamil, felodipin, nifedipin i nikardipin	Interakcija nije ispitivana. 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).
HIPOLIPEMICI		
Inhibitori HMG Co-A reduktaze		
atorvastatin/efavirenz (10 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan)	atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 do ↓ 26) 2-hidroksi atorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 do ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 do ↓ 23) 4-hidroksi atorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 do ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 do ↓ 51) Ukupno aktivni inhibitori HMG Co-A reduktaze: AUC: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 do ↓ 26)	Razine kolesterola moraju se 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 _{max} : ↓ 18% (↓ 59 do ↑ 12)	Razine kolesterola moraju se periodički kontrolirati. Može biti potrebno prilagođavati dozu pravastatina (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za pravastatin). Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenza.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
simvastatin/efavirenz (40 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan)	simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 do ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 do ↓ 79) simvastatinska kiselina: AUC: ↓ 58% (↓ 39 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 do ↓ 58) Ukupno aktivni inhibitori HMG Co-A reduktaze: AUC: ↓ 60% (↓ 52 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 do ↓ 78) (indukcija CYP3A4) Istodobna primjena efavirenza s atorvastatinom, pravastatinom ili simvastatinom nije utjecala na vrijednosti AUC ni C _{max} efavirenza	Razine kolesterola moraju se periodički kontrolirati. Može biti potrebno prilagođavati dozu simvastatina (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za simvastatin). Nije potrebno prilagođavati dozu efavirenza.
rosuvastatin/efavirenz	Interakcija nije ispitivana. Rosuvastatin se uglavnom izlučuje neizmijenjen putem stolice pa se stoga ne očekuje interakcija s efavirenzom.	Nije potrebno prilagođivati dozu ni jednog lijeka.

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
HORMONSKI KONTRACEPTIVI		
peroralni: etinilestradiol + norgestimat / efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan)	etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 do ↓ 25) norelgestromin (aktivni metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 do ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 do ↓ 85) levonorgestrel (aktivni metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 do ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 do ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 do ↓ 90) (indukcija metabolizma) efavirenz: nema klinički značajnih interakcija. Nije poznat klinički značaj ovih učinaka.	Uz hormonske kontraceptive mora se koristiti pouzdana mehanička metoda kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mehanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
injekcija: depo-medroksiprogesteron acetat (DMPA)/efavirenz (DMPA u jednokratnoj dozi od 150 mg i.m.)	U tromjesečnom ispitivanju interakcije 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 mora se koristiti pouzdana mehanička metoda kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
implantat: etonogestrel/efavirenz	Može se očekivati smanjena izloženost etonogestrelu (indukcija CYP3A4). Nakon stavljanja lijeka u promet povremeno je prijavljen izostanak kontraceptivnog učinka etonogestrela u bolesnika koji su uzimali efavirenz.	Uz hormonske kontraceptive mora se koristiti pouzdana mehanička metoda kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
IMUNOSUPRESIVI		
imunosupresivi koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interakcija nije ispitivana. 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. Kad se uvodi ili prekida liječenje efavirenzom, preporučuje se pažljivo pratiti koncentracije imunosupresiva tijekom najmanje 2 tjedna (dok se ne postignu stabilne koncentracije).

Lijekovi po terapijskim područjima (doza)	Učinci na koncentracije lijeka Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} uz intervale pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu s efavirenzom
NEOPIOIDNI ANALGETICI		
metamizol/efavirenz	Istodobna primjena efavirenta i metamizole, koji je induktor metaboličkih enzima, uključujući CYP2B6 i CYP3A4 može uzrokovati sniženje koncentracije efavirenta u plazmi i moguće smanjenje kliničke učinkovitosti.	Stoga se preporučuje oprez pri istodobnoj primjeni metamizole i efavirenta; potrebno je nadzirati klinički odgovor i/ili razine lijeka, ovisno o tome što je prikladno.
OPIOIDI		
metadon/efavirenz (stabilna doza održavanja, 35-100 mg jedanput na dan/600 mg jedanput na dan)	metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 do ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 do ↓ 59) (indukcija CYP3A4) U ispitivanju intravenskih ovisnika zaraženih HIV-om istodobna primjena efavirenta 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 smanjenoj izloženosti buprenorfinu, ni jedan bolesnik nije imao simptome ustezanja. Pri istodobnoj primjeni možda neće biti potrebna prilagodba doze buprenorfina ili efavirenta.

^a 90% interval pouzdanosti, osim ako nije drugačije navedeno.

^b 95% interval 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

Pogledajte nastavak teksta i dio 5.3. Efavirenz se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje bolesnice ne zahtijeva takvo liječenje. Prije početka liječenja efavirenzom žene reproduktivne dobi moraju napraviti test na trudnoću.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Uvijek treba primjenjivati mehanička kontracepcijska sredstva u kombinaciji s drugim metodama kontracepcije (kao što su oralni 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. Uzročno-posljedična 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 ploda (kada se neuralna cijev zatvara), ovaj potencijalni rizik odnosi se na žene koje su izložene efavirenu 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. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja SUSTIVA. 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 mužjaka i ženki štakora ispitivan je samo pri dozama kojima se postiže sistemska izloženost lijeku jednaka ili manja od sistemske izloženosti u ljudi koji su primali preporučene doze efavirenza. U tim ispitivanjima efavirenz nije poremetio parenje ni plodnost mužjaka i ženki štakora (doze do 100 mg/kg/dvaput na dan) i nije utjecao na spermu niti potomke liječenih mužjaka 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 sa strojevima

Efavirenz može uzrokovati omaglicu, smetnje koncentracije i/ili somnolenciju. Bolesnike treba uputiti da, ako se u njih pojave navedeni simptomi, moraju izbjegavati obavljanje potencijalno opasnih radnji kao što su vožnja ili rad sa 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 prijavljene nuspojave koje su bile najmanje umjereno teške 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 efavirenza 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 efavirenzom prijavljene su teške kožne reakcije poput Stevens-Johnsonovog sindroma i multifornog eritema, psihijatrijske nuspojave, uključujući tešku depresiju, samoubojstvo i psihotično ponašanje te napadaji. Primjena lijeka efavirenz uz hranu može povećati izloženost efavirenz i dovesti do povećanja učestalosti nuspojava (vidjeti dio 4.4).

Dugoročan sigurnosni profil protokola koji uključuje i primjenu efavirenza 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 efavirenza u ovom ispitivanju nije bila povezana s novim sigurnosnim pitanjima.

Tablični prikaz nuspojava

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

Poremećaji imunološkog sustava	
manje često	preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	
često	hipertrigliceridemija*
manje često	hiperkolesterolemija*
Psihijatrijski poremećaji	
često	neuobičajeni snovi, anksioznost, depresija, nesanica *
manje često	emocionalna labilnost, agresija, stanje konfuzije, euforično raspoloženje, halucinacije, manija, paranoja, <i>psihoza</i> [†] , pokušaj samoubojstva, suicidalne misli, katatonija*
rijetko	<i>deluzije</i> [‡] , <i>neuroza</i> [‡] , <i>počinjeno samoubojstvo</i> ^{‡,*}
Poremećaji živčanog sustava	
često	<i>poremećaji cerebelarne koordinacije i ravnoteže</i> [†] , poremećaj 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> [†]
Poremećaji oka	
manje često	zamagljen vid
Poremećaji uha i labirinta	
manje često	<i>tinitus</i> [†] , vrtoglavica
Krvožilni poremećaji	
manje često	<i>crvenilo praćeno osjećajem vrućine</i> [†]
Poremećaji probavnog sustava	
često	bolovi u abdomenu, proljev, mučnina, povraćanje
manje često	pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	
često	povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST)*, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT)*, povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze (GGT)*
manje često	akutni hepatitis
rijetko	<i>zatajenje jetre</i> ^{‡,*}
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
vrlo često	osip (11,6%)*

često	pruritus
manje često	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom*
rijetko	<i>fotoalergijski dermatitis</i> [†]
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
manje često	ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
često	umor

^{*},[†],[‡] Vidjeti dio Opis odabranih nuspojava za detaljnije informacije.

Opis odabranih nuspojava

Podaci nakon stavljanja lijeka u promet

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

[‡]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 (A Guideline on Summary of Product Characteristics, SmPC; rev. 2. rujna 2009.) na temelju procjene gornje granice 95% tnog intervala pouzdanosti za 0 događaja, uzimajući u obzir broj ispitanika liječenih efavirenzom u tim kliničkim ispitivanjima (n=3969).

Osip

U kliničkim je ispitivanjima 26% bolesnika liječenih efavirenzom u dozi 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 približno 0,1%.

Osipi se obično javljaju 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. Prijavljene stope rekurentnog osipa nakon prelaska s liječenja nevirapinom na liječenje efavirenzom, prvenstveno 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).

Psijhijatrijski simptomi

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

	režim s efavirenzom (n=1008)	kontrolni režim (n=635)
- teška depresija	1,6%	0,6%
- suicidalne misli	0,6%	0,3%
- pokušaji samoubojstva bez smrtnog ishoda	0,4%	0%
- agresivno ponašanje	0,4%	0,3%
- paranoidne reakcije	0,4%	0,3%
- manične reakcije	0,1%	0%

Čini se da bolesnici koji su u anamnezi imali psihijatrijske poremećaje 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 suicidalne misli. 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 nuspojave (ali ne samo one): omaglica, nesanica, somnolencija, smanjena koncentracija i neuobičajeni snovi. Simptomi živčanog sustava umjerenog do jakog intenziteta zabilježeni su u 19% bolesnika koji su primali efavirenz (teški 2%), u odnosu na 9% bolesnika u kontrolnoj skupini (teški 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 i 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 ne povlače (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 izvješća o zatajenju jetre nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući slučajeve bolesnika bez prethodne bolesti jetre i drugih prepoznatljivih čimbenika rizika, opisan je i fulminantni tijek, koji je u nekim slučajevima napredovao do transplantacije ili smrti.

Sindrom imunološke reaktivacije

U pacijenata inficiranih HIV-om s teškom imunodeficiijom 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 nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Promijenjeni laboratorijski nalazi

Jetreni enzimi: povišene vrijednosti AST-a i ALT-a 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 ispitivanju 006). Slični porasti opaženi su u bolesnika liječenih kontrolnim protokolom (5% nakon dugotrajnog liječenja). Porast vrijednosti GGT-a 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 dugotrajnom ispitivanju (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 poznata klinička važnost asimptomatskog porasta amilaze u serumu.

Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti 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 bolesnika

Jetreni enzimi u bolesnika istodobno zaraženih virusom hepatitisa B ili C: prema podacima dugoročnog ispitivanja iz ispitivanja 006, 137 bolesnika na režimu koji je uključivao efavirenz (medijan trajanja terapije 68 tjedana) i 84 bolesnika na kontrolnom režimu (medijan trajanja 56 tjedana) bilo je seropozitivno na probiru na hepatitis B (pozitivan površinski antigen) i/ili hepatitis C (pozitivno protutijelo na hepatitis C). Među koinficiranim bolesnicima u ispitivanju 006 porast AST-a više od pet puta iznad GGN zabilježen je u 13% bolesnika koji su primali efavirenz i u 7% u kontrolnoj skupini, a porast ALT-a više od pet puta iznad GGN 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 pojačanje simptoma 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. Kako bi se olakšalo uklanjanje neapsorbiranog

efavirenza 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 i staničnih DNK polimeraza (α , β , γ ili δ).

Elektrofiziologija srca

Učinak efavirenza 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} efavirenza 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 efavirenza 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 efavirenza potrebne za 90- do 95%-tnu inhibiciju divljih tipova laboratorijskih i kliničkih izolata 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 efavirenza 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 100-struki 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 u reverznoj transkriptazi virusnih izolata u bolesnika koji su imali značajan povratak (tzv. *rebound*) virusnog opterećenja tijekom kliničkih ispitivanja primjene efavirenza u kombinaciji s indinavirom ili zidovudinom + lamivudinom. Ova je mutacija zapažena u 90% bolesnika koji su primali efavirenz bez virološkog odgovora. Zabilježene su i zamjene u reverznoj transkriptazi na mjestima 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ili 225, ali one su bile rjeđe i često su se javljale samo u kombinaciji s K103N. Na obrazac zamjena aminokiselina u reverznoj transkriptazi udruženih s rezistencijom na efavirenz nije utjecao drugi antivirusni lijek koji se primjenjivao u kombinaciji s efavirenzom.

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 u kojih je u kliničkim ispitivanjima izostao odgovor na liječenje efavirenzom (povrat virusnog opterećenja) ispitani su na osjetljivost na NNRTI-je. 13 izolata za koje je prethodno ustanovljeno da su rezistentni na efavirenz bilo je rezistentno i na nevirapin i delavirdin. U 5 od tih izolata rezistentnih na NNRTI ustanovljena je zamjena K103N ili zamjena valina izoleucinom na mjestu 108 (V108I) u reverznoj transkriptazi. 3 izolata dobivena od bolesnika u kojih je izostao odgovor na liječenje efavirenzom u staničnoj su kulturi i dalje bila osjetljiva na efavirenz, kao i na nevirapin i delavirdin.

Vrlo je mala vjerojatnost za križnu rezistenciju između efavirenza i inhibitora proteaze jer se vežu na različite ciljne enzime. Vjerojatnost križne rezistencije između efavirenza i NRTI-ja je mala jer imaju različita vezna mjesta i različite mehanizme djelovanja.

Klinička djelotvornost

Nisu provedena kontrolirana ispitivanja efavirenza u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću, kao što su osobe s < 50 CD₄ stanica/mm³, 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.

Dva kontrolirana ispitivanja (006 i ACTG-364) u trajanju od oko godine dana u kojima je efavirenz primjenjivan u kombinaciji s NRTI-jima i/ili inhibitorima proteaze pokazale su smanjenje virusnoga opterećenja ispod granice određivanja metode i porast CD4 limfocita u bolesnika zaraženih HIV-om koji prethodno nisu primali antiretrovirusno liječenje, kao i u onih koji su primali NRTI-je. Ispitivanje 020 pokazalo je sličnu djelotvornost tijekom 24-tjedne primjene u bolesnika koji su već primali NRTI-je. U ovim je ispitivanjima efavirenz primjenjivan u dozi od 600 mg jedanput na dan, a 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 ovih 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. Srednja vrijednost početnog broja CD₄ stanica iznosila je 341 stanica/mm³, a srednja početna vrijednost HIV-RNK bila je 60 250 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 stope bolesnika koji su odgovorili na liječenje (bolesnici koji nisu završili liječenje smatrani su kao neuspjeh terapije; engl. *the non-completer equals failure analysis*, [NC=F]), za bolesnike koji su iz bilo kojeg razloga raniije prekinuli ispitivanje ili one koji su propustili jedno mjerenje vrijednosti HIV-RNK kojemu je prethodilo ili je nakon njega uslijedilo mjerenje s rezultatima iznad granice određivanja, smatralo se da imaju HIV-RNK iznad 50 ili iznad 400 kopija/mL u vrijeme propuštenog mjerenja.

Tablica 2: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja 006

Režim liječenja ^d	n	Stope bolesnika s odgovorom (NC = F ^a) HIV-RNK u plazmi		Srednja vrijednost promjene od početnog broja CD ₄ stanica stanica/mm ³ (S.E.M. ^c)
		< 400 kopija/mL (95% C.I. ^b)	<50 kopija /mL (95% C.I. ^b)	
		48 tjedana	48 tjedana	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)

^a NC = F, liječenje nije završeno = terapijski neuspjeh.^b C.I., interval pouzdanosti.^c S.E.M., standardna pogreška srednje vrijednosti.^d EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir.

Dugoročni rezultati nakon 168 tjedana ispitivanja 006 (ispitivanje je završilo 160 bolesnika liječenih kombinacijom EFV+IDV, 196 bolesnika liječenih kombinacijom EFV+ZDV+3TC te 127 bolesnika liječenih kombinacijom IDV+ZDV+3TC) pokazuju 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 CD₄ 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 koji su odgovorili na liječenje bile su najveće među bolesnicima koji su promijenili NRTI.

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja ACTG 364 i 020

Broj ispitivanja/ Režimi liječenja ^b	n	Stope bolesnika s odgovorom (NC = F ^a) HIV-RNK u plazmi				Srednja vrijednost promjene od početnog broja CD ₄ stanica stanica/mm ³ (S.E.M. ^d)	
		%	(95% C.I. ^c)	%	(95% C.I. ^c)		
Ispitivanje ACTG 364 48 tjedana		< 500 kopija/mL		< 50 kopija/mL			
EFV + NFV + NRTI	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTI	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTI	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Ispitivanje 020 24 tjedna		< 400 kopija/mL		< 50 kopija/mL			
EFV + IDV + NRTI	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTI	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^a NC = F, liječenje nije završeno = neuspješno.^b EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze; NFV, nelfinavir.

^c C.I., interval pouzdanosti za udio ispitanika koji su odgovorili na liječenje.

^d 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 lijeka SUSTIVA 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 lijekom SUSTIVA. Na početku ispitivanja je medijan HIV-1 RNK u plazmi iznosio 5,88 log₁₀ kopija/mL, medijan broja CD4⁺ stanica iznosio je 1144 stanica/mm³, a medijan postotka CD4⁺ 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 CD4⁺ stanica od početne vrijednosti do 48. tjedna iznosio je 215 stanica/mm³, a medijan porasta postotka CD4⁺ stanica iznosio je 6%.

Ispitivanje PACTG 1021 bilo je otvoreno ispitivanje za procjenu farmakokinetike, sigurnosti, podnošljivosti i antivirusnog djelovanja lijeka SUSTIVA 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 lijek SUSTIVA. Na početku ispitivanja je medijan HIV-1 RNK u plazmi iznosio 4,8 log₁₀ kopija/mL, medijan broja CD4⁺ stanica iznosio je 367 stanica/mm³, a medijan postotka CD4⁺ 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/mm³, a medijan porasta postotka CD4⁺ stanica iznosio je 13%.

Ispitivanje PACTG 382 bilo je otvoreno ispitivanje za procjenu farmakokinetike, sigurnosti, podnošljivosti i antivirusnog djelovanja lijeka SUSTIVA 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 lijekom SUSTIVA. Osamdeset sedam posto bolesnika prethodno je primilo antiretrovirusnu terapiju. Na početku ispitivanja je medijan HIV-1 RNK u plazmi iznosio 4,57 log₁₀ kopija/mL, medijan broja CD4⁺ stanica iznosio je 755 stanica/mm³, 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/mm³, 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 dostignute su u zdravih dobrovoljaca do 5 sati nakon jednokratne primjene oralnih doza lijeka od 100 do 1600 mg. O dozi ovisno povišenje C_{max} i AUC zabilježeno je kod primjene doza do 1600 mg; povišenja su bila manja od proporcionalnih, što upućuje na smanjenu apsorpciju lijeka pri višim dozama. Vrijeme potrebno za postizanje vršne koncentracije lijeka u plazmi (3-5 sati) nije se mijenjalo kod višekratnog doziranja, a koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže u plazmi postizala se za 6-7 dana liječenja.

U bolesnika zaraženih HIV-om srednje vrijednosti C_{max}, C_{min} 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_{max} je iznosila $12,9 \pm 3,7 \mu M$ (29%) [srednja vrijednost $\pm$ S.D. (% C.V.)], C_{min} $5,6 \pm 3,2 \mu M$ (57%), a AUC $184 \pm 73 \mu M \cdot h$ (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_{max} 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% (srednja vrijednost 0,69%) odgovarajućih koncentracija u plazmi. Taj je udio približno triput veći od udjela slobodne frakcije efavirenza (koja se ne veže za 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 glukuronidacija ovih hidroksiliranih metabolita. Ti metaboliti u pravilu ne djeluju protiv HIV-1 virusa. Istraživanja *in vitro* pokazuju da su CYP3A4 i CYP2B6 glavni izoenzimi uključeni u metabolizam efavirenza te da efavirenz inhibira izoenzime citokroma P450 2C9, 2C19 i 3A4. U istraživanjima *in vitro* efavirenz nije inhibirao CYP2E1, a CYP2D6 i CYP1A2 je inhibirao samo pri koncentracijama koje su bile znatno više od kliničkih.

Izloženost 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 nuspojava povezanih s primjenom efavirenza.

Utvrđeno je da efavirenz inducira CYP3A4 i CYP2B6, a time i vlastiti metabolizam, što u nekih bolesnika može biti klinički značajno. U nezaraženih je dobrovoljaca primjena višekratnih doza efavirenza od 200-400 mg na dan tijekom 10 dana dovela do manje akumulacije lijeka od predviđene (22-42% niže) i kraćeg terminalnog poluvremena u usporedbi s primjenom jednokratne doze (vidjeti niže). Utvrđeno je i da efavirenz inducira UGT1A1. Izloženost raltegraviru (koji je supstrat za UGT1A1) smanjena je u prisutnosti efavirenza (vidjeti dio 4.5, Tablicu 2). Iako podaci *in vitro* upućuju na to da efavirenz inhibira CYP2C9 i CYP2C19, postoje proturječna izvješća i o povećanoj i o smanjenoj izloženosti supstratima tih enzima kod istodobne primjene s efavirenzom *in vivo*. Neto učinak istodobne primjene nije razjašnjen.

Eliminacija

Efavirenz ima relativno dugo terminalno poluvrijeme eliminacije 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 s primjenom jednokratne doze lijeka u jedinog bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) poluvijek efavirenza bio je dvostruko dulji, što upućuje na mogućnost puno veće akumulacije lijeka. 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 da bi se moglo odrediti utječe li umjereno ili teško oštećenje jetre (Child-Pugh stadij B ili C) na farmakokinetiku efavirenza.

Spol, rasa, stariji bolesnici

Premda ograničeni podaci pokazuju da je izloženost efavirenuz viša u žena, kao i u Azijata i bolesnika s tihooceanskih 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.

U štakora je efavirenz inducirao resorpciju ploda. U ženki makaki majmuna koje su primale efavirenz zabilježene su malformacije u 3 od 20 plodova/novookoćenih majmuna pri koncentraciji efavirenza u plazmi sličnoj onoj u ljudi. U jednog ploda opažene su anencefalija i unilateralna anoftalmija sa sekundarnim povećanjem jezika, u drugog je zabilježena mikrooftalmija, a u trećega rascjep nepca. Nisu zabilježene malformacije ploda u ženki štakora i kunića koje su primale efavirenz.

Bilijarna hiperplazija opažena je u makaki majmuna koji su efavirenz primali ≥ 1 godine u dozama kojima je postignut približno dvostruko viši prosječni AUC od onog u ljudi koji su primali preporučenu dozu lijeka. Nakon prekida primjene lijeka bilijarna hiperplazija se povukla. U štakora je zapažena bilijarna fibroza. Nepostojane konvulzije zapažene su u nekih majmuna koji su efavirenz primali ≥ 1 godine u dozama kojima je postignut 4 do 13 puta viši AUC u plazmi od onog 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 u ženki miševa, ali ne i u mužjaka. Nije poznat mehanizam nastajanja tumora, kao ni moguć značaj za primjenu u ljudi.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena
celuloza, mikrokristalična
natrijev laurilsulfat
hidroksipropilceluloza
laktoza hidrat
magnezijev stearat

Film ovojnica

hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400
željezov oksid, žuti (E172)
karnauba vosak

Tinta za označavanje

hipromeloza (E464)
propilenglikol
boja karmin crvena (E120)
indigo karmin (E132)
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE bočice s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu. Jedna kutija sadrži 1 bočicu s 30 filmom obloženih tableta.

Pakiranje 30 x 1 ili višestruka pakiranja od 90 (3 pakiranja po 30 x 1) filmom obloženih tableta u aluminij/PVC perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Irska

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

EU/1/99/110/008 - bočica
EU/1/99/110/009 - blister
EU/1/99/110/010 - blister

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. svibnja 1999.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. travanj 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

Lijek koji više nije odobren

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 ZAHTEVI 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

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italija

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Velika Britanija

Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim,
Alfred-Nobel-Straße 10,
40789 Monheim,
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

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

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti 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)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU
TEKST NA KUTIJI I NALJEPNICI BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA

SUSTIVA 50 mg tvrde kapsule
efavirenz

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg efavirenza.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Lijek sadrži: laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
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

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Irska

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

EU/1/99/110/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

SUSTIVA 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Kutija: Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Kutija

PC:

SN:

<NN>:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU
TEKST NA KUTIJI I NALJEPNICI BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA

SUSTIVA 100 mg tvrde kapsule
efavirenz

NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg efavirenza.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Lijek sadrži: laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
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

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Irska

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

EU/1/99/110/002

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

SUSTIVA 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Kutija: Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Kutija

PC:

SN:

<NN>:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU

TEKST NA KUTIJI I NALJEPNICI BOČICE
TEKST NA KUTIJI S BLISTERIMA

1. NAZIV LIJEKA

SUSTIVA 200 mg tvrde kapsule
efavirenz

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg efavirena.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Lijek sadrži: laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 tvrdih kapsula: bočica
42 x 1 tvrda kapsula: blister

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
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

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Irska

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

EU/1/99/110/003 – bočica
EU/1/99/110/004 – blister

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

SUSTIVA 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Kutija: Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Kutija
PC:
SN:
<NN>:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

TEKST NA BLISTERU

1. NAZIV LIJEKA

SUSTIVA 200 mg tvrde kapsule
efavirenz

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU

TEKST NA KUTIJI I NALJEPNICI BOČICE
TEKST NA KUTIJI S BLISTERIMA

1. NAZIV LIJEKA

SUSTIVA 600 mg filmom obložene tablete
efavirenz

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg efavirenza.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Lijek sadrži: laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Bočica:

30 filmom obloženih tableta

Blister:

30 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
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

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Irska

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

Bočica:
EU/1/99/110/008

Blister:
EU/1/99/110/009

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

SUSTIVA 600 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Kutija: Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Kutija
PC:
SN:
<NN>:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**TEKST NA VANJSKOJ KUTIJI ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE S BLISTERIMA
(UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)**

1. NAZIV LIJEKA

SUSTIVA 600 mg filmom obložene tablete
efavirenz

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg efavirena.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Lijek sadrži: laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
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

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Irska

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

EU/1/99/110/010

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

SUSTIVA 600 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Kutija: Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Kutija
PC:
SN:
<NN>:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**TEKST NA UNUTARNJOJ KUTIJI S BLISTERIMA, SASTAVNI DIO VIŠESTRUKOG
PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)
30 X 1 TABLETA**

1. NAZIV LIJEKA

SUSTIVA 600 mg filmom obložene tablete
efavirenz

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg efavirenza.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Lijek sadrži: laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 x 1 filmom obložena tableta
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se zasebno prodavati.

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

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Irska

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

EU/1/99/110/010

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

SUSTIVA 600 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Kutija: Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Kutija
PC:
SN:
<NN>:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

TEKST NA BLISTERU

1. NAZIV LIJEKA

SUSTIVA 600 mg filmom obložene tablete
efavirenz

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

SUSTIVA 50 mg tvrde kapsule 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.

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je SUSTIVA i za što se koristi

SUSTIVA, koja sadrži djelatnu tvar efavirenz, pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se nazivaju nenukleozidni 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 mjeseca i starija, tjelesne težine od najmanje 3,5 kg.

Liječnik Vam je propisao lijek SUSTIVA jer ste zaraženi HIV-om. Uzimanje lijeka SUSTIVA 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 lijek SUSTIVA

Nemojte uzimati lijek SUSTIVA

- **ako ste alergični na efavirenz ili neki 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 vidjeti dio „Drugi lijekovi i SUSTIVA“):**
 - **astemizol ili terfenadin** (za liječenje simptoma alergije)

- **bepriđil** (za liječenje bolesti srca)
- **cisaprid** (za liječenje žgaravice)
- **ergot alkaloidi** (npr. 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 lijekom SUSTIVA može stvoriti mogućnost za nastup ozbiljnih i/ili po život opasnih nuspojava ili spriječiti ispravno djelovanje lijeka SUSTIVA.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek SUSTIVA.

- **SUSTIVA se mora uzimati s drugim lijekovima koji djeluju protiv HIV-a.** Ako liječenje lijekom SUSTIVA započinjete zato što Vaše dosadašnje liječenje nije spriječilo umnažanje 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 lijek SUSTIVA.
- **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 nekada 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 lijeka SUSTIVA. 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 provesti krvne pretrage kako bi provjerio funkciju jetre ili Vam može propisati neki drugi lijek. **Ako imate tešku bolest jetre, nemojte uzimati lijek SUSTIVA** (pogledajte dio 2. *Nemojte uzimati lijek SUSTIVA*).
 - **ako imate srčani poremećaj, kao što je neuobičajeni električni signal, koji se naziva produljenje QT intervala.**

- **Nakon što počnete uzimati lijek SUSTIVA, obratite pozornost na:**
 - **znakove omaglice, poteškoće sa spavanjem, omamljenost, poteškoće s koncentracijom ili neuobičajene snove.** Ove se nuspojave mogu početi pojavljivati u prvih 1 do 2 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 lijek SUSTIVA i javite se svom liječniku. Ako ste imali osip za vrijeme uzimanja nekog drugog NNRTI-ja, možete imati povećan rizik za dobivanje osipa kod uzimanja lijeka SUSTIVA.
 - **bilo kakve znakove upale ili infekcije.** U nekih bolesnika s uznapređovalom HIV infekcijom (AIDS), koji su već imali oportunističke infekcije, znakovi i simptomi upale od prijašnjih infekcija mogu nastupiti ubrzo nakon početka liječenja HIV-a. 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, molimo 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.
 - **tegobe 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 (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i poteškoće pri kretanju. Ako opazite neki od tih simptoma, molimo obavijestite svog liječnika.

Djeca i adolescenti

SUSTIVA se ne preporučuje za djecu mlađu od 3 mjeseca ili djecu tjelesne težine manje od 3,5 kg jer u tih bolesnika nije ispitan na odgovarajući način.

Drugi lijekovi i SUSTIVA

Ne smijete uzimati lijek SUSTIVA s određenim lijekovima. Ti su lijekovi navedeni u odlomku Nemojte uzimati lijek SUSTIVA, na početku dijela 2. Obuhvaćaju neke lijekove koji se često uzimaju i biljni pripravak (gospinu travu) koji mogu izazvati ozbiljne interakcije.

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

Moguće su interakcije lijeka SUSTIVA s nekim drugim lijekovima, uključujući biljne pripravke kao što su ekstrakti *Ginkga bilobe*. Kao rezultat toga mogu se promijeniti koncentracije lijeka SUSTIVA ili drugih lijekova u krvi. To može spriječiti puni učinak lijekova ili pogoršati neke nuspojave. U nekim slučajevima 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, ritonavirom 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 SUSTIVA, osim ako Vam tako nije preporučio Vaš liječnik, zato što taj lijek sadrži efavirenz, djelatnu tvar lijeka SUSTIVA.
- **lijekove koji se koriste za liječenje infekcije virusom hepatitisa C:** boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir, glekaprevir/pibrentasvir.
- **lijekove koji se koriste 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 lijeka SUSTIVA.
- **lijekove koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija (antimikotike):**
 - vorikonazol. SUSTIVA može smanjiti koncentraciju vorikonazola u krvi, a vorikonazol može povećati koncentraciju lijeka SUSTIVA 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.
 - itraconazol. SUSTIVA može smanjiti koncentraciju itraconazola u krvi.
 - posakonazol. SUSTIVA može smanjiti koncentraciju posakonazola u krvi.
- **lijekove koji se koriste za liječenje parazitskih infekcija:**
 - prazikvantel: SUSTIVA može smanjiti količinu prazikvantela u vašoj krvi. Ako uzimate ova dva lijeka zajedno, liječnik vam po potrebi može preporučiti povećanje doze prazikvantela.
- **lijekove koji se koriste za liječenje malarije:**
 - artemeter/lumefantrin: SUSTIVA može smanjiti koncentraciju artemetera/lumefantrina u krvi
 - atovakvon/progvamil: SUSTIVA može smanjiti koncentraciju atovakovona/progvamila u krvi.
- **lijekove koji se koriste za liječenje konvulzija/napadaja (antikonvulzive):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbital. SUSTIVA može smanjiti ili povećati koncentraciju antikonvulziva u krvi. Karbamazepin može smanjiti djelotvornost lijeka SUSTIVA. Liječnik može razmotriti mogućnost primjene nekog drugog antikonvulziva.
- **lijekove koji se koriste za snižavanje masnoća u krvi (zovu se i statini):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. SUSTIVA može smanjiti koncentraciju statina u krvi. Liječnik će Vam provjeriti razine kolesterola u krvi i po potrebi razmotriti promjenu doze statina.
- **metadon** (lijek koji se koristi za liječenje ovisnosti o opijatima): liječnik će Vam možda preporučiti zamjensko liječenje
- **metamizol**, lijek protiv bolova i za snižavanje povišene temperature.
- **sertralina** (lijek koji se koristi za liječenje depresije): liječnik će Vam možda trebati promijeniti dozu sertralina.
- **bupropion** (lijek koji se koristi 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, to su lijekovi koji se obično primjenjuju kod povišenog krvnog tlaka ili srčanih tegoba):** kada počnete uzimati lijek SUSTIVA, liječnik će Vam možda trebati prilagoditi dozu blokatora kalcijevih kanala.

- **imunosupresive kao što su ciklosporin, sirolimus ili takrolimus** (lijekovi koji se koriste za sprečavanje odbacivanja presađenog organa): kada počnete ili prestanete uzimati lijek SUSTIVA, 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 (na primjer Depo-Provera) ili kontracepcijski implantat (na primjer Implanon):** morate koristiti i pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (pogledajte Trudnoća, dojenje i plodnost). SUSTIVA može smanjiti djelotvornost hormonske kontracepcije. Trudnoća je nastupila u žena koje su uzimale lijek SUSTIVA i koristile kontracepcijski implantat, premda nije utvrđeno da liječenje lijekom SUSTIVA sprječava djelovanje kontraceptiva.
- **varfarin ili acenokumarol** (lijekove koji se koriste 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

SUSTIVA s hranom i pićem

Uzimanjem lijeka SUSTIVA na prazan želudac mogu se smanjiti nuspojave. Za vrijeme uzimanja lijeka SUSTIVA treba izbjegavati sok od grejfruta.

Trudnoća i dojenje

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

Ako biste mogli zatrudnjati dok uzimate lijek SUSTIVA, morate koristiti pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (npr. prezervativ) zajedno s drugim metodama kontracepcije, uključujući kontracepcijske tablete (pilule) ili druge oblike hormonske kontracepcije (npr. 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 lijeka SUSTIVA.

Odmah obavijestite svog liječnika ako ste trudni ili planirate zatrudnjati. Ako ste trudni, lijek SUSTIVA 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 neokočenih 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 SUSTIVA 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 Vaše dijete ako uzimate lijek SUSTIVA.

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

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

Upravljanje vozilima i strojevima

SUSTIVA sadrži efavirenz i može prouzročiti omaglicu, smetnje koncentracije i omamljenost.

Ako primijetite opisane učinke, nemojte voziti niti raditi sa strojevima ili s alatima.

SUSTIVA sadrži laktozu u jednoj dnevnoj dozi od 600 mg.

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

3. Kako uzimati lijek SUSTIVA

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Liječnik će Vam dati upute o pravilnom doziranju.

- Doza lijeka za odrasle je 600 mg jedanput na dan.
- Dozu lijeka SUSTIVA možda će trebati povišiti ili sniziti ako uzimate i neke druge lijekove (pogledajte Drugi lijekovi i SUSTIVA).
- SUSTIVA se uzima kroz usta. Preporučuje se uzimati lijek SUSTIVA na prazan želudac, po mogućnosti prije spavanja. To može ublažiti neke nuspojave (npr. omaglicu, omamljenost). Prazan želudac obično znači 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka.
- Preporučuje se kapsule progutati cijele s vodom.
- Lijek SUSTIVA morate uzimati svaki dan.
- Lijek SUSTIVA nikada ne smijete uzimati kao jedini lijek za liječenje HIV infekcije. SUSTIVA se uvijek mora uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima protiv HIV-a.

Primjena u djece i adolescenata

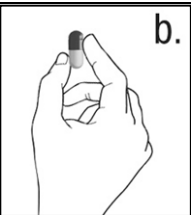
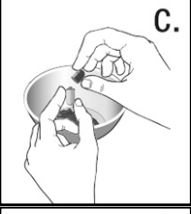
- SUSTIVA 50 mg tvrde kapsule mogu uzimati djeca u dobi od 3 mjeseca i starija te adolescenti tjelesne mase ne manje od 3,5 kg, koja mogu progutati kapsule. Otvaranje kapsule i uzimanje sadržaja s malom količinom hrane može se dozvoliti u djece koja ne mogu progutati tvrdu kapsulu.
- Doza lijeka za djecu i adolescente računa se prema tjelesnoj težini i uzima se jedanput na dan, kako je prikazano ispod:

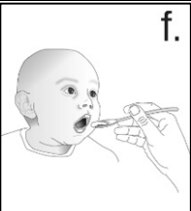
Tjelesna težina (kg)	SUSTIVA Doza (mg)*	Broj kapsula ili tableta i jačina za primjenu
3,5 do <5	100	jedna kapsula od 100 mg
5 do <7,5	150	jedna kapsula od 100 mg + jedna kapsula od 50 mg
7,5 do <15	200	jedna kapsula od 200 mg
15 do <20	250	jedna kapsula od 200 mg + jedna kapsula od 50 mg
20 do <25	300	tri kapsule od 100 mg
25 do <32,5	350	tri kapsule od 100 mg + jedna kapsula od 50 mg
32,5 do <40	400	dvije kapsule od 200 mg
≥ 40	600	jedna tableta od 600 mg ILI tri kapsule od 200 mg

Za djecu koja nisu u mogućnosti progutati kapsule liječnik može preporučiti otvaranje krute kapsule i miješanje sadržaja kapsule s malom količinom (1-2 čajne žličice) hrane (npr. jogurtom). Kapsule treba

otvoriti pažljivo kako bi se spriječilo izlijevanje ili raspršenje sadržaja kapsule u zrak. Držite kapsulu u položaju s kapicom okrenutom prema gore te povucite i odvojite kapicu od tijela kapsule. Koristite malu posudu za miješanje. Dijete treba mješavinu uzeti što je prije moguće, a najkasnije 30 minuta nakon miješanja. Uvjerite se da je dijete pojelo cijelu mješavinu hrane i sadržaja kapsule. Kako bi se pokupili ikakvi ostaci lijeka u posudi, dodajte malu količinu hrane (oko 2 čajne žličice) u praznu posudu, pomiješajte kako bi se uvjerali da nema ostataka lijeka u posudi te dajte djetetu da ponovo pojede sav sadržaj. Dijete ne smije uzimati nikakvu dodatnu hranu u naredna 2 sata. Liječnik također može preporučiti primjenu ove metode uzimanja lijeka SUSTIVA kod odraslih osoba koje ne mogu progutati kapsulu.

Upute za metodu posipanja sadržaja kapsule:

1	Izbjegavajte davanje dnevne doze lijeka SUSTIVA unutar 1 sata nakon hranjenja ili jela.	
2	Operite i osušite ruke prije i nakon pripreme posipanja sadržaja kapsule.	
3	Odaberite mekanu hranu koju dijete voli. Primjeri mekane hrane su kašica od jabuke, žele od grožđa, jogurt ili hrana za dojenčad. U ispitivanju preferencije okusa u odraslih, SUSTIVA pomiješana sa želeom od grožđa dobila je najviše ocjene.	
4	Stavite 1 - 2 čajne žličice hrane u malu posudu (ilustracija a).	
5	SUSTIVA kapsule moraju se pažljivo otvoriti iznad posude s hranom, kako je opisano u koracima 6 - 7, tako da se sadržaj ne prospe.	
6	S rukama iznad posude, držite kapsulu u položaju s kapicom okrenutom prema gore (vidjeti ilustraciju b).	
7	Pažljivo odvojite kapicu od tijela kapsule (ilustracija c).	
8	Pospite sadržaj kapsule po hrani (ilustracija d).	
9	Ako se dnevna doza sastoji od više od jedne kapsule, slijedite korake 5 - 8 za svaku kapsulu. Nemojte dodavati više hrane.	
10	Pomiješajte sadržaj kapsule i hranu (ilustracija e).	
Koraci 11 - 14 moraju se dovršiti najkasnije 30 minuta nakon miješanja:		

11	Dajte djetetu mješavinu hrane i sadržaja kapsule, pazeći da ono pojede svu količinu (ilustracija f).	
12	Dodajte malu količinu (otprilike 2 čajne žličice) hrane u praznu posudu za miješanje (ilustracija a).	
13	Pomiješajte kako biste se uvjerali da nema ostataka lijeka u posudi (ilustracija e).	
14	Dajte djetetu da ponovno pojede sav sadržaj (ilustracija f).	
15	Nemojte davati djetetu nikakvu dodatnu hranu u naredna 2 sata.	

Ako uzmete više lijeka SUSTIVA nego što ste trebali

Uzmete li previše lijeka SUSTIVA, 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 lijek SUSTIVA

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. Ako trebate pomoć u planiranju najpogodnijeg vremena za uzimanje lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako prestanete uzimati lijek SUSTIVA

Kad se Vaša zaliha lijeka SUSTIVA 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 SUSTIVA 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 lijeka SUSTIVA 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 lijekom SUSTIVA. Osip se puno češće pojavljuje u djece nego u odraslih liječenih lijekom SUSTIVA.

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 lijek SUSTIVA 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. Ovakve nuspojave češće se javljaju u bolesnika koji su bolovali od neke psihičke bolesti. Odmah obavijestite svog liječnika ako se tijekom uzimanja lijeka SUSTIVA 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, omamljenost, poteškoće s koordinacijom ili ravnotežom
- bol u trbuhu, proljev, mučnina, povraćanje
- svrbež
- umor
- osjećaj tjeskobe, depresivno raspoloženje

Pretrage mogu pokazati:

- povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi
- povišene vrijednosti 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 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 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 prisutan šum u ušima
- tremor (nevoljno drhtanje)
- navale crvenila

Pretrage mogu pokazati:

- povišene vrijednosti kolesterola u krvi

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

- osip koji svrbi uzrokovan reakcijom na sunčevu svjetlost
- kod primjene efavirenza 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 lijek SUSTIVA

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. 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 SUSTIVA sadrži

- Jedna SUSTIVA tvrda kapsula sadrži 50 mg djelatne tvari efavirenz.
- Drugi sastojci praška sadržanog u tvrdoj kapsuli su: natrijev laurilsulfat, laktoza hidrat, magnezijev stearat i natrijev škroboglikolat.
- Ovojnica kapsule sadrži: želatinu, natrijev laurilsulfat, žuti željezov oksid (E172), titanijev dioksid (E171) i silicijev dioksid.
- Kapsule imaju oznaku otisnutu tintom koja sadrži boju karmin crvenu (E120), indigo karmin (E132) i titanijev dioksid (E171).

Kako SUSTIVA izgleda i sadržaj pakiranja

SUSTIVA 50 mg tvrde kapsule dostupne su u bočici s 30 kapsula.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Irska

Proizvođač

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italija

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Velika Britanija

Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim,
Alfred-Nobel-Straße 10,
40789 Monheim,
Njemačka

Ova je uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

SUSTIVA 100 mg tvrde kapsule 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.

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je SUSTIVA i za što se koristi

SUSTIVA, koja sadrži djelatnu tvar efavirenz, pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se nazivaju nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI). To je **antiretrovirusni lijek koji suzbija infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV)** tako što smanjuje količinu virusa u krvi. Uzimaju ga odrasli, adolescenti i djeca u dobi od 3 mjeseca i starija, tjelesne težine od najmanje 3,5 kg.

Liječnik Vam je propisao lijek SUSTIVA jer ste zaraženi HIV-om. Uzimanje lijeka SUSTIVA 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 lijek SUSTIVA

Nemojte uzimati lijek SUSTIVA

- **ako ste alergični na efavirenz ili neki 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 vidjeti dio „Drugi lijekovi i SUSTIVA“):**
 - **astemizol ili terfenadin** (za liječenje simptoma alergije)

- **bepiridil** (za liječenje bolesti srca)
- **cisaprid** (za liječenje žgaravice)
- **ergot alkaloidi** (npr. 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 lijekom SUSTIVA može stvoriti mogućnost za nastup ozbiljnih i/ili po život opasnih nuspojava ili spriječiti ispravno djelovanje lijeka SUSTIVA.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek SUSTIVA.

- **SUSTIVA se mora uzimati s drugim lijekovima koji djeluju protiv HIV-a.** Ako liječenje lijekom SUSTIVA 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 lijek SUSTIVA.
- **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 nekada 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 lijeka SUSTIVA. 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 provesti krvne pretrage kako bi provjerio funkciju jetre ili Vam može propisati neki drugi lijek. **Ako imate tešku bolest jetre, nemojte uzimati lijek SUSTIVA** (pogledajte dio 2. *Nemojte uzimati lijek SUSTIVA*).
 - **ako imate srčani poremećaj, kao što je neuobičajeni električni signal, koji se naziva produljenje QT intervala.**

- Nakon što počnete uzimati lijek **SUSTIVA**, obratite pozornost na:
 - **znakove omaglice, poteškoće sa spavanjem, omamljenost, poteškoće s koncentracijom ili neuobičajene snove.** Ove se nuspojave mogu početi pojavljivati u prvih 1 do 2 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 lijek SUSTIVA i javite se svom liječniku. Ako ste imali osip za vrijeme uzimanja nekog drugog NNRTI-ja, možete imati povećan rizik za dobivanje osipa kod uzimanja lijeka SUSTIVA.
 - **bilo kakve znakove upale ili infekcije.** U nekih bolesnika s uznapređovalom HIV infekcijom (AIDS), koji su već imali oportunističke infekcije, znakovi i simptomi upale od prijašnjih infekcija mogu nastupiti ubrzo nakon početka liječenja HIV-a. 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, molimo 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.
 - **tegobe 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 (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i poteškoće pri kretanju. Ako opazite neki od tih simptoma, molimo obavijestite svog liječnika.

Djeca i adolescenti

SUSTIVA se ne preporučuje za djecu mlađu od 3 mjeseca ili djecu tjelesne težine manje od 3,5 kg jer u tih bolesnika nije ispitan na odgovarajući način

Drugi lijekovi i SUSTIVA

Ne smijete uzimati lijek SUSTIVA s određenim lijekovima. Ti su lijekovi navedeni u odlomku Nemojte uzimati lijek SUSTIVA, na početku dijela 2. Obuhvaćaju neke lijekove koji se često uzimaju 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 lijeka SUSTIVA s nekim drugim lijekovima, uključujući biljne pripravke kao što su ekstrakti *Ginkga bilobe*. Kao rezultat toga mogu se promijeniti koncentracije lijeka SUSTIVA ili drugih lijekova u krvi. To može spriječiti puni učinak lijekova ili pogoršati neke nuspojave. U nekim slučajevima 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, ritonavirirom 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 SUSTIVA, osim ako Vam tako nije preporučio Vaš liječnik, zato što taj lijek sadrži efavirenz, djelatnu tvar lijeka SUSTIVA.
- **lijekove koji se koriste za liječenje infekcije virusom hepatitisa C:** boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir, glekaprevir/pibrentasvir.
- **lijekove koji se koriste 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 lijeka SUSTIVA.
- **lijekove koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija (antimikotike):**
 - vorikonazol. SUSTIVA može smanjiti koncentraciju vorikonazola u krvi, a vorikonazol može povećati koncentraciju lijeka SUSTIVA 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.
 - itraconazol. SUSTIVA može smanjiti koncentraciju itraconazola u krvi.
 - posakonazol. SUSTIVA može smanjiti koncentraciju posakonazola u krvi.
- **lijekove koji se koriste za liječenje parazitskih infekcija:**
 - prazikvantel: SUSTIVA može smanjiti količinu prazikvantela u vašoj krvi. Ako uzimate ova dva lijeka zajedno, liječnik vam po potrebi može preporučiti povećanje doze prazikvantela.
- **lijekove koji se koriste za liječenje malarije:**
 - artemeter/lumefantrin: SUSTIVA može smanjiti koncentraciju artemetera/lumefantrina u krvi
 - atovakvon/progvamil: SUSTIVA može smanjiti koncentraciju atovakovona/progvamila u krvi.
- **lijekove koji se koriste za liječenje konvulzija/napadaja (antikonvulzive):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbital. SUSTIVA može smanjiti ili povećati koncentraciju antikonvulziva u krvi. Karbamazepin može smanjiti djelotvornost lijeka SUSTIVA. Liječnik može razmotriti mogućnost primjene nekog drugog antikonvulziva.
- **lijekove koji se koriste za snižavanje masnoća u krvi (zovu se i statini):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. SUSTIVA može smanjiti koncentraciju statina u krvi. Liječnik će Vam provjeriti razine kolesterola u krvi i po potrebi razmotriti promjenu doze statina.
- **metadon** (lijek koji se koristi za liječenje ovisnosti o opijatima): liječnik će Vam možda preporučiti zamjensko liječenje.
- **metamizol**, lijek protiv bolova i za snižavanje povišene temperature.
- **sertralina** (lijek koji se koristi za liječenje depresije): liječnik će Vam možda trebati promijeniti dozu sertralina.
- **bupropion** (lijek koji se koristi 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, to su lijekovi koji se obično primjenjuju kod povišenog krvnog tlaka ili srčanih tegoba):** kada počnete uzimati lijek SUSTIVA, liječnik će Vam možda trebati prilagoditi dozu blokatora kalcijevih kanala.

- **imunosupresive kao što su ciklosporin, sirolimus ili takrolimus** (lijekovi koji se koriste za sprečavanje odbacivanja presađenog organa): kada počnete ili prestanete uzimati lijek SUSTIVA, 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 (na primjer Depo-Provera) ili kontracepcijski implantat (na primjer Implanon):** morate koristiti i pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (pogledajte Trudnoća, dojenje i plodnost). SUSTIVA može smanjiti djelotvornost hormonske kontracepcije. Trudnoća je nastupila u žena koje su uzimale lijek SUSTIVA i koristile kontracepcijski implantat, premda nije utvrđeno da liječenje lijekom SUSTIVA sprječava djelovanje kontraceptiva.
- **varfarin ili acenokumarol** (lijekove koji se koriste 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.

SUSTIVA s hranom i pićem

Uzimanjem lijeka SUSTIVA na prazan želudac mogu se smanjiti nuspojave. Za vrijeme uzimanja lijeka SUSTIVA treba izbjegavati sok od grejfruta.

Trudnoća i dojenje

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

Ako biste mogli zatrudnjati dok uzimate lijek SUSTIVA, morate koristiti pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (npr. prezervativ) zajedno s drugim metodama kontracepcije, uključujući kontracepcijske tablete (pilule) ili druge oblike hormonske kontracepcije (npr. 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 lijeka SUSTIVA.

Odmah obavijestite svog liječnika ako ste trudni ili planirate zatrudnjati. Ako ste trudni, lijek SUSTIVA 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 neokočenih 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 SUSTIVA 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 Vaše dijete ako uzimate lijek SUSTIVA.

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

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

Upravljanje vozilima i strojevima

SUSTIVA sadrži efavirenz i može prouzročiti omaglicu, smetnje koncentracije i omamljenost.

Ako primijetite opisane učinke, nemojte voziti niti raditi sa strojevima ili s alatima.

SUSTIVA sadrži laktozu u jednoj dnevnoj dozi od 600 mg.

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

3. Kako uzimati lijek SUSTIVA

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Liječnik će Vam dati upute o pravilnom doziranju.

- Doza lijeka za odrasle je 600 mg jedanput na dan.
- Dozu lijeka SUSTIVA možda će trebati povišiti ili sniziti ako uzimate i neke druge lijekove (pogledajte Drugi lijekovi i SUSTIVA).
- Preporučuje se kapsule progutati cijele s vodom.
- SUSTIVA se uzima kroz usta. Preporučuje se uzimati lijek SUSTIVA na prazan želudac, po mogućnosti prije spavanja. To može ublažiti neke nuspojave (npr. omaglicu, omamljenost). Prazan želudac obično znači 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka.
- Lijek SUSTIVA morate uzimati svaki dan.
- Lijek SUSTIVA nikada ne smijete uzimati kao jedini lijek za liječenje HIV infekcije. SUSTIVA se uvijek mora uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima protiv HIV-a.

Primjena u djece i adolescenata

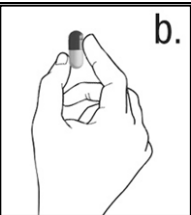
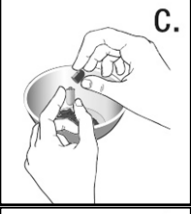
- SUSTIVA 100 mg tvrde kapsule mogu uzimati djeca u dobi od 3 mjeseca i starija te adolescenti tjelesne mase ne manje od 3,5 kg, koja mogu progutati kapsule. Otvaranje kapsule i uzimanje sadržaja s malom količinom hrane može se dozvoliti u djece koja ne mogu progutati tvrdu kapsulu i koja ne podnose oralnu otopinu.
- Doza lijeka za djecu i adolescente računa se prema tjelesnoj težini i uzima se jedanput na dan, kako je prikazano ispod:

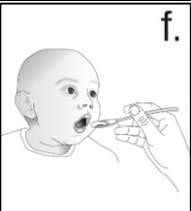
Tjelesna težina (kg)	SUSTIVA Doza (mg)*	Broj kapsula ili tableta i jačina za primjenu
3,5 do < 5	100	jedna kapsula od 100 mg
5 do < 7,5	150	jedna kapsula od 100 mg + jedna kapsula od 50 mg
13 do <15	200	jedna kapsula od 200 mg
15 do <20	250	jedna kapsula od 200 mg + jedna kapsula od 50 mg
20 do <25	300	tri kapsule od 100 mg
25 do <32,5	350	tri kapsule od 100 mg + jedna kapsula od 50 mg
32,5 do <40	400	dviije kapsule od 200 mg
≥ 40	600	jedna tableta od 600 mg ILI tri kapsule od 200 mg

Za djecu koja nisu u mogućnosti progutati kapsule, liječnik može preporučiti otvaranje krute kapsule i miješanja sadržaja kapsule s malom količinom (1-2 čajne žličice) hrane (npr. jogurtom). Kapsule treba

otvoriti pažljivo kako bi se spriječilo izlijevanje ili raspršenje sadržaja kapsule u zrak. Držite kapsulu u položaju s kapicom okrenutom prema gore te povucite i odvojite kapicu od tijela kapsule. Koristite malu posudu za miješanje. Dijete treba mješavinu uzeti što je prije moguće, a najkasnije 30 minuta nakon miješanja. Uvjerite se da je dijete pojelo cijelu mješavinu hrane i sadržaja kapsule. Kako bi se pokupili ikakvi ostaci lijeka u posudi, dodajte malu količinu hrane (oko 2 čajne žličice) u praznu posudu, pomiješajte kako bi se uvjerali da nema ostataka lijeka u posudi te dajte djetetu da ponovo pojede sav sadržaj. Dijete ne smije uzimati nikakvu dodatnu hranu u naredna 2 sata. Liječnik također može preporučiti primjenu ove metode uzimanja lijeka SUSTIVA kod odraslih osoba koje ne mogu progutati kapsulu.

Upute za metodu posipanja sadržaja kapsule:

1	Izbjegavajte davanje dnevne doze lijeka SUSTIVA unutar 1 sata nakon hranjenja ili jela.	
2	Operite i osušite ruke prije i nakon pripreme posipanja sadržaja kapsule.	
3	Odaberite mekanu hranu koju dijete voli. Primjeri mekane hrane su kašica od jabuke, žele od grožđa, jogurt ili hrana za dojenčad. U ispitivanju preferencije okusa u odraslih, SUSTIVA pomiješana sa želeom od grožđa dobila je najviše ocjene.	
4	Stavite 1 - 2 čajne žličice hrane u malu posudu (ilustracija a).	
5	SUSTIVA kapsule moraju se pažljivo otvoriti iznad posude s hranom, kako je opisano u koracima 6 - 7, tako da se sadržaj ne prospe.	
6	S rukama iznad posude, držite kapsulu u položaju s kapicom okrenutom prema gore (vidjeti ilustraciju b).	
7	Pažljivo odvojite kapicu od tijela kapsule (ilustracija c).	
8	Pospite sadržaj kapsule po hrani (ilustracija d).	
9	Ako se dnevna doza sastoji od više od jedne kapsule, slijedite korake 5 - 8 za svaku kapsulu. Nemojte dodavati više hrane.	
10	Pomiješajte sadržaj kapsule i hranu (ilustracija e).	
Koraci 11 - 14 moraju se dovršiti najkasnije 30 minuta nakon miješanja:		

11	Dajte djetetu mješavinu hrane i sadržaja kapsule, pazeći da ono pojede svu količinu (ilustracija f).	
12	Dodajte malu količinu (otprilike 2 čajne žličice) hrane u praznu posudu za miješanje (ilustracija a).	
13	Pomiješajte kako biste se uvjerali da nema ostataka lijeka u posudi (ilustracija e).	
14	Dajte djetetu da ponovno pojede sav sadržaj (ilustracija f).	
15	Nemojte davati djetetu nikakvu dodatnu hranu u naredna 2 sata.	

Ako uzmete više lijeka SUSTIVA nego što ste trebali

Uzmete li previše lijeka SUSTIVA, 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 lijek SUSTIVA

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. Ako trebate pomoć u planiranju najpogodnijeg vremena za uzimanje lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako prestanete uzimati lijek SUSTIVA

Kad se Vaša zaliha lijeka SUSTIVA 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 SUSTIVA 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 lijeka SUSTIVA 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 lijekom SUSTIVA. Osip se puno češće pojavljuje u djece nego u odraslih liječenih lijekom SUSTIVA.

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 lijek SUSTIVA 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. Ovakve nuspojave češće se javljaju u bolesnika koji su bolovali od neke psihičke bolesti. Odmah obavijestite svog liječnika ako se tijekom uzimanja lijeka SUSTIVA 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, omamljenost, poteškoće s koordinacijom ili ravnotežom
- bol u trbuhu, proljev, mučnina, povraćanje
- svrbež
- umor
- osjećaj tjeskobe, depresivno raspoloženje

Pretrage mogu pokazati:

- povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi
- povišene vrijednosti 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 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 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 prisutan šum u ušima
- tremor (nevoljno drhtanje)
- navale crvenila

Pretrage mogu pokazati:

- povišene vrijednosti kolesterola u krvi

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

- osip koji svrbi uzrokovan reakcijom na sunčevu svjetlost
- kod primjene efavirenza 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 lijek SUSTIVA

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. 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 SUSTIVA sadrži

- Jedna SUSTIVA tvrda kapsula sadrži 100 mg djelatne tvari efavirenz
- Drugi sastojci praška sadržanog u tvrdoj kapsuli su: natrijev laurilsulfat, laktoza hidrat, magnezijev stearat i natrijev škroboglikolat.
- Ovojnica kapsule sadrži: želatinu, natrijev laurilsulfat, titanijev dioksid (E171) i silicijev dioksid (E551).
- Kapsule imaju oznaku otisnutu tintom koja sadrži boju karmin crvenu (E120), indigo karmin (E132) i titanijev dioksid (E171).

Kako SUSTIVA izgleda i sadržaj pakiranja

SUSTIVA 100 mg tvrde kapsule dostupne su u bočici s 30 kapsula.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Irska

Proizvođač

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italija

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Velika Britanija

Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim,
Alfred-Nobel-Straße 10,
40789 Monheim,
Njemačka

Ova je uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

SUSTIVA 200 mg tvrde kapsule 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.

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je SUSTIVA i za što se koristi

SUSTIVA koja sadrži djelatnu tvar efavirenz, pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se nazivaju nenukleozidni 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 mjeseca i starija, tjelesne težine od najmanje 3,5 kg.

Liječnik Vam je propisao lijek SUSTIVA jer ste zaraženi HIV-om. Uzimanje lijeka SUSTIVA 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 lijek SUSTIVA

Nemojte uzimati lijek SUSTIVA

- **ako ste alergični na efavirenz ili neki 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 vidjeti dio „Drugi lijekovi i SUSTIVA“):**
 - **astemizol ili terfenadin** (za liječenje simptoma alergije)

- **bepiridil** (za liječenje bolesti srca)
- **cisaprid** (za liječenje žgaravice)
- **ergot alkaloidi** (npr. 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 lijekom SUSTIVA može stvoriti mogućnost za nastup ozbiljnih i/ili po život opasnih nuspojava ili spriječiti ispravno djelovanje lijeka SUSTIVA.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek SUSTIVA.

- **SUSTIVA se mora uzimati s drugim lijekovima koji djeluju protiv HIV-a.** Ako liječenje lijekom SUSTIVA započnete zato što Vaše dosadašnje liječenje nije spriječilo umnažanje 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 lijek SUSTIVA.
- **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 nekada 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 lijeka SUSTIVA. 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 provesti krvne pretrage kako bi provjerio funkciju jetre ili Vam može propisati neki drugi lijek. **Ako imate tešku bolest jetre, nemojte uzimati lijek SUSTIVA** (pogledajte dio 2. *Nemojte uzimati lijek SUSTIVA*).
 - **ako imate srčani poremećaj, kao što je neuobičajeni električni signal, koji se naziva produljenje QT intervala.**

Nakon što počnete uzimati lijek **SUSTIVA**, obratite pozornost na:

- **znakove omaglice, poteškoće sa spavanjem, omamljenost, poteškoće s koncentracijom ili neuobičajene snove.** Ove se nuspojave mogu početi pojavljivati u prvih 1 do 2 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 lijek SUSTIVA i javite se svom liječniku. Ako ste imali osip za vrijeme uzimanja nekog drugog NNRTI-ja, možete imati povećan rizik za dobivanje osipa kod uzimanja lijeka SUSTIVA.
- **bilo kakve znakove upale ili infekcije.** U nekih bolesnika s uznapređovalom HIV infekcijom (AIDS), koji su već imali oportunističke infekcije, znakovi i simptomi upale od prijašnjih infekcija mogu nastupiti ubrzo nakon početka liječenja HIV-a. 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, molimo 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.
- **tegobe 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 (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i poteškoće pri kretanju. Ako opazite neki od tih simptoma, obavijestite svog liječnika.

Djeca i adolescenti

SUSTIVA se ne preporučuje za djecu mlađu od 3 mjeseca ili djecu tjelesne težine manje od 3,5 kg jer u tih bolesnika nije ispitan na odgovarajući način

Drugi lijekovi i SUSTIVA

Ne smijete uzimati lijek SUSTIVA s određenim lijekovima. Ti su lijekovi navedeni u odlomku Nemojte uzimati lijek SUSTIVA, na početku dijela 2. Obuhvaćaju neke lijekove koji se često uzimaju 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 lijeka SUSTIVA s nekim drugim lijekovima, uključujući biljne pripravke kao što su ekstrakti *Ginkga bilobe*. Kao rezultat toga mogu se promijeniti koncentracije lijeka SUSTIVA ili drugih lijekova u krvi. To može spriječiti puni učinak lijekova ili pogoršati neke nuspojave. U nekim slučajevima 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, ritonavirirom 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 SUSTIVA, osim ako Vam tako nije preporučio Vaš liječnik, zato što taj lijek sadrži efavirenz, djelatnu tvar lijeka SUSTIVA.
- **lijekove koji se koriste za liječenje infekcije virusom hepatitisa C:** boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir, glekaprevir/pibrentasvir.
- **lijekove koji se koriste 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 lijeka SUSTIVA.
- **lijekove koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija (antimikotike):**
 - vorikonazol. SUSTIVA može smanjiti koncentraciju vorikonazola u krvi, a vorikonazol može povećati koncentraciju lijeka SUSTIVA 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. SUSTIVA može smanjiti koncentraciju itrakonazola u krvi.
 - posakonazol. SUSTIVA može smanjiti koncentraciju posakonazola u krvi.
- **lijekove koji se koriste za liječenje parazitskih infekcija:**
 - prazikvantel: SUSTIVA može smanjiti količinu prazikvantela u vašoj krvi. Ako uzimate ova dva lijeka zajedno, liječnik vam po potrebi može preporučiti povećanje doze prazikvantela.
- **lijekove koji se koriste za liječenje malarije:**
 - artemeter/lumefantrin: SUSTIVA može smanjiti koncentraciju artemetera/lumefantrina u krvi
 - atovakvon/progvani: SUSTIVA može smanjiti koncentraciju atovakovona/progvanila u krvi.
- **lijekove koji se koriste za liječenje konvulzija/napadaja (antikonvulzive):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbital. SUSTIVA može smanjiti ili povećati koncentraciju antikonvulziva u krvi. Karbamazepin može smanjiti djelotvornost lijeka SUSTIVA. Liječnik može razmotriti mogućnost primjene nekog drugog antikonvulziva.
- **lijekove koji se koriste za snižavanje masnoća u krvi (zovu se i statini):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. SUSTIVA može smanjiti koncentraciju statina u krvi. Liječnik će Vam provjeriti razine kolesterola u krvi i po potrebi razmotriti promjenu doze statina.
- **metadon** (lijek koji se koristi za liječenje ovisnosti o opijatima): liječnik će Vam možda preporučiti zamjensko liječenje
- **metamizol**, lijek protiv bolova i za snižavanje povišene temperature.
- **sertralin** (lijek koji se koristi za liječenje depresije): liječnik će Vam možda trebati promijeniti dozu sertralina.
- **bupropion** (lijek koji se koristi 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, to su lijekovi koji se obično primjenjuju kod povišenog krvnog tlaka ili srčanih tegoba):** kada počnete uzimati lijek SUSTIVA, liječnik će Vam možda trebati prilagoditi dozu blokatora kalcijevih kanala.
- **imunosupresive kao što su ciklosporin, sirolimus ili takrolimus** (lijekovi koji se koriste za sprečavanje odbacivanja presađenog organa): kada počnete ili prestanete lijek SUSTIVA,

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 (na primjer Depo-Provera) ili kontracepcijski implantat (na primjer Implanon):** morate koristiti i pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (pogledajte Trudnoća, dojenje i plodnost). SUSTIVA može smanjiti djelotvornost hormonske kontracepcije. Trudnoća je nastupila u žena koje su uzimale lijek SUSTIVA i koristile kontracepcijski implantat, premda nije utvrđeno da liječenje lijekom SUSTIVA sprječava djelovanje kontraceptiva.
- **varfarin ili acenokumarol** (lijekove koji se koriste 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.

Sustiva s hranom i pićem

Uzimanjem lijeka SUSTIVA na prazan želudac mogu se smanjiti nuspojave. Za vrijeme uzimanja lijeka SUSTIVA treba izbjegavati sok od grejpfruta.

Trudnoća i dojenje

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

Ako biste mogli zatrudnjati dok uzimate lijek SUSTIVA, morate koristiti pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (npr. prezervativ) zajedno s drugim metodama kontracepcije, uključujući kontracepcijske tablete (pilule) ili druge oblike hormonske kontracepcije (npr. 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 lijeka SUSTIVA.

Odmah obavijestite svog liječnika ako ste trudni ili planirate zatrudnjati. Ako ste trudni, lijek SUSTIVA 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 neokočenih 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 SUSTIVA 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 vaše dijete ako uzimate lijek SUSTIVA.

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

SUSTIVA sadrži efavirenz i može prouzročiti omaglicu, smetnje koncentracije i omamljenost. Ako primijetite opisane učinke, nemojte voziti niti raditi sa strojevima ili s alatima.

SUSTIVA sadrži laktozu u jednoj dnevnoj dozi od 600 mg.

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

3. Kako uzimati lijek SUSTIVA

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Liječnik će Vam dati upute o pravilnom doziranju.

- Doza lijeka za odrasle je 600 mg jedanput na dan.
- Dozu lijeka SUSTIVA možda će trebati povišiti ili sniziti ako uzimate i neke druge lijekove (pogledajte Drugi lijekovi i SUSTIVA).
- SUSTIVA se uzima kroz usta. Preporučuje se uzimati lijek SUSTIVA na prazan želudac, po mogućnosti prije spavanja. To može ublažiti neke nuspojave (npr. omaglicu, omamljenost). Prazan želudac obično znači 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka.
- Preporučuje se kapsule progutati cijele s vodom.
- Lijek SUSTIVA morate uzimati svaki dan.
- Lijek SUSTIVA nikada ne smijete uzimati kao jedini lijek za liječenje HIV infekcije. SUSTIVA se uvijek mora uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima protiv HIV-a.

Primjena u djece i adolescenata

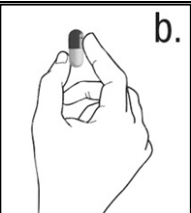
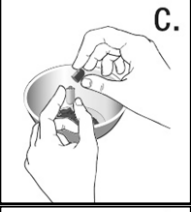
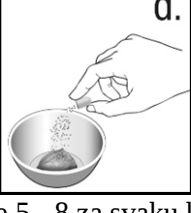
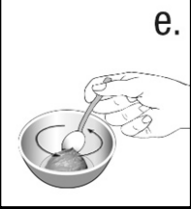
- SUSTIVA 200 mg tvrde kapsule mogu uzimati djeca u dobi od 3 mjeseca i starija te adolescenti tjelesne mase ne manje od 3,5 kg, koja mogu progutati kapsule. Otvaranje kapsule i uzimanje sadržaja s malom količinom hrane može se dozvoliti u djece koja ne mogu progutati tvrdu kapsulu i koja ne podnose oralnu otopinu.
- Doza lijeka za djecu i adolescente računa se prema tjelesnoj težini i uzima se jedanput na dan, kako je prikazano ispod:

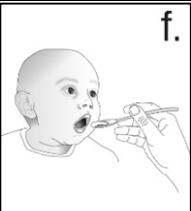
Tjelesna težina (kg)	SUSTIVA Doza (mg)*	Broj kapsula ili tableta i jačina za primjenu
3,5 do < 5	100	jedna kapsula od 100 mg
5 do < 7,5	150	jedna kapsula od 100 mg + jedna kapsula od 50 mg
7,5 do < 15	200	jedna kapsula od 200 mg
15 do < 20	250	jedna kapsula od 200 mg + jedna kapsula od 50 mg
20 do < 25	300	tri kapsule od 100 mg
25 do < 32,5	350	tri kapsule od 100 mg + jedna kapsula od 50 mg
32,5 do < 40	400	dvije kapsule od 200 mg
≥ 40	600	jedna tableta od 600 mg ILI tri kapsule od 200 mg

Za djecu koja nisu u mogućnosti progutati kapsule, liječnik može preporučiti otvaranje krute kapsule i miješanja sadržaja kapsule s malom količinom (1-2 čajne žličice) hrane (npr. jogurtom). Kapsule treba otvoriti pažljivo kako bi se spriječilo izlijevanje ili raspršenje sadržaja kapsule u zrak. Držite kapsulu u položaju s kapicom okrenutom prema gore te povucite i odvojite kapicu od tijela kapsule. Koristite malu posudu za miješanje. Dijete treba mješavinu uzeti što je prije moguće, a najkasnije 30 minuta

nakon miješanja. Uvjerite se da je dijete pojelo cijelu mješavinu hrane i sadržaja kapsule. Kako bi se pokupili ikakvi ostaci lijeka u posudi, dodajte malu količinu hrane (oko 2 čajne žličice) u praznu posudu, pomiješajte kako bi se uvjerili da nema ostataka lijeka u posudi te dajte djetetu da ponovo pojede sav sadržaj. Dijete ne smije uzimati nikakvu dodatnu hranu u naredna 2 sata. Liječnik također može preporučiti primjenu ove metode uzimanja lijeka SUSTIVA kod odraslih osoba koje ne mogu progutati kapsulu.

Upute za metodu posipanja sadržaja kapsule:

1	Izbjegavajte davanje dnevne doze lijeka SUSTIVA unutar 1 sata nakon hranjenja ili jela.	
2	Operite i osušite ruke prije i nakon pripreme posipanja sadržaja kapsule.	
3	Odaberite mekanu hranu koju dijete voli. Primjeri mekane hrane su kašica od jabuke, žele od grožđa, jogurt ili hrana za dojenčad. U ispitivanju preferencije okusa u odraslih, SUSTIVA pomiješana sa želeom od grožđa dobila je najviše ocjene.	
4	Stavite 1 - 2 čajne žličice hrane u malu posudu (ilustracija a).	
5	SUSTIVA kapsule moraju se pažljivo otvoriti iznad posude s hranom, kako je opisano u koracima 6 - 7, tako da se sadržaj ne prospe.	
6	S rukama iznad posude, držite kapsulu u položaju s kapicom okrenutom prema gore (vidjeti ilustraciju b).	
7	Pažljivo odvojite kapicu od tijela kapsule (ilustracija c).	
8	Pospite sadržaj kapsule po hrani (ilustracija d).	
9	Ako se dnevna doza sastoji od više od jedne kapsule, slijedite korake 5 - 8 za svaku kapsulu. Nemojte dodavati više hrane.	
10	Pomiješajte sadržaj kapsule i hranu (ilustracija e).	
Koraci 11 - 14 moraju se dovršiti najkasnije 30 minuta nakon miješanja:		

11	Dajte djetetu mješavinu hrane i sadržaja kapsule, pazeći da ono pojede svu količinu (ilustracija f).	
12	Dodajte malu količinu (otprilike 2 čajne žličice) hrane u praznu posudu za miješanje (ilustracija a).	
13	Pomiješajte kako biste se uvjerali da nema ostataka lijeka u posudi (ilustracija e).	
14	Dajte djetetu da ponovno pojede sav sadržaj (ilustracija f).	
15	Nemojte davati djetetu nikakvu dodatnu hranu u naredna 2 sata.	

Ako uzmete više lijeka SUSTIVA nego što ste trebali

Uzmete li previše lijeka SUSTIVA, 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 lijek SUSTIVA

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. Ako trebate pomoć u planiranju najpogodnijeg vremena za uzimanje lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako prestanete uzimati lijek SUSTIVA

Kad se Vaša zaliha lijeka SUSTIVA 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 SUSTIVA 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 lijeka SUSTIVA 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 lijekom SUSTIVA. Osip se puno češće pojavljuje u djece nego u odraslih liječenih lijekom SUSTIVA.

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 lijek SUSTIVA 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. Ovakve nuspojave češće se javljaju u bolesnika koji su bolovali od neke psihičke bolesti. Odmah obavijestite svog liječnika ako se tijekom uzimanja lijeka SUSTIVA 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, omamljenost, poteškoće s koordinacijom ili ravnotežom
- bol u trbuhu, proljev, mučnina, povraćanje
- svrbež
- umor
- osjećaj tjeskobe, depresivno raspoloženje

Pretrage mogu pokazati:

- povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi
- povišene vrijednosti 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 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 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 prisutan šum u ušima
- tremor (nevoljno drhtanje)
- navale crvenila

Pretrage mogu pokazati:

- povišene vrijednosti kolesterola u krvi

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

- osip koji svrbi uzrokovan reakcijom na sunčevu svjetlost
- kod primjene efavirenza 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 lijek SUSTIVA

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici ili blisteru iza oznake „Rok valjanosti“ ili „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 SUSTIVA sadrži

- Jedna SUSTIVA tvrda kapsula sadrži 200 mg djelatne tvari efavirenz.
- Drugi sastojci praška sadržanog u tvrdoj kapsuli su: natrijev laurilsulfat, laktoza hidrat, magnezijev stearat i natrijev škroboglikolat.
- Ovojnica kapsule sadrži: želatinu, natrijev laurilsulfat, žuti željezov oksid (E172) i silicijev dioksid (E551).
- Kapsule imaju oznaku otisnutu tintom koja sadrži boju karmin crvenu (E120), indigo karmin (E132) i titanijev dioksid (E171).

Kako SUSTIVA izgleda i sadržaj pakiranja

SUSTIVA 200 mg tvrde kapsule dostupne su u bočici sa 90 kapsula te u pakiranju sa 42 x 1 kapsulom u aluminijskim/PVC perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Irska

Proizvođač

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italija

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Velika Britanija

Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim,
Alfred-Nobel-Straße 10,
40789 Monheim,
Njemačka

Ova je uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

SUSTIVA 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.

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je SUSTIVA i za što se koristi

SUSTIVA koja sadrži djelatnu tvar efavirenz, pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se nazivaju nenukleozidni 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 mjeseca i starija, tjelesne težine od najmanje 3,5 kg.

Liječnik Vam je propisao lijek SUSTIVA jer ste zaraženi HIV-om. Uzimanje lijeka SUSTIVA 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 lijek SUSTIVA

Nemojte uzimati lijek SUSTIVA

- **ako ste alergični** na efavirenz ili neki 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 vidjeti dio „Drugi lijekovi i SUSTIVA“):
 - **astemizol ili terfenadin** (za liječenje simptoma alergije)

- **bepiridil** (za liječenje bolesti srca)
- **cisaprid** (za liječenje žgaravice)
- **ergot alkaloidi** (npr. ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin) (za liječenje migrene i *cluster* glavobolja)
- **midazolam ili triazolam** (primjenjuju se za uspavljivanje)
- **pimozid** (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 lijekom SUSTIVA može stvoriti mogućnost za nastup ozbiljnih i/ili po život opasnih nuspojava ili spriječiti ispravno djelovanje lijeka SUSTIVA.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek SUSTIVA.

- **SUSTIVA se mora uzimati s drugim lijekovima koji djeluju protiv HIV-a.** Ako liječenje lijekom SUSTIVA započnete zato što Vaše dosadašnje liječenje nije spriječilo umnažanje 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 lijek SUSTIVA.
- **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 nekada 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 lijeka SUSTIVA. 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 provesti krvne pretrage kako bi provjerio funkciju jetre ili Vam može propisati neki drugi lijek. **Ako imate tešku bolest jetre, nemojte uzimati lijek SUSTIVA** (pogledajte dio 2. *Nemojte uzimati lijek SUSTIVA*).
 - **ako imate srčani poremećaj, kao što je neuobičajeni električni signal, koji se naziva produljenje QT intervala.**

- **Nakon što počnete uzimati lijek SUSTIVA, obratite pozornost na:**
 - **znakove omaglice, poteškoće sa spavanjem, omamljenost, poteškoće s koncentracijom ili neuobičajene snove.** Ove se nuspojave mogu početi pojavljivati u prvih 1 do 2 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 lijek SUSTIVA i javite se svom liječniku. Ako ste imali osip za vrijeme uzimanja nekog drugog NNRTI-ja, možete imati povećan rizik za dobivanje osipa kod uzimanja lijeka SUSTIVA.
 - **bilo kakve znakove upale ili infekcije.** U nekih bolesnika s uznapređovalom HIV infekcijom (AIDS), koji su već imali oportunističke infekcije, znakovi i simptomi upale od prijašnjih infekcija mogu nastupiti ubrzo nakon početka liječenja HIV-a. 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, molimo 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.
 - **tegobe 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 (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i poteškoće pri kretanju. Ako opazite neki od tih simptoma, molimo obavijestite svog liječnika.

Djeca i adolescenti

SUSTIVA se ne preporučuje za djecu mlađu od 3 mjeseca ili djecu tjelesne težine manje od 3,5 kg jer u tih bolesnika nije ispitan na odgovarajući način.

Drugi lijekovi i SUSTIVA

Ne smijete uzimati lijek SUSTIVA s određenim lijekovima. Ti su lijekovi navedeni u odlomku Nemojte uzimati lijek SUSTIVA, na početku dijela 2. Obuhvaćaju neke lijekove koji se često uzimaju i biljni pripravak (gospinu travu) koji mogu izazvati ozbiljne interakcije.

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

Moguće su interakcije lijeka SUSTIVA s nekim drugim lijekovima, uključujući biljne pripravke kao što su ekstrakti *Ginkga bilobe*. Kao rezultat toga mogu se promijeniti koncentracije lijeka SUSTIVA ili drugih lijekova u krvi. To može spriječiti puni učinak lijekova ili pogoršati neke nuspojave. U nekim slučajevima 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 SUSTIVA, osim ako Vam tako nije preporučio Vaš liječnik, zato što taj lijek sadrži efavirenz, djelatnu tvar lijeka SUSTIVA.
- **lijekove koji se koriste za liječenje infekcije virusom hepatitisa C:** boceprevir, telaprevir, elbasvir, grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir, glekaprevir/pibrentasvir.
- **lijekove koji se koriste 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 lijeka SUSTIVA.
- **lijekove koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija (antimikotike):**
 - vorikonazol. SUSTIVA može smanjiti koncentraciju vorikonazola u krvi, a vorikonazol može povećati koncentraciju lijeka SUSTIVA 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.
 - itraconazol. SUSTIVA može smanjiti koncentraciju itraconazola u krvi.
 - posakonazol. SUSTIVA može smanjiti koncentraciju posakonazola u krvi.
- **lijekove koji se koriste za liječenje parazitskih infekcija:**
 - prazikvantel: SUSTIVA može smanjiti količinu prazikvantela u vašoj krvi. Ako uzimate ova dva lijeka zajedno, liječnik vam po potrebi može preporučiti povećanje doze prazikvantela.
- **lijekove koji se koriste za liječenje malarije:**
 - artemeter/lumefantrin: SUSTIVA može smanjiti koncentraciju artemetera/lumefantrina u krvi
 - atovakvon/progvaniol: SUSTIVA može smanjiti koncentraciju atovakvona/progvaniola u krvi.
- **lijekove koji se koriste za liječenje konvulzija/napadaja (antikonvulzive):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbital. SUSTIVA može smanjiti ili povećati koncentraciju antikonvulziva u krvi. Karbamazepin može smanjiti djelotvornost lijeka SUSTIVA. Liječnik može razmotriti mogućnost primjene nekog drugog antikonvulziva.
- **lijekove koji se koriste za snižavanje masnoća u krvi (zovu se i statini):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. SUSTIVA može smanjiti koncentraciju statina u krvi. Liječnik će Vam provjeriti razine kolesterola u krvi i po potrebi razmotriti promjenu doze statina.
- **metadon** (lijek koji se koristi za liječenje ovisnosti o opijatima): liječnik će Vam možda preporučiti zamjensko liječenje.
- **metamizol**, lijek protiv bolova i za snižavanje povišene temperature.
- **sertralin** (lijek koji se koristi za liječenje depresije): liječnik će Vam možda trebati promijeniti dozu sertralina.
- **bupropion** (lijek koji se koristi 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, to su lijekovi koji se obično primjenjuju kod povišenog krvnog tlaka ili srčanih tegoba):** kada počnete uzimati lijek SUSTIVA, liječnik će Vam možda trebati prilagoditi dozu blokatora kalcijevih kanala.

- **imunosupresive kao što su ciklosporin, sirolimus ili takrolimus** (lijekovi koji se koriste za sprečavanje odbacivanja presađenog organa): kada počnete ili prestanete uzimati lijek SUSTIVA, 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 (na primjer Depo-Provera) ili kontracepcijski implantat (na primjer Implanon):** morate koristiti i pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (pogledajte Trudnoća, dojenje i plodnost). SUSTIVA može smanjiti djelotvornost hormonske kontracepcije. Trudnoća je nastupila u žena koje su uzimale lijek SUSTIVA i koristile kontracepcijski implantat, premda nije utvrđeno da liječenje lijekom SUSTIVA sprječava djelovanje kontraceptiva.
- **varfarin ili acenokumarol** (lijekove koji se koriste 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.

SUSTIVA s hranom i pićem

Uzimanjem lijeka SUSTIVA na prazan želudac mogu se smanjiti nuspojave. Za vrijeme uzimanja lijeka SUSTIVA treba izbjegavati sok od grejfruta.

Trudnoća i dojenje

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

Ako biste mogli zatrudnjati dok uzimate lijek SUSTIVA, morate koristiti pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (npr. prezervativ) zajedno s drugim metodama kontracepcije, uključujući kontracepcijske tablete (pilule) ili druge oblike hormonske kontracepcije (npr. 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 lijeka SUSTIVA.

Odmah obavijestite svog liječnika ako ste trudni ili planirate zatrudnjati. Ako ste trudni, lijek SUSTIVA 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 neokočenih 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 SUSTIVA 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 Vaše dijete ako uzimate lijek SUSTIVA.

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

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

Upravljanje vozilima i strojevima

SUSTIVA sadrži efavirenz i može prouzročiti omaglicu, smetnje koncentracije i omamljenost.

Ako primijetite opisane učinke, nemojte voziti niti raditi sa strojevima ili s alatima.

SUSTIVA sadrži laktoze u jednoj dnevnoj dozi od 600 mg.

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

3. Kako uzimati lijek SUSTIVA

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Liječnik će Vam dati upute o pravilnom doziranju.

- Doza lijeka za odrasle je 600 mg jedanput na dan.
- Dozu lijeka SUSTIVA možda će trebati povišiti ili sniziti ako uzimate i neke druge lijekove (pogledajte Drugi lijekovi i SUSTIVA).
- SUSTIVA se uzima kroz usta. Preporučuje se uzimati lijek SUSTIVA na prazan želudac, po mogućnosti prije spavanja. To može ublažiti neke nuspojave (npr. omaglicu, omamljenost). Prazan želudac obično znači 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka.
- Preporučuje se tabletu progutati cijelu s vodom.
- Lijek SUSTIVA morate uzimati svaki dan.
- Lijek SUSTIVA nikada ne smijete uzimati kao jedini lijek za liječenje HIV infekcije. SUSTIVA se uvijek mora uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima protiv HIV-a.

Primjena u djece i adolescenata

- SUSTIVA filmom obložene tablete se ne preporučuju za djecu tjelesne težine manje od 40 kg.
- Doza lijeka za djecu tjelesne mase 40 kg ili veće je 600 mg jedanput na dan.

Ako uzmete više lijeka SUSTIVA nego što ste trebali

Uzmete li previše lijeka SUSTIVA, 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 lijek SUSTIVA

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. Ako trebate pomoć u planiranju najpogodnijeg vremena za uzimanje lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako prestanete uzimati lijek SUSTIVA

Kad se Vaša zaliha lijeka SUSTIVA 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 SUSTIVA 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 lijeka SUSTIVA 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 lijekom SUSTIVA. Osip se puno češće pojavljuje u djece nego u odraslih liječenih lijekom SUSTIVA.

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 lijek SUSTIVA 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. Ovakve nuspojave češće se javljaju u bolesnika koji su bolovali od neke psihičke bolesti. Odmah obavijestite svog liječnika ako se tijekom uzimanja lijeka SUSTIVA 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, omamljenost, poteškoće s koordinacijom ili ravnotežom
- bol u trbuhu, proljev, mučnina, povraćanje
- svrbež
- umor
- osjećaj tjeskobe, depresivno raspoloženje

Pretrage mogu pokazati:

- povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi
- povišene vrijednosti 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 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 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 prisutan šum u ušima
- tremor (nevoljno drhtanje)
- navale crvenila

Pretrage mogu pokazati:

- povišene vrijednosti kolesterola u krvi

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

- osip koji svrbi uzrokovan reakcijom na sunčevu svjetlost
- kod primjene efavirenza 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 lijek SUSTIVA

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici ili blisteru i kutiji iza oznake EXP/„Rok valjanosti“. 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 SUSTIVA sadrži

- Jedna SUSTIVA filmom obložena tableta sadrži 600 mg djelatne tvari efavirenz.
- Drugi sastojci u jezgri tablete su: umrežena karmelozanatrij, mikrokristalična celuloza, natrijev laurilsulfat, hidroksipropilceluloza, laktoza hidrat i magnezijev stearat.
- Film ovojnica sadrži: hipromelozu (E464), titanijev dioksid (E171), makrogol 400, žuti željezov oksid (E172) i karmen vosak.
- Tablete su označene tintama koje sadrže hipromelozu (E464), propilenglikol, boju karmin crvena (E120), indigo karmin (E132) i titanijev dioksid (E171).

Kako SUSTIVA izgleda i sadržaj pakiranja

SUSTIVA 600 mg filmom obložene tablete dostupne su u bočici s 30 tableta.

SUSTIVA 600 mg filmom obložene tablete su također dostupne u pakiranjima s 30 x 1 ili u višestrukim pakiranjima od 90 (3 pakiranja po 30 x 1) tableta u aluminij/PVC perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15
D15 T867
Irska

Proizvođač

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)
Italija

Aesica Queenborough Limited
North Road, Queenborough
Kent, ME11 5EL
Velika Britanija

Aesica Pharmaceuticals GmbH - Monheim,
Alfred-Nobel-Straße 10,
40789 Monheim,
Njemačka

Ova je uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

Lijek koji više nije odobren