

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Efavirenz Teva 600 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg efavirena.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 9,98 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rumene filmsko obložene tablete, v obliki kapsule z oznako "Teva" na eni strani in številko "7541" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Efavirenz je indicirano za kombinirano protivirusno zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, starih tri leta ali več, ki so okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1).

Uporabe zdravila Efavirenz Teva še niso dovolj preučili pri bolnikih z napredovano boleznijo HIV, to je pri bolnikih z vrednostjo $CD4 < 50$ celic/mm³, ali po neuspelem zdravljenju z režimom, ki je vključeval zaviralce proteaze (ZP). Čeprav navzkrižna rezistenca efavirena z ZP ni dokumentirana, trenutno nimamo dovolj podatkov o učinkovitosti uporabe kombiniranega zdravljenja, ki vključuje ZP, po neuspelem zdravljenju z režimom, ki je vključeval tudi zdravilo efavirenz.

Za povzetek kliničnih in farmakodinamičnih informacij glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju okužbe s HIV.

Odmerjanje

Zdravilo Efavirenz Teva je treba dajati v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.5).

Da bi bolniki bolje prenašali neželene učinke na živčni sistem, priporočamo odmerjanje zvečer pred spanjem (glejte poglavje 4.8).

Odrasli in mladostniki težji od 40 kg

V kombinaciji z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI), z ali brez ZP, je priporočeni odmerek zdravila efavirenz 600 mg peroralno, enkrat na dan (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Efavirenz filmsko obložene tablete niso primerne za otroke, katerih telesna teža je manj kot 40 kg. Za te bolnike so na voljo druge formulacije.

Prilagoditev odmerka

Če se zdravilo efavirenz uporablja sočasno z vorikonazolom, je treba vzdrževalni odmerek vorikonazola povečati na 400 mg na vsakih 12 ur, odmerek zdravila efavirenz pa zmanjšati za 50 %, to je na 300 mg enkrat na dan. Ko je zdravljenje z vorikonazolom končano, je treba ponovno uvesti začetni odmerek efavirenza (glejte poglavje 4.5).

Če se zdravilo Efavirenz uporablja sočasno z rifampicinom pri bolnikih s telesno maso 50 kg ali več, lahko po potrebi povečate odmerek zdravila Efavirenz na 800 mg/dan (glejte poglavje 4.5).

Posebne populacije bolnikov

Okvara ledvic

Farmakokinetike efavirenza pri bolnikih z ledvično insuficienco niso preučevali, vendar se manj kot 1 % odmerka efavirenza izloči nespremenjenega z urinom, tako da naj bi bil učinek ledvične okvare na izločanje efavirenza minimalen (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Bolnike z blago boleznijo jeter se lahko zdravi z običajnim priporočenim odmerkom efavirenza. Bolnike je treba pozorno spremljati zaradi odmerka odvisnih neželenih učinkov, še posebej simptomov živčnega sistema (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Način uporabe

Priporočamo, da se efavirenz jemlje na prazen želodec. Povišana koncentracija efavirenza, ki so jo opazili po zaužitju efavirenza s hrano, lahko vodi do povečane pogostosti neželenih učinkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki s hudo okvaro jeter (razred C po Child Pugh-u) (glejte poglavje 5.2).

Sočasna uporaba s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimoizidom, bepridilom ali ergot alkaloidi (npr. ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin in metilergonovin), ker bi kompeticija z efavirenzem za CYP3A4 lahko povzročila inhibicijo metabolizma in ustvarila možnost za resne in/ali življenje ogrožajoče neželene učinke [na primer srčne aritmije, podaljšano sedacijo ali depresijo dihanja] (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba efavirenza skupaj z elbasvirom in grazoprevirom, saj obstaja možnost pomembnega zmanjšanja koncentracije elbasvira in grazoprevira v plazmi (glejte poglavje 4.5).

Pripravki rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), zaradi nevarnosti znižanja plazemskih koncentracij in zmanjšanja kliničnih učinkov efavirenza (glejte poglavje 4.5).

Bolniki z/s:

- družinsko anamnezo nenadne smrti ali prirojenega podaljšanja intervala QTc na elektrokardiogramu ali s katerim koli drugim kliničnim stanjem, za katerega je znano, da podaljša interval QTc.
- anamnezo simptomatskih srčnih aritmij ali s klinično pomembno bradikardijo ali s kongestivnim srčnim popuščanjem skupaj z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata.
- hudo motnjo elektrolitskega ravnotežja, npr. hipokaliemijo ali hipomagnezemijo.

Bolniki, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc (proaritmično delovanje). Med taka zdravila sodijo:

- antiaritmiki razreda IA in III,
- nevroleptiki, antidepresivi,

- določeni antibiotiki, vključno z učinkovinami iz naslednjih razredov: makrolidi, fluorokinoloni, imidazoli in triazolski antimikotiki,
- določeni nesedativni antihistaminiki (terfenadin, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,
- določeni antimalariki,
- metadon.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Efavirenza se ne sme uporabljati kot samostojno zdravilo za zdravljenje HIV, prav tako se ga kot edinega ne sme dodati k neuspelemu režimu zdravljenja. Če se efavirenz uporablja kot monoterapija, se lahko hitro pojavi rezistentni virus. Pri izbiri novega protiretrovirusnega zdravila (ali več takih zdravil) za uporabo v kombinaciji z efavirenzem je treba upoštevati možnost pojava navzkrižne virusne rezistence (glejte poglavje 5.1).

Sočasne uporabe efavirenza in tablete s fiksno kombinacijo, ki vsebuje efavirenz, emtricitabin in dizoprosiltenofovirat, ne priporočamo, razen če je to potrebno za prilagoditev odmerka (npr. z rifampicinom).

Sočasne uporabe efavirenza in sofosbuvira/velpatasvira ne priporočamo (glejte poglavje 4.5). Sočasne uporabe efavirenza in velpatasvira/sofosbuvira/voksilaprevira ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba efavirenza in glekaprevira/pibrentasvira lahko pomembno zmanjša koncentracijo glekaprevira in pibrentasvira v plazmi, kar zmanjša terapevtski učinek. Sočasne uporabe efavirenza in glekaprevira/pibrentasvira ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Sočasne uporabe izvlečkov ginka (*Ginkgo biloba*) ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Pri predpisovanju zdravil, ki se jemljejo hkrati z efavirenzem, mora zdravnik upoštevati ustrezní povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Če bolnik katero od protiretrovirusnih zdravil v kombiniranem režimu preneha jemati zaradi suma intolerance, je treba resno premisliti o istočasnem prenehanju jemanja vseh protiretrovirusnih zdravil. Protiretrovirusna zdravila naj bolnik začne ponovno jemati istočasno, in sicer po odpravi simptomov intolerance. Zaradi povečanega tveganja za selekcijo rezistentnega virusa ne priporočamo intermitentne monoterapije in kasnejše ponovne uvedbe protiretrovirusnih zdravil.

Izpuščaji

V kliničnih študijah z efavirenzem so poročali o blagem do zmernem izpuščaju, ki je pri nadaljnjem zdravljenju običajno izginil. Uporaba ustreznih antihistaminikov in/ali kortikosteroidov lahko izboljša prenašanje zdravila in pospeši zdravljenje izpuščaja. O hudem izpuščaju, ki ga spremljajo mehurji, vlažno luščenje kože ali ulceracije, so poročali pri manj kot 1 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzem. Pojavnost multiformnega eritema ali Stevens-Johnsonovega sindroma je bila približno 0,1 %. Jemanje efavirenza je treba prekiniti pri bolnikih, pri katerih se razvije hud izpuščaj, ki ga spremljajo mehurji, vlažno luščenje kože, ki prizadene tudi sluznico ali je prisotna zvišana telesna temperatura. Če zdravljenje z efavirenzem prekinemo, je treba razmisliti tudi o prenehanju zdravljenja z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, da se izognemo razvoju rezistentnega virusa (glejte poglavje 4.8). Izkušnje z efavirenzem pri bolnikih, ki so prenehali z zdravljenjem z drugimi protiretrovirusnimi zdravili iz razreda NNRTI, je malo (glejte poglavje 4.8). Efavirenza ne priporočamo bolnikom, ki so imeli med jemanjem drugega NNRTI življenje ogrožajočo reakcijo na koži (npr. Stevens-Johnsonov sindrom).

Psihiatrični simptomi

Pri bolnikih, zdravljenih z efavirenzem, so poročali o psihiatričnih neželenih učinkih. Bolniki, ki so že v preteklosti imeli psihiatrične motnje, so bolj nagnjeni k resnim psihiatričnim neželenim učinkom. Zlasti huda oblika depresije se je pojavljala bolj pogosto pri bolnikih z anamnezo depresije. Tudi v obdobju trženja zdravila so poročali o hudi obliki depresije, smrti zaradi samomora, prividih, vedenju, podobnem psihozi, in katatoniji. Bolnikom je treba svetovati, naj se v primeru pojava simptomov, kot so huda oblika depresije, psihoza ali misel na samomor, nemudoma posvetujejo z zdravnikom, ki bo ocenil, ali so simptomi lahko povezani z jemanjem efavirenza, in odločil, ali je tveganje nadaljevanja zdravljenja z efavirenzem večje od koristi (glejte poglavje 4.8).

Simptomi živčnega sistema

V kliničnih študijah pri bolnikih, ki so jemali 600 mg efavirenza na dan, so pogosto poročali o neželenih učinkih, ki so vključevali tudi naslednje simptome: omotico, nespečnost, zaspanost, motnje koncentracije in nenormalne sanje (glejte poglavje 4.8). Simptomi živčnega sistema se ponavadi pojavijo prvi dan ali v prvih dveh dneh terapije in v glavnem minejo po prvih 2 – 4 tednih. Bolnikom je treba povedati, da se bodo ti običajni simptomi, če se pojavijo, najverjetneje z nadaljevanjem terapije izboljšali, in da ne napovedujejo kasnejšega pojava katerega od manj pogostih psihiatričnih simptomov.

Napadi krčev

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ki se zdravijo z efavirenzem, so opazili krče, običajno pri tistih bolnikih z anamnezo napadov krčev. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo antikonvulzive, ki se primarno metabolizirajo v jetrih, kot so fenitoin, karbamazepin in fenobarbital, je lahko potrebno periodično spremljanje plazemskih koncentracij. V študiji interakcij med zdravili so se plazemske koncentracije karbamazepina zmanjšale pri sočasni uporabi karbamazepina z efavirenzem (glejte poglavje 4.5). Pri vseh bolnikih z anamnezo napadov krčev je potrebna previdnost.

Neželeni učinki na jetrih

O odpovedi jeter so v obdobju trženja zdravila nekajkrat poročali tudi pri bolnikih brez predhodne bolezni jeter ali drugih odkritih dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih brez predhodne motnje v delovanju jeter ali drugih dejavnikov tveganja je treba po potrebi spremljati jetrne encime.

Podaljšanje intervala QTc

Pri uporabi efavirenza so opazili podaljšanje intervala QTc (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Pri sočasni uporabi z zdravilom, ki ima znano tveganje za *torsade de pointes*, ali pri uporabi pri bolnikih z večjim tveganjem za *torsade de pointes*, je treba razmisliti o alternativah efavirencu.

Vpliv hrane

Pri zaužitju efavirenza skupaj s hrano se lahko poveča izpostavitve efavirencu (glejte poglavje 5.2) in lahko pride do večje pogostnosti neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8). Priporočamo, da se efavirenc jemlje na prazen želodec, po možnosti zvečer pred spanjem.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "combination antiretroviral therapy") lahko nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so značilno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jirovecii* (nekoč znana kot *Pneumocystis carinii*). Kakršne koli vnetne simptome je potrebno obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot je

Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Posebne populacije bolnikov

Bolezni jeter

Efavirenz je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2), ne priporočamo pa ga bolnikom z zmerno okvaro jeter zaradi nezadostnih podatkov glede tega, ali je potrebno prilagoditi odmerke. Zaradi obsežnega metabolizma efavirenza, vezanega na citokrom P450, in omejenih kliničnih izkušenj pri bolnikih s kronično boleznijo jeter je potrebna previdnost pri predpisovanju efavirenza bolnikom z blago okvaro jeter. Bolnike je treba pozorno spremljati zaradi od odmerka odvisnih neželenih učinkov, še posebej simptomov živčnega sistema. Za oceno stopnje jetrne bolezni je treba periodično opravljati laboratorijske teste (glejte poglavje 4.2).

Varnost in učinkovitost efavirenza pri bolnikih z obstoječimi pomembnimi boleznimi jeter nista bili dokazani. Bolniki s kroničnim hepatitisom B ali C, ki so hkrati na kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju, so izpostavljeni večjemu tveganju za razvoj resnih neželenih učinkov z možnim smrtnim izidom. Pri bolnikih z obstoječimi motnjami v delovanju jeter, vključno z aktivnim kroničnim hepatitisom, se med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem nepravilnosti v delovanju jeter pojavljajo bolj pogosto; te bolnike je treba spremljati v skladu z utečeno prakso. Če pride do poslabšanja bolezni jeter ali če vrednosti serumskih transaminaz vztrajajo na več kot 5-kratni zgornji meji normalnih vrednosti, je treba pretehtati koristi nadaljevanja zdravljenja z efavirenzem z možnim tveganjem pomembne toksičnosti tega zdravila za jetra. Pri teh bolnikih je potrebno razmisliti o prekinitvi oziroma prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki se zdravijo z drugimi zdravili, ki so toksična za jetra, prav tako priporočamo spremljanje jetrnih encimov. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja z zdravili proti hepatitisu B ali C, prosimo, preberite tudi ustrezne povzetke glavnih značilnosti teh zdravil.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično insuficienco niso preučevali farmakokinetike efavirenza, vendar se manj kot 1 % odmerka efavirenza izloči nespremenjenega z urinom. Vpliv ledvične okvare na izločanje efavirenza bi moral biti torej minimalen (glejte poglavje 4.2). Izkušenj pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ni. Pri njih zaradi varnosti priporočamo skrbno spremljanje.

Starejši bolniki

V kliničnih študijah niso preučili zadostnega števila starejših bolnikov, da bi lahko ugotovili, ali se ti odzivajo drugače od mlajših bolnikov.

Pediatrična populacija

Efavirenz Teva filmsko obložene tablete niso primerne za otroke, ki so mlajši od 3 let ali tehtajo manj kot 40 kg.

O izpuščaju so poročali pri 59 od 182 otrok (32 %), zdravljenih z efavirenzem. Pri šestih bolnikih je prišlo do hude oblike izpuščaja. Pred začetkom zdravljenja z efavirenzem pri otrocih lahko razmislimo o preventivi z ustreznimi antihistaminiki

Pomožne snovi

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Efavirenz je induktor CYP3A4, CYP2B6 in UGT1A1 *in vivo*. Plazemske koncentracije snovi, ki so substrati za te encime, se pri sočasnem jemanju z efavirenzem lahko zmanjšajo. Efavirenz je tudi inhibitor CYP3A4 *in vitro*, zato lahko teoretično v osnovi poveča izpostavljenost substratom CYP3A4 in je zato pri substratih CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom potrebna previdnost (glejte poglavje 4.3). Efavirenz morda inducira CYP2C19 in CYP2C9, vendar so opazili tudi inhibicijo *in vitro*, in zato skupni učinek sočasne uporabe s substrati za ta encima ni jasen (glejte poglavje 5.2).

Izpostavitve efavirenu se lahko poveča pri uporabi skupaj z zdravili (npr. z ritonavirjem) ali s hrano (npr. s sokom grenivke), ki zavirajo aktivnost CYP3A4 ali CYP2B6. Snovi ali pripravki rastlinskega izvora (npr. izvlečki ginka in šentjanževke), ki inducirajo ta encima, lahko pripomorejo k zmanjšanju plazemske koncentracije efavirena. Sočasna uporaba s šentjanževko je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba izvlečkov ginka ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki podaljšajo interval QT

Efavirenz je kontraindiciran pri sočasni uporabi zdravil (povzročijo lahko podaljšanje intervala QTc in *torsade de pointes*) kot so: antiaritmiki razreda IA in III, nevroleptiki in antidepresivi, določeni antibiotiki, vključno z nekaterimi učinkovinami iz naslednjih razredov: makrolidi, fluorokinoloni, imidazoli in triazolski antimikotiki, določeni nesedativni antihistaminiki (terfenadin, astemizol), cisaprid, flekainid, določeni antimalariki in metadon (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene samo pri odraslih.

Kontraindikacije za sočasno uporabo

Efavirena se ne sme jemati hkrati s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom ali ergot alkaloidi (npr. ergotaminom, dihidroergotaminom, ergonovinom in metilergonovinom), ker zaviranje njihovega metabolizma lahko povzroči resne, življenje ogrožajoče neželene učinke (glejte poglavje 4.3).

Elbasvir/grazoprevir

Sočasna uporaba efavirena in elbasvira/grazoprevira je kontraindicirana, saj lahko povzroči izgubo virološkega odziva na elbasvir/grazoprevir. Do te izgube pride zaradi pomembnega zmanjšanja koncentracije elbasvira in grazoprevira v plazmi, ki ga povzroči indukcija CYP3A4 (glejte poglavje 4.3).

*Šentjanževka (*Hypericum perforatum*)*

Sočasna uporaba efavirena in šentjanževke ali pripravkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko, je kontraindicirana. Sočasna uporaba šentjanževke lahko zmanjša koncentracije

efavirenza v plazmi, ker šentjanževka inducira encime, ki presnavljajo zdravilo in/ali transportne proteine. Če bolnik že jemlje šentjanževko, naj preneha, preveri naj se koncentracija virusa in, če je možno, koncentracija efavirenza. Koncentracija efavirenza se lahko po prenehanju jemanja šentjanževke poveča, zato je morda potrebno prilagoditi odmere efavirenza. Induktivni učinek šentjanževke lahko traja vsaj še 2 tedna po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.3).

Druge interakcije

Interakcije med efavirenzem in zaviralci proteaze, protiretrovirusnimi učinkovinami, ki niso zaviralci proteaze, in drugimi neprotiretrovirusnimi zdravili so navedene v preglednici 1 spodaj (povečanje je označeno z znakom “↑”, zmanjšanje z “↓”, brez spremembe z “↔”, ter enkrat na 8 ur oz. 12 ur z oznako “q8h” oz. “q12h”). 90-odstotni ali 95-odstotni intervali zaupanja so prikazani v oklepajih, če so na voljo. Študije so izvajali na zdravih osebah, razen če ni drugače navedeno.

Preglednica 1. Interakcije med efavirenzem in drugimi zdravili pri odraslih

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} z intervali zaupanja, če so na voljo ^a (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ		
Zdravila za zdravljenje okužbe s HIV		
Zaviralci proteaze (ZP)		
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg enkrat na dan/100 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan, vse s hrano) atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg enkrat na dan/200 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan, vse s hrano)	atazanavir (popoldne): AUC: ↔* (↓ 9 do ↑ 10) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8 do ↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31 do ↓ 51) atazanavir (popoldne): AUC: ↔*/** (↓ 10 do ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 do ↑ 26) C _{min} : ↑ 12 %*/** (↓ 16 do ↑ 49) (indukcija CYP3A4) *v primerjavi z atazanavirjem 300 mg/ ritonavirjem 100 mg enkrat na dan zvečer brez efavirenza. To zmanjšanje C _{min} atazanavirja lahko negativno vpliva na učinkovitost atazanavirja. **temelji na pretekli primerjavi	Sočasne uporabe efavirenza in atazanavirja/ritonavirja ne priporočamo. Če je v kombinaciji z efavirenzem potrebna sočasna uporaba atazanavirja in NNRTI, lahko po potrebi in ob skrbnem kliničnem spremljanju povečate odmere atazanavirja na 400 mg in odmerek ritonavirja na 200 mg.
darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg dvakrat na dan*/100 mg dvakrat na dan/600 mg enkrat na dan) *nižji od priporočenih odmerkov, podobno pričakujemo pri priporočenih odmerkih	darunavir: AUC : ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15 % (indukcija CYP3A4) efavirenz: AUC : ↑ 21 % C _{min} : ↑ 17 % C _{max} : ↑ 15 % (inhibicija CYP3A4)	Efavirenz v kombinaciji z darunavirjem/ritonavirjem 800/100 mg enkrat na dan lahko povzroči suboptimalno C _{min} darunavirja. Če se efavirenz uporablja v kombinaciji z darunavirjem/ritonavirjem, je treba uporabiti režim odmerjanja darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan. To kombinacijo je treba uporabljati previdno. Glejte tudi informacije za ritonavir v nadaljevanju.
fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg dvakrat na dan/100 mg dvakrat na dan/600 mg enkrat na dan) fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz fosamprenavir/sakvinavir/efavirenz	Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij. Interakcij niso preučevali. Interakcij niso preučevali.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil. Glejte tudi informacije za ritonavir v nadaljevanju. Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil. Ne priporočamo, ker lahko pričakujemo, da bi s tem

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} z intervali zaupanja, če so na voljo ^a (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzom
		pomembno zmanjšali izpostavitve obema ZP.
indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg enkrat na dan)	indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 do ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % Pri jemanju indinavirja 1.000 mg q8h z efavirenzom 600 mg na dan so opazili podobno zmanjšanje izpostavljenosti indinavirju. (indukcija CYP3A4) efavirenz: Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.	Kliničnega pomena zmanjšanih koncentracij indinavirja niso ugotovili, vendar je treba stopnjo opažene farmakokinetične interakcije upoštevati pri izbiri režima zdravljenja, pri katerem se uporabljata oba – efavirenz in indinavir. Pri jemanju z indinavirjem ali indinavirjem/ritonavirjem prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.
indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg dvakrat na dan/100 mg dvakrat na dan/600 mg enkrat na dan)	indinavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 do ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17 % (↓ 6 do ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50 % (↓ 40 do ↓ 59) ^b efavirenz: Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij. Geometrična srednja vrednost C _{min} za indinavir (0,33 mg/l) pri dajanju z ritonavirjem in efavirenzom je bila večja kot srednja vrednost C _{min} v preteklosti (0,15 mg/l) za indinavir samo v odmerku 800 mg na vsakih 8 ur. Pri bolnikih, okuženih s HIV-1 (n = 6), sta bili farmakokinetiki indinavirja in efavirenza primerljivi s podatki za neokužene prostovoljce.	Glejte tudi informacije za ritonavir v nadaljevanju.
lopinavir/ritonavir mehke kapsule ali peroralna raztopina/efavirenz lopinavir/ritonavir tablete/efavirenz (400/100 mg dvakrat na dan/600 mg enkrat na dan) (500/125 mg dvakrat na dan/600 mg enkrat na dan)	Bistveno zmanjšanje izpostavljenosti lopinavirju. Koncentracije lopinavirja: ↓ 30-40 % Koncentracije lopinavirja: podobne kot pri lopinavirju/ritonavirju 400/100 mg dvakrat na dan brez efavirenza	Pri sočasni uporabi z efavirenzom je treba po potrebi zvišati odmerek lopinavir/ritonavir mehkih kapsul ali peroralne raztopine za 33 % (4 kapsule/~6,5 ml dvakrat na dan, namesto 3 kapsule/5 ml dvakrat na dan). Previdnost je utemeljena, saj je lahko tako prilagajanje odmerkov pri nekaterih bolnikih nezadostno. Pri jemanju z efavirenzom 600 mg enkrat na dan je treba odmerek lopinavir/ritonavir tablet povečati na 500/125 mg dvakrat na dan. Glejte tudi informacije za ritonavir v nadaljevanju.
nelfinavir/efavirenz (750 mg q8h/600 mg enkrat na dan)	nelfinavir: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 do ↑ 34) C _{max} : ↑ 21 % (↑ 10 do ↑ 33) Kombinacijo so na splošno dobro prenašali.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.
ritonavir/efavirenz (500 mg dvakrat na dan/600 mg enkrat na dan)	ritonavir: AUC zjutraj: ↑ 18 % (↑ 6 do ↑ 33) AUC zvečer: ↔ C _{max} zjutraj: ↑ 24 % (↑ 12 do ↑ 38) C _{max} zvečer: ↔	Pri uporabi efavirenza z majhnim odmerkom ritonavirja, je treba upoštevati možnost povečanja pogostnosti neželenih učinkov, povezanih z efavirenzom, zaradi morebitnih farmakodinamičnih interakcij.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} z intervali zaupanja, če so na voljo ^a (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
	C_{min} zjutraj: ↑ 42 % (↑ 9 do ↑ 86)^b C_{min} zvečer: ↑ 24 % (↑ 3 do ↑ 50)^b efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 do ↑ 34) C_{max}: ↑ 14 % (↑ 4 do ↑ 26) C_{min}: ↑ 25 % (↑ 7 do ↑ 46)^b (zaviranje oksidativne presnove, pri kateri sodelujejo encimi CYP) Kadar so efavirenz dajali skupaj s 500 mg ali 600 mg ritonavirja dvakrat na dan, bolniki te kombinacije niso dobro prenašali (pojavili so se na primer omotica, navzea, parestezija in zvišane vrednosti jetrnih encimov). Zadostnih podatkov o prenašanju efavirenza z majhnimi odmerki ritonavirja (100 mg, enkrat ali dvakrat na dan) ni na voljo.	
sakvinavir/ritonavir/efavirenz	Interakcij niso preučevali.	Ker podatkov ni na voljo, ne moremo podati priporočila glede odmerjanja. Glejte tudi informacije za ritonavir zgoraj. Uporabe efavirenza v kombinaciji s sakvinavirjem, kot edinim zaviralcem proteaze, ne priporočamo.
CCR5 antagonisti		
maravirok/efavirenz (100 mg dvakrat na dan/600 mg enkrat na dan)	maravirok: AUC₁₂: ↓ 45% (↓ 38 do ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 do ↓ 62) Koncentracij efavirenza niso izmerili. Vpliva nanje ne pričakujemo.	Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki vsebuje maravirok.
Zaviralec integraze (prepreči vgradnjo virusne DNA v celično DNA)		
raltegravir/efavirenz (400 mg enkratni odmerek/ -)	raltegravir: AUC: ↓ 36 % C₁₂: ↓ 21 % C_{max}: ↓ 36 % (indukcija UGT1A1)	Prilagoditev odmerka raltegravirja ni potrebna.
NRTI in NNRTI		
NRTI /efavirenz	Specifičnih študij interakcij z efavirenzem in zdravili NRTI, razen z lamivudinom, zidovudinom in dizoproksiltenofoviratom, niso opravili. Klinično pomembnih interakcij ni pričakovati, saj se zdravila NRTI presnavljajo po drugi poti kot efavirenz in ni verjetno, da bi prišlo do kompeticije za iste presnovne encime in poti izločanja.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.
NNRTI /efavirenz	Interakcij niso preučevali.	Ker uporaba dveh zdravil NNRTI ni pokazala koristi glede učinkovitosti in varnosti, sočasne uporabe efavirenza in drugega zdravila NNRTI ne priporočamo.
Zdravila za zdravljenje hepatitisa C		

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} z intervali zaupanja, če so na voljo ^a (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
boceprevir/efavirenz (800 mg 3-krat na dan/600 mg enkrat na dan)	boceprevir: AUC: ↔ 19 %* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44 % efavirenz: AUC: ↔ 20 % C _{max} : ↔ 11 % (indukcija CYP3A – vpliv na boceprevir) *0-8 ur Brez vpliva (↔) ustreza zmanjšanju povprečnega odstotka za ≤ 20 % ali zvečanju povprečnega odstotka za ≤ 25 %	Najnižje plazemske koncentracije boceprevirja pred naslednjim odmerkom so se pri sočasni uporabi z efavirenzem zmanjšale. Klinični izid zaznanih zmanjšanih koncentracij boceprevirja ni bil neposredno ocenjen.
telaprevir/efavirenz (1,125 mg q8h/600 mg enkrat na dan)	telaprevir (glede na 750 mg na 8 ur): 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 z efavirenzem)	Pri sočasni uporabi efavirenza in telaprevirja je treba uporabiti telaprevir v odmerku 1,125 mg vsakih 8 ur.
simeprevir/efavirenz (150 mg enkrat na dan/600 mg enkrat 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} : ↔ Brez vpliva (↔) ustreza zmanjšanju povprečnega odstotka za ≤ 20 % ali zvečanju povprečnega odstotka za ≤ 25 % (indukcija encima CYP3A4)	Sočasna uporaba simeprevirja z efavirenzem je pomembno zmanjšala plazemske koncentracije simeprevirja zaradi indukcije CYP3A z efavirenzem, kar lahko vodi do izgube terapevtskega učinka simeprevirja. Sočasne uporabe simeprevirja z efavirenzem ne priporočamo.
sofosbuvir/velpatasvir	↔sofosbuvir ↓ velpatasvir ↔efavirenz	Sočasna uporaba efavirenza in sofosbuvira/velpatasvira je povzročila zmanjšanje (približno 50-odstotno) sistemske izpostavljenosti velpatasviru. Mehanizem učinka na velpatasvir je indukcija CYP3A in CYP2B6 zaradi efavirenza. Sočasne uporabe efavirenza in sofosbuvira/velpatasvira ne priporočamo. Za več informacij glejte navodila za predpisovanje sofosbuvira/velpatasvira.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} z intervali zaupanja, če so na voljo ^a (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
velpatasvir/sofosbuvir/voksilaprevir	↓ velpatasvir ↓ voksilaprevir	Sočasna uporaba efavirenza in velpatasvira/sofosbuvira/voksilaprevira ni priporočljiva, saj lahko zmanjša koncentracijo velpatasvira in voksilaprevira. Za več informacij glejte navodila za predpisovanje velpatasvira/sofosbuvira/voksilaprevira.
inhibitor proteaze: elbasvir/grazoprevir	↓ elbasvir ↓ grazoprevir ↔ efavirenz	Sočasna uporaba efavirenza in elbasvira/grazoprevira je kontraindicirana, saj lahko povzroči izgubo virološkega odziva na elbasvir/grazoprevir. Do te izgube pride zaradi pomembnega zmanjšanja plazemske koncentracije elbasvira in grazoprevira, ki ga povzroči indukcija CYP3A4. Za več informacij glejte navodila za predpisovanje elbasvira/grazoprevira.
glekaprevir/pibrentasvir	↓ glekaprevir ↓ pibrentasvir	Sočasna uporaba efavirenza in glekaprevira/pibrentasvira lahko pomembno zmanjša plazemsko koncentracijo glekaprevira in pibrentasvira, kar povzroči zmanjšan terapevtski učinek. Sočasne uporabe efavirenza in glekaprevira/pibrentasvira ne priporočamo. Za več informacij glejte navodila za predpisovanje glekaprevira/pibrentasvira.
Antibiotiki		
azitromicin/efavirenz (enkratni odmerek 600 mg/400 mg enkrat na dan)	Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.
klaritromicin/efavirenz (500 mg q12h/400 mg enkrat 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) Pri 46 % neokuženih prostovoljcev se je med jemanjem efavirenza in klaritromicina pojavil izpuščaj.	Klinični pomen teh sprememb v koncentracijah klaritromicina v plazmi ni znan. Upoštevati je treba možnost uporabe alternativ klaritromicinu (npr. azitromicina). Prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmere)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} z intervali zaupanja, če so na voljo ^a (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzom
Drugi makrolidni antibiotiki (npr. eritromicin)/efavirenz	Interakcij niso preučevali.	Ker podatkov ni na voljo, ne moremo podati priporočila glede odmerjanja.
Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami		
rifabutin/efavirenz (300 mg enkrat na dan/600 mg enkrat 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)	Pri sočasni uporabi z efavirenzom je treba dnevni odmerek rifabutina povečati za 50 %. Pri režimih, kjer se rifabutin daje 2- ali 3-krat na teden v kombinaciji z efavirenzom, je treba po potrebi podvojiti odmerek rifabutina. Klinični učinek take prilagoditve odmerka ni bil zadostno ovrednoten. Pri prilagajanju odmerka je potrebno upoštevati posameznikovo prenašanje zdravila in virološki odziv (glejte poglavje 5.2).
rifampicin/efavirenz (600 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 do ↓ 36) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 11 do ↓ 28) C_{min}: ↓ 32 % (↓ 15 do ↓ 46) (indukcija CYP3A4 in CYP2B6)	Pri bolnikih s telesno maso 50 kg ali več je pri jemanju z rifampicinom je pri povečanju dnevnega odmerka efavirenza na 800 mg izpostavitve podobna kot pri dnevnem odmerku 600 mg, če bolnik ne jemlje rifampicina. Kliničnega učinka take prilagoditve odmerka niso zadostno ovrednotili. Pri prilagajanju odmerka je potrebno upoštevati posameznikovo prenašanje zdravila in virološki odziv (glejte poglavje 5.2). Prilagoditev odmerka rifampicina, vključno s 600 mg, ni potrebna.
Antimikotiki		
itrakonazol/efavirenz (200 mg q12h/600 mg enkrat na dan)	itrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 do ↓ 53) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 20 do ↓ 51) C_{min}: ↓ 44 % (↓ 27 do ↓ 58) (zmanjšanje koncentracij itrakonazola: indukcija CYP3A4) hidroksiitrakonazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 do ↓ 55) C_{max}: ↓ 35 % (↓ 12 do ↓ 52) C_{min}: ↓ 43 % (↓ 18 do ↓ 60) efavirenz: Ni klinično pomembne spremembe farmakokinetike.	Ker za itrakonazol ni mogoče dati priporočila za odmerjanje, je treba pretehtati možnost uporabe drugega antimikotika.
posakonazol/efavirenz --/400 mg enkrat na dan	posakonazol: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 45 % (indukcija UDP-G)	Sočasni uporabi posakonazola in efavirenza se je treba izogibati, razen če korist za bolnika pretehta tveganje.
vorikonazol/efavirenz (200 mg dvakrat na dan/400 mg enkrat na dan)	vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C_{max}: ↓ 61 %	Pri sočasni uporabi efavirenza in vorikonazola je treba vzdrževalni odmerek vorikonazola povečati na 400 mg dvakrat na dan, odmerek

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} z intervali zaupanja, če so na voljo ^a (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
vorikonazol/efavirenz (400 mg dvakrat na dan/300 mg enkrat na dan)	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} : ↔ ** *v primerjavi z 200 mg samim dvakrat na dan **v primerjavi s 600 mg samim enkrat na dan (kompetitivno zaviranje oksidativne presnove)	efavirenza pa zmanjšati za 50 %, to je na 300 mg enkrat na dan. Ko je zdravljenje z vorikonazolom končano, je potrebno ponovno uvesti začetni odmerek efavirenza.
flukonazol/efavirenz (200 mg enkrat na dan/400 mg enkrat na dan)	Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.
ketokonazol in drugi imidazolski antimikotiki	Interakcij niso preučevali.	Ker podatkov ni na voljo, ne moremo podati priporočila glede odmerjanja.
Antimalariki		
artemeter/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tablete, 6 odmerkov po 4 tablete v 3 dneh /600 mg enkrat na dan)	artemeter: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % dihidroartemizinin: AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ efavirenz: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (indukcija CYP3A4)	Pri sočasni uporabi efavirenza in tablet z artemetrom/lumefantrinom priporočamo previdnost, ker zmanjšanje koncentracij artemetra, dihidroartemizina ali lumefantrina lahko povzroči manjšo učinkovitost antimalarikov.
atovakon in progvaniljev klorid/efavirenz (250/100 mg enkratni odmerki/600 mg enkrat na dan)	atovakon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 do ↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 do ↓ 61) progvanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 do ↓ 65) C _{max} : ↔	Sočasni uporabi atovakona/progvanila in efavirenza se je treba izogibati.
Antiparazitiki		
prazikvantel	Pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij prazikvantela, s tveganjem za neuspešno zdravljenje, ker efavirenz poveča presnovo v jetrih.	Sočasna uporaba s prazikvantelom ni priporočljiva. Če je kombinacija potrebna, je mogoče razmisliti o povečanju odmerka prazikvantela.
ZDRAVILA ZA KISLINSKO POGOJENE BOLEZNI		
aluminijev hidroksidni-magnezijev hidroksidni-simetikonijev antacid/efavirenz (enkratni odmerek 30 ml /enkratni odmerek 400 mg)	Niti aluminijevi/ magnezijevi hidroksidni antacidi niti famotidin niso spremenili absorpcije efavirenza.	Pri sočasni uporabi efavirenza z zdravili, ki spremenijo želodčni pH, ne pričakujemo vpliva na absorpcijo efavirenza.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} z intervali zaupanja, če so na voljo ^a (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
famotidin/efavirenz (enkratni odmerek 40 mg /enkratni odmerek 400 mg)		
ANKSIOLITIKI		
lorazepam/efavirenz (enkratni odmerek 2 mg/600 mg enkrat na dan)	lorazepam: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 do ↑ 14) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 2 do ↑ 32) Ti spremembi se ne smatrata za klinično pomembni.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.
ANTIKOAGULANTI		
varfarin/efavirenz acenokumarol/efavirenz	Interakcij niso preučevali. Plazemske koncentracije in učinki varfarina ali acenokumarola se lahko zaradi efavirenza povečajo ali zmanjšajo.	Morda bo potrebno prilagoditi odmerek varfarina ali acenokumarola.
ANTI KONVULZIVI		
karbamazepin/efavirenz (400 mg enkrat na dan/600 mg enkrat 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) (zmanjšanje koncentracij karbamazepina: indukcija CYP3A4; zmanjšanje koncentracij efavirenza: indukcija CYP3A4 in CYP2B6) AUC, C _{max} in C _{min} aktivnega presnovka karbamazepinijevega epoksida v stanju dinamičnega ravnovesja so ostale nespremenjene. Sočasne uporabe večjih odmerkov obeh, efavirenza ali karbamazepina, niso preučevali.	Priporočila za odmerjanje ni mogoče dati. Pretehtati je treba možnost uporabe drugega antikonvulziva. Koncentracije karbamazepina v plazmi je treba periodično nadzorovati.
fenitoin, fenobarbital in drugi antikonvulzivi, ki so substrati izoencimov CYP450	Interakcij niso preučevali. Pri sočasni uporabi z efavirenzem obstaja možnost zmanjšanja ali povečanja plazemskih koncentracij fenitoina, fenobarbitala in drugih antikonvulzivov, ki so substrati za izoencime CYP450.	Ob sočasni uporabi efavirenza in antikonvulziva, ki je substrat izoencimov CYP450, je treba periodično nadzorovati koncentracije antikonvulzivov.
valprojska kislina/efavirenz (250 mg dvakrat na dan/600 mg enkrat na dan)	Ni klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko efavirenza. Malo podatkov kaže na to, da ni klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko valprojske kisline.	Odmerka efavirenza ni treba prilagoditi. Bolnike je treba nadzorovati glede krčev.
vigabatrin/efavirenz gabapentin/efavirenz	Interakcij niso preučevali. Klinično pomembnih interakcij ni pričakovati, saj se vigabatrin in gabapentin izločata izključno z urinom v nespremenjeni obliki ter ni verjetno, da bi prišlo do kompeticije za iste presnovne encime in poti izločanja kot pri efavirenzu.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} z intervali zaupanja, če so na voljo ^a (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
ANTIDEPRESIVI		
Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)		
sertralin/efavirenz (50 mg enkrat na dan/600 mg enkrat 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)	Odmerek sertralina je treba povečati glede na klinični odziv. Prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.
paroksetin/efavirenz (20 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.
fluoksetin/efavirenz	Interakcij niso preučevali. Ker ima fluoksetin podoben presnovni profil kot paroksetin, tj. močno zavira CYP2D6, tudi pri fluoksetinu ni pričakovati interakcij.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.
Zaviralec ponovnega privzema noradrenalina in dopamina		
bupropion/efavirenz [150 mg enkratni odmerek (podaljšano sproščanje)/600 mg enkrat na dan]	bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 do ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 do ↓ 47) hidroksibupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 do ↑ 80) (indukcija CYP2B6)	Odmerek bupropiona je treba povečati glede na klinični odziv, vendar največji priporočeni odmerek bupropiona ne sme biti presežen. Prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.
ANTIHIISTAMINIKI		
cetirizin/efavirenz (enkratni odmerek 10 mg/600 mg enkrat na dan)	cetirizin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24 % (↓ 18 do ↓ 30) Ti spremembi se ne smatrata za klinično pomembni. efavirenz: Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.
ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OŽILJA		
Zaviralci kalcijevih kanalčkov		
diltiazem/efavirenz (240 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 do ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 do ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 do ↓ 75) desacetildiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 do ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 do ↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44 do ↓ 75) N-monodesmetil-diltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 do ↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7 do ↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17 do ↓ 52) efavirenz:	Odmerek diltiazema je treba prilagajati glede na klinični odziv (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za diltiazem). Prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} z intervali zaupanja, če so na voljo ^a (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
	AUC: ↑ 11 % (↑ 5 do ↑ 18) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6 do ↑ 26) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1 do ↑ 26) (indukcija CYP3A4) Povečanje farmakokinetičnih parametrov efavirenza se ne smatra za klinično pomembno.	
verapamil, felodipin, nifedipin in nikardipin	Interakcij niso preučevali. Pri sočasni uporabi efavirenza in zaviralca kalcijevih kanalčkov, ki je substrat za encim CYP3A4, obstaja možnost za zmanjšanje plazemskih koncentracij zaviralca kalcijevih kanalčkov.	Odmerke zaviralcev kalcijevih kanalčkov je treba prilagoditi glede na klinični odziv (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za zaviralec kalcijevih kanalčkov).
ZDRAVILA ZA ZMANJŠANJE RAVNI LIPIDOV		
Zaviralci HMG Co-A-reduktaze		
atorvastatin/efavirenz (10 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 do ↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1 do ↓ 26) 2-hidroksiatorvastatin: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 do ↓ 40) C _{max} : ↓ 13 % (↓ 0 do ↓ 23) 4-hidroksiatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 do ↓ 31) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 9 do ↓ 51) skupni aktivni zaviralci HMG Co-A-reduktaze: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 do ↓ 41) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 2 do ↓ 26)	Raven holesterola je treba periodično nadzorovati. Morda je treba prilagoditi odmerek atorvastatina (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za atorvastatin). Prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.
pravastatin/efavirenz (40 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 do ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 do ↑ 12)	Raven holesterola je treba periodično nadzorovati. Morda je treba prilagoditi odmerek pravastatina (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za pravastatin). Prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.
simvastatin/efavirenz (40 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 do ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 do ↓ 79) simvastatin v obliki kisline: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 do ↓ 58) skupni aktivni zaviralci HMG Co-A-reduktaze: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 do ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 do ↓ 78) (indukcija CYP3A4) Sočasna uporaba efavirenza z atorvastatinom, pravastatinom ali simvastatinom ni vplivala na vrednosti AUC ali C _{max} efavirenza.	Raven holesterola je treba periodično nadzorovati. Morda je treba prilagoditi odmerek simvastatina (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za simvastatin). Prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.
rosuvastatin/efavirenz	Interakcij niso preučevali. Ker se rosuvastatin v veliki meri izloči	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od zdravil.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} z intervali zaupanja, če so na voljo ^a (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
	nespremenjen z blatom, ne pričakujemo interakcij z efavirenzem.	
HORMONSKI KONTRACEPTIVI		
peroralni: etinilestradiol+norgestimat/efavirenz (0,035 mg+0,25 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 do ↓ 25) norgestromin (aktivni presnovek): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 do ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 do ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 do ↓ 85) levonorgestrel (aktivni presnovek): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 do ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 do ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 do ↓ 90) (indukcija presnove) efavirenz: Ni klinično pomembnih interakcij. Klinični pomen teh učinkov ni znan.	Poleg hormonskih kontraceptivov je treba uporabljati tudi zanesljivo mehansko metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).
injekcija: depomedroksiprogesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg i.m. enkratni odmerek DMPA)	V 3-mesečni študiji interakcij med učinkovinami niso ugotovili pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih medroksiprogesteronacetata (MPA) med osebami, ki so bile na protiretrovirusnem zdravljenju, ki je vključevalo efavirenz, in osebami brez protiretrovirusnega zdravljenja. Do podobnih rezultatov so prišli tudi raziskovalci v drugi študiji, pri čemer pa so bile plazemske vrednosti MPA bolj spremenljive. V obeh študijah so pri osebah, ki so prejemale efavirenz in DMPA, plazemske vrednosti progesterona ostale nizke, tako da je bila ovulacija preprečena.	Ker je na voljo malo podatkov, je treba poleg hormonskih kontraceptivov uporabljati tudi zanesljivo mehansko metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).
vsadek: etonogestrel/efavirenz	Lahko pričakujemo zmanjšano izpostavitve etonogestrelu (indukcija CYP3A4). V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so prejeli etonogestrel in efavirenz, občasno poročali o nezadostnem delovanju kontraceptiva.	Poleg hormonskih kontraceptivov je treba uporabljati tudi zanesljivo mehansko metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).
IMUNOSUPRESIVI		
Imunosupresivi, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interakcij niso preučevali. Lahko pričakujemo zmanjšano izpostavitve imunosupresivom (indukcija CYP3A4). Pri teh imunosupresivih ne pričakujemo, da vplivajo na izpostavitve efavirenu.	Morda bo potrebno prilagoditi odmerek imunosupresiva. Na začetku ali ob prenehanju zdravljenja z efavirenzem priporočamo skrbno spremljanje koncentracij imunosupresiva vsaj 2 tedna (dokler niso dosežene stabilne koncentracije).
NEOPIOIDNI ANALGETIKI		
metamizol/efavirenz	Sočasna uporaba efavirena z metamizolom, ki je induktor	Zato je pri sočasni uporabi metamizola in efavirena

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C _{max} , C _{min} z intervali zaupanja, če so na voljo ^a (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
	presnovnih encimov, vključno s CYP2B6 in CYP3A4, lahko povzroči zmanjšanje plazemske koncentracije efavirenza s potencialnim zmanjšanjem klinične učinkovitosti.	potrebna previdnost; klinični odziv in/ali koncentracije učinkovin je treba ustrezno spremljati.
OPIOIDI		
metadon/efavirenz (stabilno vzdrževanje, 35–100 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	metadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 do ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 do ↓ 59) (indukcija CYP3A4) V študiji pri uživalcih intravenskih drog, okuženih z virusom HIV, je sočasna uporaba efavirenza in metadona povzročila zmanjšanje ravni metadona v plazmi in znake odtegnitve od opiatov. Za ublažitev odtegnitvenih simptomov so povečali odmerek metadona v povprečju za 22 %.	Sočasni uporabi efavirenza se je treba izogibati zaradi tveganja za podaljšanje intervala QTc (glejte poglavje 4.3).
buprenorfin/nalokson/efavirenz	buprenorfin: AUC: ↓ 50 % norbuprenorfin: AUC: ↓ 71 % efavirenz: Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.	Kljub zmanjšanju izpostavljenosti buprenorfinu se pri bolnikih niso pokazali odtegnitveni simptomi. Pri sočasni uporabi prilagoditev odmerka buprenorfina ali efavirenza lahko ni potrebna.

^a 90-odstotni intervali zaupanja, razen če ni drugače navedeno

^b 95-odstotni intervali zaupanja

Druge interakcije: efavirenz se ne veže na kanabinoidne receptorje. Pri nekaterih presejalnih testih so pri neokuženih in z virusom HIV okuženih prostovoljcih, ki so prejeli efavirenz, poročali o lažno pozitivnem rezultatu urinskega kanabinoidnega testa. V teh primerih je priporočljiva uporaba bolj specifičnih potrditvenih metod, kot sta plinska kromatografija/masna spektrometrija.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Glejte v nadaljevanju in poglavje 5.3. V nosečnosti se efavirenz ne sme uporabljati, razen če zdravstveno stanje bolnice zahteva tovrstno zdravljenje. Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja z efavirenzem opraviti nosečnostni test.

Kontracepcija pri moških in ženskah

Vedno je treba uporabljati mehansko metodo kontracepcije skupaj s še drugimi metodami kontracepcije (na primer peroralne ali druge hormonske kontraceptive, glejte poglavje 4.5). Zaradi dolgega razpolovnega časa efavirenza priporočamo uporabo ustrezne kontracepcije še 12 tednov po prekinitvi zdravljenja z efavirenzem.

Nosečnost

Na voljo je sedem retrospektivnih poročil o izsledkih, ki kažejo na okvare nevralne cevi, vključno z meningomielokelo, vsa pa pri materah, ki so bile izpostavljene režimu zdravljenja z efavirenzem (katere koli tablete s fiksno kombinacijo odmerkov efavirenza niso vključene). O dveh dodatnih primerih (1 prospektiven in 1 retrospektiven), ki vključujeta dogodke, ki kažejo na okvare nevralne cevi, so poročali pri uporabi tablet s fiksno kombinacijo odmerkov efavirenza, emtricitabina in dizoproksiltenofovirat fumarata. Vzročna povezava med temi dogodki in uporabo efavirenza ni bila ugotovljena in tudi skupni imenovalac ni znan. Ker pa okvare nevralne cevi nastanejo v prvih štirih tednih razvoja zarodka (ko se nevralna cev zapre), to možno tveganje zadeva samo ženske, ki so efavirencu izpostavljene v prvem trimesečju nosečnosti.

Od julija 2013 so v Registru nosečnic, ki so se med nosečnostjo zdravile s protiretrovirusnimi zdravili (Antiretroviral Pregnancy Registry - APR), prejeli prospektivna poročila o 904 nosečnostih, pri katerih so bile ženske v prvem trimesečju izpostavljene režimu zdravljenja z efavirenzem. Rodilo se je 766 živih otrok. Pri enem otroku so poročali o okvari nevralne cevi, pogostnost in vzorec drugih prirojenih napak pa sta bila podobna kot pri tistih otrocih, ki so bili izpostavljeni režimu zdravljenja brez efavirenza, in kot v kontrolnih skupinah, ki niso bile okužene s HIV. Pojavnost okvar nevralne cevi v splošni populaciji se giblje v razponu od 0,5 do 1 primer na 1.000 živorojenih otrok.

Malformacije ploda so opažali tudi pri opicah, ki so jim dajali efavirenc (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Pokazalo se je, da se efavirenc izloča v materino mleko pri človeku. O učinkih efavirenza na novorojenčke/dojenčke ni dovolj podatkov. Tveganja za novorojenca ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z efavirenzem je treba dojenje prekiniti. Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

Plodnost

Učinek efavirenza na plodnost podganjih samcev in samic je bil ovrednoten le pri odmerkih, pri katerih so bile dosežene enake ali manjše sistemske izpostavljenosti učinkovini kot pri ljudeh, ki so jemali priporočene odmerke efavirenza. V teh študijah efavirenc ni škodil parjenju ali plodnosti podganjih samcev ali samic (odmerki do 100 mg/kg/dvakrat na dan) in ni vplival na spermo ali potomce zdravljenih podganjih samcev (odmerki do 200 mg/dvakrat na dan). Zmožnost razmnoževanja potomcev podganjih samic, ki so dobivale efavirenc, ni bila prizadeta.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Efavirenc lahko povzroči omotico, motnje koncentracije in/ali zaspanost. Bolnikom je treba naročiti, naj se v primeru teh simptomov izogibajo potencialno nevarnim opravilom, kakršna sta vožnja ali upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek profila varnosti

Efavirenc so preučevali pri več kot 9.000 bolnikih. V podskupini 1.008 odraslih bolnikov, ki so v nadzorovanih kliničnih študijah prejeli dnevno 600 mg efavirenza v kombinaciji z ZP-ji in/ali NRTI-ji, so bili najpogostejši neželeni učinki, ki so bili vsaj zmerne jakosti in so o njih poročali pri vsaj 5 % bolnikov: izpuščaj (11,6 %), omotica (8,5 %), navzea (8,0 %), glavobol (5,7 %) in utrujenost (5,5 %). Najopaznejši neželeni učinki, povezani z efavirenzem, so izpuščaj in simptomi živčnega sistema. Simptomi živčnega sistema se običajno pojavijo kmalu po začetku zdravljenja in običajno minejo po prvih 2 – 4 tednih. Pri bolnikih, zdravljenih z efavirenzem, so poročali o hudih kožnih reakcijah, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in multiformni eritem, o psihiatričnih neželenih učinkih, vključno s hudo depresijo, smrtjo zaradi samomora in vedenjem, podobnem psihozi, ter o krčih. Pri zaužitju zdravila efavirenc skupaj s hrano se lahko poveča izpostavitve efavirencu in lahko pride do večje pogostnosti neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Dolgoročni profil varnosti zdravljenja s kombinacijami zdravil, ki so vključevale efavirenz, so ocenjevali v nadzorovanem preizkušanju (006), v katerem so bolniki prejeli efavirenz + zidovudin + lamivudin (n = 412, mediana vrednost časa trajanja 180 tednov), efavirenz + indinavir (n = 415, mediana vrednost časa trajanja 102 tedna) ali indinavir + zidovudin + lamivudin (n = 401, mediana vrednost časa trajanja 76 tednov). Dolgotrajna uporaba efavirenta v tej študiji ni bila povezana s kakršnimi koli novimi pomisleki glede varnosti.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Spodaj so naštet zmeri ali resnejši neželeni učinki, katerih vzročna povezava z zdravljenjem je bila (s strani raziskovalca) ocenjena vsaj kot mogoča in so o njih poročali v kliničnih preskušanjih efavirenta pri priporočenem odmerku v kombiniranem zdravljenju (n = 1.008). S poševno pisavo so naštet tudi neželeni učinki, ki so jih opazili v obdobju trženja zdravila v povezavi s protiretrovirusnim zdravljenjem, ki je vključevalo efavirenz. Pogostnost je definirana z uporabo sledečega dogovora: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) ali zelo redki ($< 1/10.000$).

<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
občasni	preobčutljivost
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
pogosti	hipertrigliceridemija*
občasni	hiperholesterolemija*
<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti	nenormalne sanje, anksioznost, depresija, nespečnost*
občasni	čustvena labilnost, nasilno vedenje, zmedenost, evforično razpoloženje, halucinacije, manija, paranoja, psihoza [†] , poskus samomora, misli na samomor, katatonija*
redki	privid [‡] , nevroza [‡] , samomor ^{‡,*}
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti	motnje cerebelarne koordinacije in ravnotežja [†] , motnje koncentracije (3,6 %), omotica (8,5 %), glavobol (5,7 %), zaspanost (2,0 %)*
občasni	vznemirjenost, amnezija, ataksija, motnje koordinacije, krči, nenormalne misli*, tremor [†]
<i>Očesne bolezni</i>	
občasni	zamegljen vid
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	
občasni	tinitus [†] , vertigo
<i>Žilne bolezni</i>	
občasni	zardevanje [†]
<i>Bolezni prebavil</i>	
pogosti	bolečine v trebuhu, driska, navzea, bruhanje
občasni	pankreatitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
pogosti	zvišana aspartat-aminotransferaza (AST)*, zvišana alanin-aminotransferaza (ALT)*, zvišana gama-glutamilttransferaza (GGT)*
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
občasni	akutni hepatitis
redki	odpoved jeter ^{‡,*}
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
zelo pogosti	izpuščaj (11,6 %)*
pogosti	srbenje
občasni	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom*
redki	fotoalergijski dermatitis [†]
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
občasni	ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	utrujenost

*,†,‡ Za več podrobnosti glejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov.

Opis izbranih neželenih učinkov

Informacije pridobljene v času trženja zdravila

†Te neželene učinke so odkrili med spremljanjem zdravila na trgu; vendar pa so bile pogostnosti določene z uporabo podatkov iz 16 kliničnih preskušanj (n = 3.969).

‡Te neželene učinke so odkrili med spremljanjem zdravila na trgu, vendar o njih v 16 kliničnih preizkušanjih pri bolnikih, zdravljenih z efavirenzem, niso poročali kot o z zdravilom povezanih neželenih učinkih. Kategorija pogostnosti "redki" je bila opredeljena v skladu z navodili v smernici za Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) (A Guideline on Summary of Product Characteristics, rev. 2., sep. 2009) na podlagi ocenjene zgornje meje 95-odstotnega intervala zaupanja za 0 dogodkov, upoštevajoč število oseb, zdravljenih z efavirenzem v teh kliničnih preskušanjih (n = 3.969).

Izpuščaj

V kliničnih študijah se je kožni izpuščaj pojavil pri 26 % bolnikov, zdravljenih s 600 mg efavirena, v primerjavi s 17 % bolnikov iz kontrolne skupine. Pri 18 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzem, so menili, da je pojav izpuščaja povezan z zdravljenjem. Hud izpuščaj se je pojavil pri manj kot 1 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzem. 1,7 % jih je zaradi izpuščaja zdravljenje prekinilo. Pojavnost multifornega eritema ali Stevens-Johnsonovega sindroma je bila približno 0,1 %.

Izpuščaji so navadno blagi do zmerni makulopapularni kožni izpuščaji, ki se pojavijo v prvih dveh tednih po začetku zdravljenja z efavirenzem. Pri večini bolnikov izpuščaj izgine v enem mesecu nadaljnjega zdravljenja z efavirenzem. Pri bolnikih, ki so zaradi izpuščaja zdravljenje prekinili, lahko zdravilo kasneje ponovno uvedemo. Pri ponovni uvedbi zdravljenja z efavirenzem pa priporočamo uporabo ustreznih antihistaminikov in/ali kortikosteroidov.

Pri bolnikih, ki so prenehali jemati druga protiretrovirusna zdravila iz razreda NNRTI, je izkušenj z efavirenzem malo. Delež ponovitev izpuščaja po zamenjavi zdravljenja z nevirapinom z zdravljenjem z efavirenzem, o katerem so poročali in ki temelji na podatkih iz retrospektivnih kohortnih študij iz objavljene literature, znaša od 13 do 18 %, kar je primerljivo z deležem, ki so ga opazili pri bolnikih, ki so se z efavirenzem zdravili v kliničnih študijah. (Glejte poglavje 4.4.)

Psihiatrični simptomi

Pri bolnikih, ki so se zdravili z efavirenzem, so poročali o resnih psihiatričnih neželenih učinkih. V nadzorovanih preskušanjih je bila pogostnost določenih resnih psihiatričnih neželenih učinkov sledeča:

	bolniki, ki so prejeli efavirenz (n = 1.008)	kontrolna skupina (n = 635)
- huda oblika depresije	1,6 %	0,6 %
- misel na samomor	0,6 %	0,3 %
- samomorilni poskusi (ne smrtni)	0,4 %	0 %
- agresivno vedenje	0,4 %	0,3 %
- paranoidne reakcije	0,4 %	0,3 %
- manične reakcije	0,1 %	0 %

Kaže, da obstaja pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli psihiatrične motnje, večje tveganje za te resne psihiatrične neželene učinke, pri čemer pogostnost vsakega od zgoraj navedenih neželenih učinkov znaša od 0,3 % za manične reakcije do 2,0 % za hudo obliko depresije in za misli na samomor. V obdobju trženja zdravila so poročali tudi o smrti zaradi samomora, blodnjavih motnjah, vedenju podobnem psihozi, in katatoniji.

Simptomi živčnega sistema

V nadzorovanih kliničnih preizkušanjih so pogosto poročani neželeni učinki vključevali tudi (vendar ne samo): omotico, nespečnost, zaspanost, motnje koncentracije in nenormalne sanje. Zmerni do hudi simptomi živčnega sistema so se pojavili pri 19 % bolnikov (hudi pri 2,0 %), v primerjavi z 9 % bolnikov (hudi pri 1 %) na kontrolnem režimu. V kliničnih študijah je 2 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzem, zaradi takih simptomov prekinilo zdravljenje.

Simptomi živčnega sistema se običajno pojavijo že prvi dan ali v prvih dveh dneh zdravljenja in običajno minejo v prvih 2 – 4 tednih. V študiji pri neokuženih prostovoljcih, se je značilen simptom živčnega sistema pojavil 1 uro (mediana vrednost) po odmerku in je trajal 3 ure (mediana vrednost). Simptomi živčnega sistema se lahko pojavijo pogosteje, kadar se efavirenz jemlje skupaj s hrano, verjetno zaradi povečanih vrednosti efavirena v plazmi (glejte poglavje 5.2). Kaže, da odmerjanje pred spanjem izboljša prenašanje teh simptomov in ga lahko priporočamo v prvih tednih zdravljenja ter pri bolnikih, pri katerih se ti simptomi nadaljujejo (glejte poglavje 4.2). Zmanjšanje odmerka ali razdelitev dnevnega odmerka nista pokazala nobene koristi.

Analiza dolgoročnih podatkov je pokazala, da je bila pojavnost novih simptomov živčnega sistema po več kot 24 tednih zdravljenja pri bolnikih, zdravljenih z efavirenzem, na splošno podobna kot v kontrolnem kraku.

Odpoved jeter

V nekaj postmarketinških poročilih o odpovedi jeter, vključno s primeri pri bolnikih brez predhodne bolezni jeter ali drugih odkritih dejavnikov tveganja, je bil opisan tudi fulminantni potek, ki je v nekaterih primerih napredoval do transplatacije ali smrti.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART) lahko nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot je Gravesova bolezen in avtoimunske hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza

Poročali so o primerih osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Nenormalne vrednosti laboratorijskih testov

Jetrni encimi: povišanje (AST) in (ALT) na več kot petkratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ZMN) so opazili pri 3 % od 1.008 bolnikov, zdravljenih s 600 mg efavirena (5–8 % po dolgotrajnem zdravljenju v študiji 006). Podobna povišanja so opazili tudi pri bolnikih na kontrolnem režimu (5 % po dolgotrajnem zdravljenju). Povišanja (GGT) na več kot petkratno ZMN so opazili pri 4 % vseh bolnikov, zdravljenih s 600 mg efavirena, in pri 1,5–2 % bolnikov, na kontrolnem režimu (po dolgotrajnem zdravljenju pri 7 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzem, in 3 % bolnikov, na kontrolnem režimu). Posamezna povišanja GGT pri bolnikih, ki prejema efavirenz, lahko kažejo indukcijo encimov. V dolgoročni študiji (006) je 1 % bolnikov v vsakem kraku prekinilo zdravljenje zaradi motenj v delovanju jeter, žolčnika ali žolčevodov.

Amilaze: v kliničnem preizkušanju so v podskupini 1.008 bolnikov asimptomatska zvišanja vrednosti serumskih amilaz, večja kot 1,5-kratna zgornja meja normalne vrednosti, opazili pri 10 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzem, in pri 6 % bolnikov na kontrolnem režimu. Klinična pomembnost asimptomatskih zvišanj serumske amilaze ni znana.

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Neželeni učinki pri otrocih so bili na splošno podobni kakor pri odraslih bolnikih. Pri otrocih so pogosteje poročali o izpuščaju (59 od 182 (32 %) otrok, zdravljenih z efavirenzem), ki je bil tudi pogosteje hujši kot pri odraslih (o hudi obliki izpuščaja so poročali pri 6 od 182 (3,3 %) otrok). Pri otrocih lahko pred uvedbo efavirenza razmislimo o profilaksi z ustreznimi antihistaminiki.

Druge posebne populacije bolnikov

Jetrni encimi pri bolnikih, sočasno okuženih s hepatitisom B ali C

Po dolgoročnih podatkih iz študije 006 je bilo ob presejanju seropozitivnih na hepatitis B (pozitivnih na površinski antigen) in/ali C (pozitivnih na protitelo proti hepatitisu C) 137 bolnikov na režimu, ki je vseboval efavirenz (mediana vrednost časa trajanja zdravljenja 68 tednov), in 84 bolnikov na kontrolnem režimu (mediana vrednost časa trajanja 56 tednov). Med sočasno okuženimi bolniki v študiji 006 je prišlo do zvišanj AST, večjih od petkratne ZMN, pri 13 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzem, in pri 7 % bolnikov v kontrolni skupini, ter do zvišanj ALT, večjih od petkratne ZMN, pri 20 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzem, ter pri 7 % bolnikov v kontrolni skupini. Med sočasno okuženimi bolniki je 3 % tistih, ki so jemali efavirenz, in 2 % bolnikov iz kontrolne skupine prekinilo zdravljenje zaradi bolezni jeter (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Nekaj bolnikov, ki so pomotoma jemali 600 mg dvakrat na dan, je poročalo o večjem pojavljanju simptomov živčnega sistema. Pri enem bolniku so se pojavile nehotene mišične kontrakcije.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja z efavirenzem naj vključuje splošne podporne ukrepe, vključno s spremljanjem življenjskih znakov in opazovanjem bolnikovega kliničnega stanja. Za odstranitev neabsorbiranega efavirenza lahko uporabimo aktivno oglje. Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje efavirenza ni. Ker se efavirenz močno veže na proteine, je malo verjetno, da bi z dializo iz krvi lahko odstranili znatnejšo količino efavirenza.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze. Oznaka ATC: J05AG03

Mehanizem delovanja

Efavirenz je NNRTI HIV-1. Efavirenz je nekompetitivni zaviralec reverzne transkriptaze (RT) HIV-1 in ne zavira pomembno RT HIV-2 ali celičnih polimeraz DNA (α , β , γ ali δ).

Elektrofiziologija srca

Vpliv efavirenza na interval QTc so ovrednotili v odprti, pozitivni, s placebom nadzorovani študiji QT pri 58 zdravih preiskovancih, obogatenih za polimorfizme CYP2B6; študija je bila navzkrižna, s

fiksni enojni zaporedjem ter 3 obdobji in 3 zdravljenji. Povprečna $C_{\max}$ efavirenza pri osebah z genotipom CYP2B6 *6/*6 je bila po 14-dnevni uporabi 600 mg na dan 2,25-krat tolikšna kot povprečna $C_{\max}$ pri osebah z genotipom CYP2B6 *1/*1. Ugotovili so pozitivno povezavo med koncentracijo efavirenza in podaljšanjem intervala QTc. Na podlagi povezave med koncentracijo in QTc sta pri osebah z genotipom CYP2B6 *6/*6 po 14-dnevni uporabi dnevnega odmerka 600 mg povprečno podaljšanje QTc in zgornja meja njegovega 90-odstotnega intervala zaupanja 8,7 ms oziroma 11,3 ms (glejte poglavje 4.5).

Protivirusna aktivnost

Koncentracija prostega efavirenza, potrebna za 90 % do 95 % *in vitro* inhibicijo laboratorijskih in kliničnih izolatov divjega tipa ali tistih, ki so rezistentni na zidovudin, je bila v območju od 0,46 do 6,8 nM, in sicer v limfoblastoidnih celičnih linijah, perifernih krvnih enojedrnih celicah (PBMC) in v kulturah makrofagov/monocitov.

Rezistenca

Učinkovitost efavirenza v celičnih kulturah proti virusnim različicam z aminokislinskimi substitucijami na mestih 48, 108, 179, 181 ali 236 na RT ali različicam z aminokislinskimi substitucijami na proteazi je bila podobna njegovi učinkovitosti proti divjim tipom virusnih sevov. Enkratne substitucije, ki so povzročile največjo rezistenco na efavirenz v celični kulturi, so ustrezale spremembi levcina v izolevcin na mestu 100 (L100I, 17 do 22-krat večja rezistenca) in spremembi lizina v asparagin na mestu 103 (K103N, 18 do 33-krat večja rezistenca). Več kot 100-kratno izgubo dovzetnosti so opazili proti HIV različicam, ki so imele poleg drugih aminokislinskih substitucij na RT tudi substitucijo K103N.

V virusnih izolatih bolnikov, ki so v kliničnih študijah z efavirenzem v kombinaciji z indinavirjem ali zidovudinom + lamivudinom doživeli znaten povratek virusnega bremena, je bila najpogostejša RT substitucija substitucija K103N. To mutacijo so opazili pri 90 % bolnikov, ki so prejeli efavirenz, vendar se niso odzvali na zdravljenje. Opazili so tudi substitucije na RT na položajih 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ali 225, vendar redkeje in pogosto le v kombinaciji s K103N. Struktura aminokislinskih substitucij na RT, ki so bile povezane z rezistenco na efavirenz, ni bila odvisna od uporabe drugih protivirusnih zdravil v kombinaciji z efavirenzem.

Navzkrižna rezistenca

Profili navzkrižne rezistence na efavirenz, nevirapin in delavirdin v celičnih kulturah so pokazali, da substitucija K103N povzroči izgubo občutljivosti na vse tri NNRTI. Dva od treh kliničnih izolatov, rezistentnih na delavirdin, ki so jih preučevali, sta bila navzkrižno rezistentna na efavirenz in sta vsebovala substitucijo K103N. Tretji izolat, s substitucijo na položaju 236 na RT, ni bil navzkrižno rezistenten na efavirenz.

Pri virusnih izolatih, ki so jih dobili od PBMC-jev bolnikov, ki so sodelovali v kliničnih študijah efavirenza in pri katerih je bilo zdravljenje neuspešno (povratek virusnega bremena), so določili občutljivost na NNRTI. Trinajst izolatov, ki so jih poprej označili kot rezistentne na efavirenz, je bilo rezistentnih tudi na nevirapin in delavirdin. Pri petih od teh na NNRTI rezistentnih izolatov so našli substitucijo K103N ali substitucijo valin-v-izolevcin na položaju 108 (V108I) na RT. Trije od teh testiranih izolatov iz neuspešnega zdravljenja z efavirenzem so ostali občutljivi na efavirenz v celični kulturi in so bili občutljivi tudi na nevirapin in delavirdin.

Možnost navzkrižne rezistence med efavirenzem in zaviralci proteaze je majhna, ker pri tem sodelujejo različni tarčni encimi. Možnost za navzkrižno rezistenco med efavirenzem in NRTI je majhna zaradi različnih vezavnih mest in različnega mehanizma delovanja.

Klinična učinkovitost

Efavirenza niso preučevali v nadzorovanih študijah pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV, to je pri bolnikih s $CD4 < 50$ celic/mm³, ali bolnikih, ki so se že zdravili z zaviralcem proteaze ali NNRTI.

Klinične izkušnje iz nadzorovanih študij s kombinacijami zdravil, ki so vključevale didanozin ali zalcitabin, so omejene.

Dve nadzorovani študiji (006 in ACTG 364) z efavirenzem v kombinaciji z NRTI in/ali zaviralci proteaze, ki sta trajali približno eno leto, sta pokazali zmanjšanje virusnega bremena pod mejo določitve testa in povečanje števila CD4 limfocitov pri s HIV okuženih bolnikih, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil in tistih, ki so že bili zdravljeni z NRTI. Študija 020 je pri bolnikih, ki so se že zdravili z NRTI, po 24 tednih pokazala podobno aktivnost. V teh študijah je bil odmerek efavirenza 600 mg enkrat na dan. Odmerek indinavirja pri uporabi z efavirenzem je bil 1.000 mg na vsakih 8 ur, brez uporabe efavirenza pa 800 mg na vsakih 8 ur. Odmerek nelfinavirja je bil 750 mg trikrat na dan. V vsaki od teh študij so uporabili standardne odmerke NRTI na vsakih 12 ur.

Študija 006, randomizirano, odprto preskušanje, je primerjala efavirenz + zidovudin + lamivudin ali efavirenz + indinavir z indinavirjem + zidovudinom + lamivudinom pri 1.266 bolnikih, ki se pred začetkom študije še niso smeli zdraviti z efavirenzem, lamivudinom, NNRTI ali ZP. Povprečno izhodiščno število CD4 je bilo 341 celic/mm³, povprečna izhodiščna raven HIV-RNA je bila 60.250 kopij/ml. Rezultate učinkovitosti študije 006 pri podskupini 614 bolnikov, vključenih vsaj 48 tednov, prikazuje preglednica 2. Pri analizi deležev bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje (bolnik, ki raziskave ni končal, pomeni napako analize; NK = NA), so privzeli, da imajo bolniki, ki so študijo iz kakršnega koli razloga predčasno prekinili ali so izpustili eno merjenje HIV-RNA vrednosti (vrednost meritve pred ali za njo pa je bila nad mejo določitve testa), v manjkajočih časovnih točkah HIV-RNA vrednost izpuščene meritve nad 50 ali nad 400 kopij/ml.

Preglednica 2. Rezultati učinkovitosti za študijo 006

Režim zdravljenja ^d	n	Delež bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje (NK = NA ^a) plazemska HIV-RNA		Povprečna sprememba od začetne vrednosti CD4 celic/mm ³ (S.N.P. ^c)
		< 400 kopij/ml (95-odstotni IZ ^b)	< 50 kopij/ml (95-odstotni IZ ^b)	
		48 tednov	48 tednov	48 tednov
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 NK = NA, ni končal = napaka analize

^b IZ, interval zaupanja

^c S.N.P., standardna napaka povprečja

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

Dolgoročni rezultati po 168 tednih študije 006 (študijo je zaključilo 160 bolnikov, zdravljenih z EFV + IDV, 196 bolnikov, zdravljenih z EFV + ZDV + 3TC, in 127 bolnikov, zdravljenih z IDV + ZDV + 3TC) kažejo na dolgotrajnost odziva glede na deleže bolnikov s HIV RNA < 400 kopij/ml, HIV RNA < 50 kopij/ml in glede na povprečno spremembo od izhodiščnega števila celic CD4.

Rezultate učinkovitosti v študijah ACTG 364 in 020 prikazuje preglednica 4. Študija ACTG 364 je vključevala 196 bolnikov, zdravljenih z NRTI, ne pa z ZP ali NNRTI. V študiji 020 je sodelovalo 327 bolnikov, zdravljenih z NRTI, ne pa z ZP ali NNRTI. Zdravniki so ob vključitvi bolnika v študijo smeli zamenjati NRTI-režim. Deleži odziva so bili najvišji pri bolnikih, ki so zamenjali NRTI.

Preglednica 3. Rezultati učinkovitosti za študiji ACTG 364 in 020

		Delež bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje (NK = NA ^a) plazemska HIV-RNA				Povprečna sprememba od začetnih vrednosti CD4	
Številka študije/ režimi zdravljenja ^b	n	%	(95-odstotni IZ ^c)	%	(95-odstotni IZ ^c)	celic/mm ³	(S.N.P. ^d)
Študija ACTG 364 48 tednov		< 500 kopij/ml		< 50 kopij/ml			
EFV + NFV + NRTI-ji	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTI-ji	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTI-ji	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Študija 020 24 tednov		< 400 kopij/ml		< 50 kopij/ml			
EFV + IDV + NRTI-ji	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTI-ji	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^a NK = NA, ni končal = napaka analize

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

^c IZ, interval zaupanja

^d S.N.P., standardna napaka povprečja.

—, ni izvedeno.

Pediatrična populacija

Študija AI266922 je bila odprta študija za oceno farmakokinetike, varnosti, prenašanja in protivirusnega delovanja efavirenza v kombinaciji z didanozinom in emtricitabinom pri pediatričnih bolnikih, ki so že bili zdravljeni ali še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili. Z efavirenzem se je zdravilo sedemintrideset bolnikov, starih od 3 mesecev do 6 let (mediana 0,7 leta). Ob izhodišču so imeli mediano plazemsko HIV-1 RNA 5,88 log₁₀ kopij/ml, mediana števila celic CD4⁺ je bila 1144 celic/mm³ in mediana odstotka CD4⁺ je bila 25 %. Mediana časa zdravljenja v študiji je bila 132 tednov; 27 % bolnikov je zdravljenje prekinilo pred 48. tednom. V 48. tednu – pri uporabi analize ITT – je bil celotni delež bolnikov s HIV RNA < 400 kopij/ml 57 % (21/37) in celotni delež bolnikov s HIV RNA < 50 kopij/ml 46 % (17/37). V 48. tednu mediana povečanja od izhodišča v številu celic CD4⁺ je znašala 215 celic/mm³ in mediana povečanja odstotka celic CD4⁺ je znašala 6 %.

Študija PACTG 1021 je bila odprta študija za oceno farmakokinetike, varnosti, prenašanja in protivirusnega delovanja efavirenza v kombinaciji z didanozinom in emtricitabinom pri pediatričnih bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili. Z efavirenzem se je zdravilo triinštirideset bolnikov, starih od 3 mesecev do 21 let (mediana 9,6 leta). Ob izhodišču so imeli mediano plazemsko HIV-1 RNA 4,8 log₁₀ kopij/ml, mediana števila celic CD4⁺ je znašala 367 celic/mm³ in mediana odstotka CD4⁺ je znašala 18 %. Mediana časa zdravljenja v študiji je bila 181 tednov; 16 % bolnikov je zdravljenje prekinilo pred 48. tednom. V 48. tednu – pri uporabi analize ITT – je bil celotni delež bolnikov s HIV RNA < 400 kopij/ml 77 % (33/43) in celotni delež bolnikov s HIV RNA < 50 kopij/ml 70 % (30/43). V 48. tednu mediana povečanja od izhodišča v številu celic CD4⁺ je bila 238 celic/mm³ in mediana povečanja odstotka celic CD4⁺ je bila 13 %.

Študija PACTG 382 je bila odprta študija za oceno farmakokinetike, varnosti, prenašanja in protivirusnega delovanja efavirenza v kombinaciji z nelfinavirjem in nukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze (NRTI) pri pediatričnih bolnikih, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, vendar so se že zdravili z NRTI. Z efavirenzem sta se zdravila sto dva bolnika, stara od 3 mesecev do 16 let (mediana 5,7 leta). Sedeminosemdeset odstotkov bolnikov se je že prej zdravilo s protiretrovirusnimi zdravili. Ob izhodišču je ugotovljeno: mediana plazemsko HIV-1 RNA je bila 4,57 log₁₀ kopij/ml, mediana števila celic CD4⁺ je bila 755 celic/mm³ in mediana odstotka CD4⁺ je

bila 30 %. Mediana časa zdravljenja v študiji je bila 118 tednov; 25 % bolnikov je zdravljenje prekinilo pred 48. tednom. V 48. tednu – pri uporabi analize ITT – je bil celotni delež bolnikov s HIV RNA < 400 kopij/ml 57 % (58/102) in celotni delež bolnikov s HIV RNA < 50 kopij/ml 43 % (44/102). V 48. tednu mediana povečanja od izhodišča za število celic CD4+ je bila 128 celic/mm³ in mediana povečanja odstotka celic CD4+ je bila 5 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Maksimalne plazemske koncentracije efavirenza, 1,6 - 9,1 µM, so bile pri neokuženih prostovoljcih dosežene 5 ur po dajanju enkratnih peroralnih odmerkov 100 mg do 1.600 mg. Od odmerka odvisna zvišanja C_{max} in AUC so opazili pri odmerkih do 1.600 mg. Ta zvišanja so bila manj kot sorazmerna, kar nakazuje zmanjšano absorpcijo zdravila pri višjih odmerkih. Čas za doseganje maksimalne plazemske koncentracije (3-5 ur) se pri večkratnem odmerjanju ni spremenil. Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene v 6-7 dneh.

Pri bolnikih, okuženih s HIV, so bile povprečna C_{max} , povprečna C_{min} in povprečna AUC v stanju dinamičnega ravnovesja linearno odvisne od dnevnega 200 mg, 400 mg in 600 mg odmerka. Pri 35 bolnikih, ki so dobivali 600 mg efavirenza enkrat na dan, so bile v stanju dinamičnega ravnovesja C_{max} 12,9 ± 3,7 µM (29 %) [povprečje ± S.D. (% C.V.)], C_{min} 5,6 ± 3,2 µM (57 %) in AUC 184 ± 73 µM·h (40 %).

Vpliv hrane

Pri neokuženih prostovoljcih sta bili AUC in C_{max} po enkratnem odmerku 600 mg filmsko obložene tablete efavirenza ob obroku z veliko maščobami povečani za 28 % (90-odstotni IZ: 22-33 %) oziroma 79 % (90-odstotni IZ: 58 – 102 %) v primerjavi z vrednostima na tešče (glejte poglavje 4.4).

Porazdelitev

Efavirenz se močno veže (približno 99,5 - 99,75 %) na človeške plazemske beljakovine, predvsem na albumin. Pri bolnikih, okuženih s HIV-1 (n = 9), ki so vsaj en mesec dobivali 200 do 600 mg efavirenza enkrat na dan, je bila njegova koncentracija v cerebrospinalni tekočini v območju od 0,26 do 1,19 % (povprečno 0,69 %) ustrezne plazemske koncentracije. Ta delež je približno 3-krat višji od frakcije efavirenza v plazmi, ki ni vezana na beljakovine (prosta frakcija).

Biotransformacija

Študije na ljudeh in *in vitro* študije z uporabo človeških jetrnih mikrosomov so pokazale, da se efavirenz metabolizira predvsem s sistemom citokroma P450, in sicer v hidroksilirane metabolite, ki se potem vežejo na glukuronsko kislino. Ti metaboliti so v glavnem neaktivni proti HIV-1. Študije *in vitro* kažejo, da sta CYP3A4 in CYP2B6 glavna izoencima, odgovorna za metabolizem efavirenza, in da efavirenz inhibira P450 izoencime 2C9, 2C19 in 3A4. V študijah *in vitro* efavirenz ni inhibiral CYP2E1; CYP2D6 in CYP1A2 pa je inhibiral šele pri koncentracijah, ki so bile precej višje od tistih, ki jih dosežemo pri klinični uporabi zdravila.

Plazemska izpostavljenost efavirenza je lahko povečana pri bolnikih s homozigotno G516T genetsko različico izoencima CYP2B6. Ni znano, da bi taka povezava imela klinične posledice, vendar pa možnost za povečanje pogostnosti in resnosti z efavirenzem povezanih neželenih učinkov ne more biti izključena.

Pokazalo se je, da efavirenz inducira CYP3A4 in CYP2B6, s čimer povzroči indukcijo svoje lastne presnove, kar je lahko pri nekaterih bolnikih klinično pomembno. Pri neokuženih prostovoljcih so 10-dnevni večkratni odmerki 200 – 400 mg na dan povzročili manjšo akumulacijo zdravila od pričakovane (22 – 42 % manjšo) in krajši končni razpolovni čas v primerjavi z enkratnim odmerkom

(glejte spodaj). Pokazalo se je, da efavirenz inducira tudi UGT1A1. Izpostavitvev raltegravirju (substratu za UGT1A1) se v prisotnosti efavirenza zmanjša (glejte poglavje 4.5, Preglednica 1). Čeprav *in vitro* podatki kažejo, da efavirenz zavira CYP2C9 in CYP2C19, obstajajo nasprotujoča si poročila tako o povečani kot tudi o zmanjšani izpostavitvi substratom za ta encima pri sočasni uporabi z efavirenzem *in vivo*. Skupni učinek sočasne uporabe ni jassen.

Izločanje

Efavirenz ima relativno dolg končni razpolovni čas: vsaj 52 ur po enkratnem odmerku in 40 do 55 ur po večkratnih odmerkih. Približno 14 – 34 % radiooznačenega odmerka efavirenza se je izločilo z urinom. Manj kot 1 % odmerka se je z urinom izločilo v obliki nespremenjenega efavirenza.

Okvara jeter

V študiji z enkratnim odmerjanjem je bil pri edinem bolniku s hudo jetrno okvaro (razred C po Child Pugh-u) razpolovni čas dvakrat daljši, kar kaže na možnost veliko večje akumulacije. Študija z večkratnim odmerjanjem ni pokazala nobenega pomembnega učinka na farmakokinetiko efavirenza pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred A po Child Pugh-u) v primerjavi s kontrolno skupino. Podatkov za določitev, ali zmerna ali huda okvara jeter (razred B ali C po Child Pugh-u) vpliva na farmakokinetiko efavirenza, ni bilo dovolj.

Spol, rasa, starejši bolniki

Čeprav malo podatkov kaže, da je lahko tako pri ženskah kot pri bolnikih iz Azije ali s Pacifiških otokov izpostavljenost efavirenu večja, izgleda da ti bolniki zdravila ne prenašajo nič slabše. Farmakokinetičnih študij pri starejših bolnikih še niso opravili.

Pediatrična populacija

Farmakokinetični parametri efavirenza v stanju dinamičnega ravnovesja pri pediatričnih bolnikih so bili predvideni s populacijskim modelom farmakokinetike in so povzeti v preglednici 4, razvrščeni po telesni masi, ki ustreza priporočenim odmerkom.

Preglednica 4: Predvidena farmakokinetika efavirenza v stanju dinamičnega ravnovesja (kapsule/posutje kapsul) pri pediatričnih bolnikih, okuženih z virusom HIV

Telesna masa	Odmerek	Srednja vrednost AUC ₍₀₋₂₄₎ μM·h	Srednja vrednost C _{max} μg/ml	Srednja vrednost C _{min} μg/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 Predklinični podatki o varnosti

V običajnih raziskavah genotoksičnosti efavirenz ni bil mutagen ali klastogen.

Efavirenz je pri podganah povzročil resorpcijo plodu. Malformacije so opazili pri 3 od 20 zarodkov/mladičev opic vrste *Cynomolgus*, ki so bile zdravljene z efavirenzem v odmerkih, s katerimi so dosegli plazemske koncentracije efavirenza, ki so podobne tistim pri človeku. Pri enem

zarodku so opazili anencefalijo in unilateralno anoftalmijo s sekundarno povečanim jezikom, pri drugem mikrooftalmijo in pri tretjem razcepljeno nebo. Pri zarodkih samic podgan in kuncev, ki so dobivale efavirenz, niso opazili malformacij.

Pri opicah *Cynomolgus*, ki so jim ≥ 1 leto dajali efavirenz v odmerkih, s katerimi so dosegli približno 2-krat večjo povprečno AUC vrednost kakor pri ljudeh, ki so dobivali zanje priporočeni odmerki, so opazili biliarno hiperplazijo. Biliarna hiperplazija je po ukinitvi odmerka minila. Pri podganah so opazili biliarno fibrozo. Pri nekaterih opicah, ki so prejemale efavirenz ≥ 1 leto, so opazili prehodne krče pri uporabi odmerkov, s katerimi so dosegli od 4- do 13-krat višje vrednosti AUC kot pri ljudeh, ki so prejemali priporočene odmerke (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Študije karcinogenosti so pokazale povečano pojavnost jetrnih in pljučnih tumorjev pri mišjih samicah, ne pa pri mišjih samcih. Mehanizem nastanka tumorjev in možen pomen za ljudi nista znana.

Študije karcinogenosti pri mišjih samcih ter samcih in samicah podgan so bile negativne. Čeprav potencialna karcinogenost za ljudi ni znana, podatki nakazujejo, da klinični učinek efavirenza odtehta možno tveganje za karcinogenost pri ljudeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro

mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza
natrijev lavrilsulfat
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
poloksamer 407
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza 6cP (HPMC 2910)
laktoza monohidrat
titanov dioksid
makrogol/PEG 3350
triacetin 3
rumeni železov oksid

6.2 Inkompatibilnosti

Ni posebnih zahtev.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bel, prozoren PVC/PVdC-aluminij ali aluminij-aluminij pretisni omot v škatli, ki vsebuje po 30 ali 90 filmsko obloženih tablet.

Perforirani, bel, prozoren PVC/PVdC-aluminij ali aluminij-aluminij, enoodmerni pretisni omot, ki vsebuje 30x1 filmsko obloženo tableto.

Perforirani, bel, prozoren PVC/PVdC-aluminij, enoodmerni pretisni omot, ki vsebuje 90x1 filmsko obloženo tableto.

Omot z 90 filmsko obloženimi tabletami (3 škatle po 30x1 filmsko obloženo tableto v belem, prozornem PVC/PVdC-aluminij ali aluminij-aluminij perforiranem enodomernem pretisnem omotu).

Škatla z 90 filmsko obloženimi tabletami (3 škatle po 30x1 filmsko obloženo tableto v belem, prozornem PVC/PVdC-aluminij ali aluminij-aluminij perforiranem enodomernem pretisnem omotu).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/742/001-011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. januar 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 9. september 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVIILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKERBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (pretisni omot vsebuje <30> <30x1> <90> <90x1> tablet)
Efavirenz Teva 600 mg filmsko obložene tablete

1. IME ZDRAVILA

Efavirenz Teva 600 mg filmsko obložene tablete
efavirenz

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg efavirenza.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet
30 x 1 filmsko obložena tableta
90 x 1 filmsko obložena tableta
90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {MM/YYYY}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

EU/1/11/742/002 (30 – pretisni omot PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/003 (90 – pretisni omot PVC/PVDC/alu)

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

EU/1/11/742/007 (30 – pretisni omot alu/alu)

EU/1/11/742/008 (90 – pretisni omot alu/alu)

EU/1/11/742/011 (90 x 1 – pretisni omot PVC/PVDC/alu)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Efavirenz Teva 600 mg filmsko obložene tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI DRUGIH PAKIRANJ

ZUNANJA NALEPKA ŠKATLE 90 (3 zloženske po 30x1 filmsko obloženih tablet)
- z »BLUE BOX«

1. IME ZDRAVILA

Efavirenz Teva 600 mg filmsko obložene tablete
efavirenz

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg efavirenza.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Škatla: 90 (3 zloženske po 30 x 1) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {MM/YYYY}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/742/004 (omot z 90 filmsko obloženimi tabletami – pretisni omot PVC/PVDC/alu)
EU/1/11/742/009 (omot z 90 filmsko obloženimi tabletami – pretisni omot alu/alu)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Efavirenz Teva 600 mg filmsko obložene tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI DRUGIH PAKIRANJ

ZUNANJA ŠKATLA 90 (3 zloženke po 30x1 filmsko obloženih tablet)
- z »BLUE BOX«

1. IME ZDRAVILA

Efavirenz Teva 600 mg filmsko obložene tablete
efavirenz

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg efavirenta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Škatla: 90 (3 zloženke po 30 x 1) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {MM/YYYY}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/742/005 (omot z 90 filmsko obloženimi tabletami – pretisni omot PVC/PVDC/alu)
EU/1/11/742/010 (omot z 90 filmsko obloženimi tabletami – pretisni omot alu/alu)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Efavirenz Teva 600 mg filmsko obložene tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI DRUGIH PAKIRANJ

SESTAVNI DEL ŠKATLE 90 (3 zloženske po 30x1 filmsko obloženih tablet)
- brez »BLUE BOX«

1. IME ZDRAVILA

Efavirenz Teva 600 mg filmsko obložene tablete
efavirenz

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg efavirenta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 x1 filmsko obložena tableta. Pakiranje je del pakiranja z več enotami in se ne izdaja posamezno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {MM/YYYY}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Efavirenz Teva 600 mg filmsko obložene tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Efavirenz Teva 600 mg filmsko obložene tablete: pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Efavirenz Teva 600 mg filmsko obložene tablete
efavirenz

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Efavirenz Teva 600 mg filmsko obložene tablete efavirenz

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Efavirenz Teva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Efavirenz Teva
3. Kako jemati zdravilo Efavirenz Teva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Efavirenz Teva
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Efavirenz Teva in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Efavirenz Teva, ki vsebuje učinkovino efavirenz, spada v razred protiretrovirusnih zdravil, imenovanih nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI). Je **protiretrovirusno zdravilo**, ki zmanjšuje količino virusa v krvi in **se tako bori proti okužbi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1)**. Uporablja se pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 3 leta ali več.

Zdravnik vam je predpisal zdravilo Efavirenz Teva, ker ste okuženi z virusom HIV. Zdravilo Efavirenz Teva v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili zmanjšuje količino virusa v krvi. To bo okrepilo vaš imunski sistem in zmanjšalo tveganje za razvoj bolezni, povezanih z okužbo z virusom HIV.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Efavirenz Teva

Ne jemljite zdravila Efavirenz Teva

- **če ste alergični** na efavirenz ali katero koli od sestavin tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- **če imate hudo bolezen jeter**
- **če imate bolezen srca, kot so sprememba ritma ali hitrosti bitja srca, počasen srčni utrip ali hudo bolezen srca.**
- če je kateri koli član vaše družine (starši, stari starši, bratje ali sestre) nenadoma umrl zaradi težav s srcem ali je bil rojen z okvaro na srcu.
- če vam je zdravnik povedal, da imate visok ali nizek nivo elektrolitov, kot sta kalij ali magnezij, v krvi.
- **če trenutno jemljete katero koli od naslednjih zdravil (glejte tudi "Druga zdravila in zdravilo Efavirenz Teva"):**
 - **astemizol ali terfenadin** (za zdravljenje alergijskih simptomov)
 - **bepriidil** (za zdravljenje bolezni srca)
 - **cisaprid** (za zdravljenje zgage)
 - **ergot alkaloidi** (kot na primer ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin in metilergonovin) (za zdravljenje migrene in klaster glavobolov)

- **midazolam ali triazolam** (uporabljata se za lažje spanje)
- **pimozid, imipramin, amitriptilin ali klomipramin** (za zdravljenje določenih duševnih stanj)
- **elbasvir ali grazoprevir** (za zdravljenje hepatitisa C)
- **šentjanževko** (*Hypericum perforatum*) (rastlinski pripravek, ki se uporablja pri depresiji in tesnobi)
- **flekainid, metoprolol** (uporabljata se za zdravljenje nerednega srčnega utripa)
- **določene antibiotike** (makrolidi, fluorokinoloni, imidazoli)
- **triazolske antimikotike**
- **določene antimalarike**
- **metadon** (uporablja se za zdravljenje odvisnosti od opiatov)

Če jemljete katero koli od naštetih zdravil, to takoj povejte zdravniku. Jemanje teh zdravil skupaj z zdravilom Efavirenz Teva bi lahko povzročilo resne in/ali življenjsko nevarne neželene učinke ali preprečilo pravilno delovanje zdravila Efavirenz Teva.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Efavirenz Teva se posvetujte z zdravnikom.

- **Efavirenz Teva je treba jemati skupaj z drugimi zdravili, ki delujejo proti virusu HIV.** Če boste začeli z jemanjem zdravila Efavirenz Teva zato, ker dosednji način zdravljenja ni preprečil razmnoževanja virusa, morate hkrati začeti jemati tudi drugo protivirusno zdravilo, ki ga do sedaj še niste jemali.
- To zdravilo ne pozdravi okužbe s HIV in pri vas se bodo lahko še naprej pojavljale okužbe ali druge bolezni, povezane z boleznijo HIV.
- Med jemanjem zdravila Efavirenz Teva morate ostati pod nadzorom zdravnika.
- **Povejte zdravniku:**
 - **če ste v preteklosti imeli duševno bolezen,** vključno z depresijo, ali bili odvisni od substanc ali alkohola. Takoj povejte zdravniku, če se počutite depresivno, mislite na samomor ali imate čudne misli (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*).
 - **če ste v preteklosti imeli konvulzije (napade krčev)** ali prejemate zdravila proti krčem, kot so karbamazepin, fenobarbital in fenitoin. Če jemljete katero od naštetih zdravil, vam bo zdravnik morda preveril količino zdravila proti krčem v krvi. Tako se zagotovi, da jemanje zdravila Efavirenz Teva ne vpliva na delovanje zdravila proti krčem. Zdravnik vam bo morda predpisal drugo zdravilo proti krčem.
 - **če ste v preteklosti imeli bolezen jeter, vključno z aktivnim kroničnim hepatitisom.** Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s kombinacijo protiretrovirusnih učinkovin, obstaja večje tveganje za resne in lahko življenjsko nevarne težave z jetri. Zdravnik bo morda naročil krvne teste, da bo preveril, kako dobro delujejo vaša jetra, ali pa vam bo zamenjal zdravilo. **Če imate hudo bolezen jeter, ne jemljite zdravila Efavirenz Teva** (glejte poglavje 2, *NE jemljite zdravila Efavirenz Teva*).
 - **če imate motnjo v delovanju srca, kot je nenormalen električni signal, ki se imenuje podaljšanje intervala QT.**
- **Ko začnete jemati zdravilo Efavirenz Teva, bodite pozorni na:**
 - **znake omotice, oteženo spanje, zaspanost, težave s koncentracijo ali nenormalne sanje.** Ti neželeni učinki se lahko pojavijo 1. ali 2. dan zdravljenja in običajno prenehajo po prvih 2 do 4 tednih.
 - **kateri koli znak kožnega izpuščaja.** Če opazite kateri koli znak hudega izpuščaja z mehurji ali zvišano telesno temperaturo, prenehajte jemati zdravilo Efavirenz Teva in se takoj posvetujte z zdravnikom. Če ste imeli izpuščaj med jemanjem drugega NNRTI, je pri vas večja možnost pojava izpuščaja zaradi zdravila Efavirenz Teva.
 - **katere koli znake vnetja ali okužbe.** Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in z oportunistično okužbo v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetja, povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če

opazite kakršne koli znake okužbe, prosimo, da to takoj poveste zdravniku. Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

- **težave s kostmi.** Pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo s kombinacijo protiretrovirusnih zdravil, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvavitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečnost, bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, prosimo, da obvestite zdravnika.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Efavirenz Teva filmsko obložene tablete ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 3 let ali lažjih od 40 kg.

Druga zdravila in zdravilo Efavirenz Teva

Zdravila Efavirenz Teva ne smete jemati skupaj z določenimi zdravili. Ta zdravila so našteta na začetku 2. poglavja pod naslovom NE jemljite zdravila Efavirenz Teva. Mednje je vključenih nekaj pogosto uporabljenih zdravil in rastlinski pripravek (šentjanževka), zaradi katerih lahko pride do resnih interakcij.

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Med zdravilom Efavirenz Teva in drugimi zdravili, vključno s pripravki rastlinskega izvora, kot so izvlečki ginka (*Ginkgo biloba*), lahko pride do medsebojnega vpliva. Posledično se lahko spremeni količina zdravila Efavirenz Teva ali drugih zdravil v krvi. To lahko prepreči pravilno delovanje zdravila ali poslabša neželene učinke. V nekaterih primerih bo zdravnik morda moral prilagoditi odmere ali preveriti količino zdravil v krvi. **Pomembno je, da zdravniku ali farmacevtu poveste, če jemljete kar koli od naštetega:**

- **Druga zdravila, ki se uporabljajo pri okužbi s HIV:**
 - zaviralce proteaze: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, z ritonavinom okrepljen atazanavir, sakvinavir ali fosamprenavir/sakvinavir. Zdravnik vam bo po potrebi lahko predpisal drugo zdravilo ali spremenil odmerek zaviralcev proteaze.
 - maravirok.
 - kombinirane tablete, ki vsebujejo kombinacijo efavirenza, emtricitabina in tenofovirja, ne smete jemati skupaj z zdravilom Efavirenz Teva, razen če vam je tako svetoval zdravnik, ker vsebuje efavirenz, ki je učinkovina v zdravilu Efavirenz Teva.
- **Zdravila za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C:** boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir, glekaprevir/pibrentasvir.
- **Zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb, vključno s tuberkulozo in z AIDS-om povezano okužbo z *Mycobacterium avium*:** klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Zdravnik vam bo po potrebi lahko spremenil odmerek ali vam predpisal drug antibiotik. Poleg tega vam bo zdravnik morda predpisal večji odmerek zdravila Efavirenz Teva.
- **Zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (antimikotiki):**
 - vorikonazol. Zdravilo Efavirenz Teva lahko zmanjša količino vorikonazola v krvi, vorikonazol pa lahko poveča količino efavirenza v krvi. Če jemljete hkrati obe zdravili, je treba odmerek vorikonazola povečati in odmerek efavirenza zmanjšati. Najprej se morate posvetovati z zdravnikom.

- itrakonazol. Zdravilo Efavirenz Teva lahko zmanjša količino itrakonazola v krvi.
- posakonazol. Zdravilo Efavirenz Teva lahko zmanjša količino posakonazola v krvi.
- **Zdravila za zdravljenje malarije:**
 - artemeter/lumefantrin: zdravilo Efavirenz Teva lahko zmanjša količino artemetra/lumefantrina v krvi.
 - atovakon/progvanil: zdravilo Efavirenz Teva lahko zmanjša količino atovakona/progvanila v krvi.
- **Prazikvantel** (zdravilo za zdravljenje okužb s paraziti). Zdravilo Efavirenz Teva lahko zmanjša količino prazikvantela v krvi.
- **Zdravila za zdravljenje konvulzij/napadov krčev (antikonvulzivi):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbital. Zdravilo Efavirenz Teva lahko zmanjša ali poveča količino zdravila proti krčem v krvi. Karbamazepin lahko zmanjša delovanje zdravila Efavirenz Teva. Zdravnik vam bo po potrebi lahko dal drugo zdravilo proti krčem.
- **Zdravila za znižanje maščob v krvi (imenovana tudi statini):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Zdravilo Efavirenz Teva lahko zmanjša količino statinov v krvi. Zdravnik bo pri vas preveril vrednost holesterola in, če bo potrebno, spremenil odmerek statina.
- **Metadon** (zdravilo za zdravljenje odvisnosti od opiatov): zdravnik vam bo morda svetoval drugo zdravljenje.
- **Metamizol**, zdravilo za zdravljenje bolečin in vročine.
- **Sertralín** (zdravilo za zdravljenje depresije): zdravnik vam bo morda spremenil odmerek sertralina.
- **Bupropion** (zdravilo za zdravljenje depresije ali za pomoč pri prenehanju kajenja): zdravnik vam bo morda spremenil odmerek bupropiona.
- **Diltiazem ali podobna zdravila (imenovana zaviralci kalcijevih kanalčkov, zdravila, ki se običajno uporabljajo za zvišan krvni tlak ali težave s srcem):** ko boste začeli jemati zdravilo Efavirenz Teva, vam bo zdravnik morda moral prilagoditi odmerek zaviralca kalcijevih kanalčkov.
- **Imunosupresive, kot so ciklosporin, sirolimus ali takrolimus** (zdravila za preprečitev zavrnitve presajenega organa): ko boste začeli ali prenehali jemati zdravilo Efavirenz Teva, bo zdravnik skrbno nadzoroval količino imunosupresiva v plazmi in bo morda moral prilagoditi njegov odmerek.
- **Hormonske kontraceptive, kot so kontracepcijske tablete, kontraceptivi v obliki injekcij (na primer Depo-Provera) ali kontracepcijski vsadki (na primer Implanon):** uporabljati morate tudi zanesljivo mehansko obliko kontracepcije (glejte Nosečnost in dojenje). Zdravilo Efavirenz Teva lahko zmanjša delovanje hormonskih kontraceptivov. Nekatere ženske, ki so med uporabo kontracepcijskega vsadka jemale zdravilo Efavirenz Teva, so zanosile, kljub temu da ni bilo dokazano, da zdravljenje z zdravilom Efavirenz Teva prepreči delovanje kontraceptiva.
- **Varfarin ali acenokumarol** (zdravilo za preprečevanje strjevanja krvi): zdravnik vam bo morda moral prilagoditi odmerek varfarina ali acenokumarola.
- **Izvillečke ginka** (pripravek rastlinskega izvora).
- **Zdravila, ki vplivajo na srčni ritem:**
 - **zdravila za zdravljenje težav s srčnim ritmom:** kot sta flekainid ali metoprolol.
 - **zdravila za zdravljenje depresije** kot so imipramin, amitriptilin ali klomipramin.
 - **antibiotiki**, vključno z naslednjimi skupinami: makrolidi, fluorokinoloni ali imidazoli.

Zdravilo Efavirenz Teva skupaj s hrano in pijačo

Jemanje zdravila Efavirenz Teva na tešče lahko zmanjša neželene učinke. Med jemanjem zdravila Efavirenz Teva se je potrebno izogibati uživanju soka grenivke.

Nosečnost, dojenje, plodnost

Ženske med jemanjem in 12 tednov po prenehanju jemanja zdravila Efavirenz Teva **ne smejo zanositi**. Zdravnik vam bo morda naročil, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Efavirenz Teva, opravite test nosečnosti, da se prepriča, da niste noseči.

Če med jemanjem zdravila Efavirenz Teva obstaja možnost zanositve, morate uporabljati zanesljivo mehansko kontracepcijo (na primer kondom) skupaj z drugimi metodami kontracepcije, vključno s peroralno kontracepcijo (tableto) ali drugimi hormonskimi kontraceptivi (na primer vsadki, injekcija). Efavirenz lahko ostane v krvi še nekaj časa po prenehanju zdravljenja. Zato morate upoštevati zgoraj opisana navodila glede kontracepcije še 12 tednov po prenehanju zdravljenja z zdravilom Efavirenz Teva.

Zdravniku takoj povejte, če ste noseči ali če nameravate zanositi. Če ste noseči, lahko zdravilo Efavirenz Teva jemljete le, če se z zdravnikom skupaj odločita, da je to nujno potrebno. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Pri zarodkih živali in pri otrocih žensk, ki so med nosečnostjo jemale efavirenz ali kombinirano zdravilo, ki vsebuje efavirenz, emtricitabin in tenofovir, so opazili resne prirojene okvare. Če zdravilo Efavirenz Teva ali kombinirano zdravilo, ki vsebuje efavirenz, emtricitabin in tenofovir jemljete med nosečnostjo, bo zdravnik morda naročil redne krvne preiskave in druge diagnostične teste za spremljanje razvoja otroka.

Če jemljete zdravilo Efavirenz Teva, **ne smete dojiti**.

Dojenje **ni priporočljivo** pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite** z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Efavirenz Teva vsebuje efavirenz in lahko povzroči omotico, motnje koncentracije in zaspanost. Če se to pojavi pri vas, ne vozite in ne upravljajte z orodji ali s stroji.

Zdravilo Efavirenz Teva vsebuje laktozo

To zdravilo vsebuje 9,98 mg laktoze (v obliki monohidrata) na tableto.

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se, preden začnete jemati to zdravilo, posvetujte z njim.

Zdravilo Efavirenz Teva vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Efavirenz Teva

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Navodila za pravilno odmerjanje vam bo dal zdravnik.

- Odmerek za odrasle je 600 mg enkrat na dan.
- Odmerek zdravila Efavirenz Teva bo morda treba povečati ali zmanjšati v primeru, da jemljete še kakšna druga zdravila (glejte poglavje Druga zdravila in zdravilo Efavirenz Teva).
- Zdravilo Efavirenz Teva se vzame skozi usta. Priporočamo, da zdravilo Efavirenz Teva jemljete na tešče, po možnosti zvečer pred spanjem. Tako so lahko nekateri neželeni učinki (na primer omotica, zaspanost) manj moteči. Na tešče običajno pomeni 1 uro pred ali 2 uri po obroku.
- Priporočamo, da tableto pogoltnete celo, z vodo.
- Zdravilo Efavirenz Teva je treba jemati vsak dan.
- Za zdravljenje HIV ne smete nikoli uporabljati zdravila Efavirenz Teva samega. Vedno ga jemljite le v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

- Filmsko obložene tablete Efavirenz Teva niso namenjene otrokom, ki tehtajo manj kot 40 kg.
- Odmerek za otroke, težke 40 kg ali več, je 600 mg enkrat na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Efavirenz Teva, kot bi smeli

Če vzamete preveč zdravila Efavirenz Teva, se posvetujte z zdravnikom ali z najbližjo urgenco. S seboj imejte embalažo zdravila, da boste zlahka opisali, kaj ste zaužili.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Efavirenz Teva

Trudite se, da ne bi izpustili nobenega odmerka. **Če kljub temu izpustite odmerek**, vzemite naslednji odmerek takoj, ko je mogoče, vendar ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščenega. Če potrebujete pomoč pri načrtovanju najboljšega urnika jemanja zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Efavirenz Teva

Ko gre vaša zaloga zdravila Efavirenz Teva h koncu, si ga priskrbite pri zdravniku oz. farmacevtu. To je zelo pomembno, kajti če prenehate jemati zdravilo, pa čeprav za kratek čas, lahko začne količina virusa naraščati in postane nadaljnje zdravljenje težje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri zdravljenju okužbe s HIV je včasih težko reči, ali se nekateri neželeni učinki pojavijo zaradi zdravila Efavirenz Teva, drugih zdravil, ki jih jemljete sočasno, ali zaradi bolezni HIV same.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Najbolj opazni neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravilu Efavirenz Teva v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV, so kožni izpuščaji in simptomi, povezani z boleznimi živčevja.

V primeru izpuščaja se posvetujte z zdravnikom, ker so nekateri izpuščaji lahko resni. Vendar pa v večini primerov izpuščaj izgine, ne da bi spremenili zdravljenje z zdravilom Efavirenz Teva. Izpuščaj se je pojavljal bolj pogosto pri otrocih kakor pri odraslih, zdravljenih z efavirenzom.

Simptomi, povezani z živčnim sistemom, se najraje pojavijo, ko z zdravljenjem pričnemo prvič, vendar se običajno v prvih nekaj tednih zmanjšajo. V eni študiji so se simptomi, povezani z živčnim sistemom, pogosto pojavili v prvi do prvih treh urah po zaužitju odmerka. Če se pojavijo pri vas, vam bo zdravnik morda svetoval, da zdravilo Efavirenz Teva jemljete pred spanjem in na tešče. Nekateri bolniki imajo hujše simptome, ki lahko vplivajo na njihovo razpoloženje ali zmožnost jasnega razmišljanja. Nekaj bolnikov je naredilo samomor. Naštete težave se kot kaže pogosteje pojavljajo pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli duševne motnje. V primeru navedenih simptomov ali katerih koli drugih neželenih učinkov, ki se pojavijo med jemanjem zdravila Efavirenz Teva, takoj obvestite zdravnika.

Zdravniku povejte, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- kožni izpuščaj

Pogosti (pojavijo se pri 1 do 10 od 100 bolnikov)

- nenormalne sanje, težave s koncentracijo, omotica, glavobol, oteženo spanje, zaspanost, težave s koordinacijo ali z ravnotežjem
- bolečine v trebuhu, driska, slabost (siljenje na bruhanje), bruhanje
- srbenje
- utrujenost
- občutek tesnobe, depresivno počutje

Testi lahko pokažejo:

- povišane vrednosti jetrnih encimov v krvi
- povišane vrednosti trigliceridov (maščobnih kislin) v krvi

Občasni (pojavi se pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov)

- razdražljivost, pozabljenost, zmedenost, napadi krčev, nenormalne misli
- zamegljen vid
- občutek vrtenja (vrtoglavica)
- bolečine v trebuhu (želodcu) zaradi vnetja trebušne slinavke
- alergijska reakcija (preobčutljivost), ki lahko povzroči hude kožne reakcije (multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom)
- porumenelost kože ali oči, srbenje ali bolečina v trebuhu (želodcu) zaradi vnetja jeter
- povečanje prsi pri moških
- jeza, vpliv na razpoloženje, videnje ali slišanje stvari, ki jih v resnici ni (halucinacije), manija (duševno stanje, za katerega so značilna obdobja povečane aktivnosti, vznesenosti ali razdražljivosti), paranoja, misli na samomor, katatonija (stanje pri katerem bolnik v nekem obdobju ostane negiben in onemel)
- piskanje, zvonjenje ali drugi nenehni zvoki v ušesih
- tremor (tresenje)
- zardevanje

Testi lahko pokažejo:

- povišane vrednosti holesterola v krvi

Redki (pojavi se pri 1 do 10 od 10.000 bolnikov)

- srbeč izpuščaj, ki nastane zaradi reakcije na sonce
- odpoved jeter, ki je v določenih primerih smrtna ali vodi do presaditve jeter. Večina primerov se je pojavila pri bolnikih, ki so že imeli bolezen jeter, nekaj primerov pa je bilo tudi pri bolnikih brez predhodne bolezni jeter.
- nepojasnjeni občutki stiske, ki niso povezani s halucinacijami, lahko pa povzročajo težave pri jasnem ali razumnem razmišljanju
- samomor

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Efavirenz Teva

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na stični ovojnini in škatli poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Efavirenz Teva

- Učinkovina je efavirenz. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg efavirenta.
- Pomožne snovi so:
Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza, natrijev lavrilsulfat, natrijev karboksimetilškrob (vrsta A), poloksamer 407 in magnezijev stearat.
Filmska obloga: hipromeloza, laktoza monohidrat, titanov dioksid, makrogol/PEG 3350, triacetin in rumeni železov oksid.

Izgled zdravila Efavirenz Teva in vsebina pakiranja

- Rumene filmsko obložene tablete, v obliki kapsule z oznako "Teva" na eni strani in številko "7541" na drugi strani.
- Pakiranja: 30, 90 filmsko obloženih tablet ali 30 x 1 / 90 x 1 filmsko obložena tableta (v perforiranem enoodmernem pretisnem omotu) ali kot omot ali škatla, ki vsebuje 90 filmsko obloženih tablet (3 škatle po 30 x 1 filmsko obloženo tableto). Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalci

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tél/Tel: +32 38207373	Lietuva UAB Teva Baltics Tel: +370 52660203
България Тева Фарма ЕАД Тел: +359 24899585	Luxembourg/Luxemburg Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Belgique/Belgien Tél/Tel: +32 38207373
Česká republika Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Tel: +420 251007111	Magyarország Teva Gyógyszergyár Zrt. Tel: +36 12886400
Danmark Teva Denmark A/S Tlf: +45 44985511	Malta Teva Pharmaceuticals Ireland L-Irlanda Tel: +44 2075407117
Deutschland TEVA GmbH Tel: +49 73140208	Nederland Teva Nederland B.V. Tel: +31 8000228400
Eesti UAB Teva Baltics Eesti filiaal Tel: +372 6610801	Norge Teva Norway AS Tlf: +47 66775590

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.