

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Efavirenz Alpha-Medical 600 mg filmom obložene tablete.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg efavirenza.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom: jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg laktoze hidrata. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Žute, bikonveksne filmom obložene tablete u obliku kapsule približnih dimenzija 21,00x10,00 mm, s utisnutom oznakom „H“ na jednoj strani i „E8“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

Efavirenz nije odgovarajuće ispitivan u bolesnika s uznapredovalom bolešću HIV-a, odnosno u bolesnika koji imaju broj CD4 stanica < 50 stanica/mm³ ili nakon zatajenja lijekova koji sadrže inhibitor proteaze (PI). Iako unakrsna rezistencija efavirenza s inhibitorima proteaze nije zabilježena, trenutno nema dovoljno podataka o djelotvornosti naknadne uporabe inhibitora proteaze na temelju kombinirane terapije nakon zatajenja režima koji sadrže efavirenz.

Za sažetak kliničkih i farmakodinamičkih informacija, vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti liječnik iskusan u liječenju infekcija HIV-om.

Doziranje

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

Kako bi se poboljšalo podnošenje nuspojava živčanog sustava, preporučuje se doziranje lijeka pred spavanje (vidjeti dio 4.8).

Odrasli i adolescent teži od 40 kg

Preporučena doza efavirenza u kombinaciji s nukleozidnim analozima inhibitora reverzne transkriptaze (NRTIs) s ili bez inhibitora proteaze (vidjeti dio 4.5) je 600 mg peroralno, jednom na dan.

Efavirenz filmom obložene tablete nisu prikladne za djecu koja teže manje od 40 kg. Za te bolesnike dostupne su druge formulacije efavirenza.

Prilagodba doze

Ako se efavirenz istovremeno primjenjuje s vorikonazolom, doza održavanja vorikonazola mora se povećati na 400 mg svakih 12 sata, a dozu efavirenza treba smanjiti za 50%, tj. na 300 mg na dan. Kada se prekine liječenje vorikonazolom, potrebno je povratiti početnu dozu efavirenza (vidjeti dio 4.5).

Ako se efavirenz primjenjuje istovremeno s rifampicinom kod bolesnika koji teže 50 kg ili više, potrebno je razmotriti porast doze efavirenza na 800 mg/dan (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Farmakokinetike efavirenza nisu proučavane kod bolesnika sa zatajenjem bubrega, međutim, manje od 1% doze efavirenza izlučuje se nepromijenjeno u urinu tako da utjecaj na oštećenje bubrega eliminacijom efavirenza treba biti minimalan (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetre

Bolesnike s blagom bolešću jetre treba liječiti s normalno preporučenom dozom efavirenza. Bolesnike treba pomno nadzirati u slučaju pojave nuspojava povezanih s dozom, a posebice simptoma živčanog sustava (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Preporučuje se uzimati efavirenz natašte. Povišene koncentracije efavirenza uočene nakon primjene efavirenza s hranom mogu povećati učestalost nuspojava (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

4.3 Kontraindikacije

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

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

Istovremena primjena s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom ili alkaloidima ergota (primjerice ergotaminom, dihidroergotaminom, ergonovinom i metilergonovinom) jer natjecanje za CYP3A4 od strane efavirenza može uzrokovati inhibiciju metabolizma i stvoriti mogućnost pojave ozbiljnih i/ili po život opasnih nuspojava [primjerice srčane aritmije, produljene sedacije ili respiratorne depresije] (vidjeti dio 4.5).

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

Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) zbog rizika od sniženih koncentracija u plazmi i smanjenih kliničkih učinaka efavirenza (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici koji imaju:

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

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

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Efavirenz se ne smije koristiti kao monoterapija u liječenju HIV-a niti se dodatkom samo efavirenza smije dopunjavati neučinkoviti režim liječenja. Brzo se pojavljuju rezistentni virusi kad se efavirenz primjenjuje kao monoterapija. Pri izboru novih antiretrovirusnih lijekova koji će se koristiti u kombinaciji s efavirenzom treba razmotriti mogućnost razvoja virusne križne rezistencije (vidjeti dio 5.1).

Istovremena primjena efavirenza s tabletama koje sadrže fiksnu kombinaciju efavirenza, emtricitabina i tenofoviridizoproksilfumarata ne preporučuje se osim ako to nije potrebno za prilagodbu doze (primjerice, za rifampicin).

Istovremena primjena sofosbuvir/velpatasvira s efavirenzom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Istovremena primjena velpatasvir/sofosbuvir/voksilaprevira s efavirenzom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Istovremena primjena glekaprevir/pibrentasvira i efavirenza može značajno smanjiti koncentracije glekaprevira i pibrentasvira u plazmi, što dovodi do smanjenja terapijskog učinka. Ne preporuča se istodobna primjena glekaprevir/pibrentasvira s efavirenzom (vidjeti dio 4.5).

Istovremena primjena ekstrakata biljke *Ginkgo biloba* se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Kod propisivanja lijekova koji se uzimaju istovremeno s efavirenzom, liječnici trebaju uputiti na odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

Dok je učinkovita supresija virusa antiretrovirusnom terapijom dokazana da značajno smanjuje rizik od prijenosa virusa spolnim putem, preostali se rizik ne može isključiti. Potrebno je poduzeti mjere opreza za sprječavanje prijenosa u skladu s nacionalnim smjernicama.

Ako se prekine davanje bilo kakvih antiretrovirusnih lijekova u kombiniranom režimu zbog sumnje na intoleranciju, potrebno je ozbiljno razmotriti istovremeni prekid svih antiretrovirusnih lijekova.

Antiretrovirusne lijekove treba ponovno početi davati u isto vrijeme nakon rješavanja simptoma intolerancije. Naizmjenična monoterapija i naknadno ponovno uvođenje antiretrovirusnih lijekova ne preporučuje se zbog povećanog potencijala za odabir rezistentnog virusa.

Osip

Blagi do umjereni osip zabilježen je u kliničkim ispitivanjima efavirenza te se obično povlači uz nastavak terapije. Odgovarajući antihistaminici i/ili kortikosteroidi mogu poboljšati podnošljivost lijeka i ubrzati povlačenje osipa. Teški osip povezan s nastankom žuljeva, vlažna deskvamacija ili ulceracija zabilježeni su u manje od 1% bolesnika liječenih efavirenzom. Incidencija multiformnog eritema ili Stevens-Johnsonova sindroma iznosila je približno 0,1%. Liječenje efavirenzom treba prekinuti kod bolesnika koji razvijaju teški osip popraćen nastankom žuljeva, deskvamacijom te upalom sluznice ili groznicom. Ako se terapija efavirenzom prekine, potrebno je također razmotriti prekid terapije drugim antiretrovirusnim lijekovima kako bi se izbjegao razvoj rezistentnog virusa (vidjeti dio 4.8).

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

Psihijatrijski simptomi

Psihijatrijske nuspojave zabilježene su kod bolesnika liječenih efavirenzom. Čini se da su bolesnici s prethodnom anamnezom psihijatrijskih poremećaja pod većim rizikom od tih ozbiljnih psihijatrijskih nuspojava. Posebice je teška depresija bila češća u bolesnika s anamnezom depresije. Nakon stavljanja lijeka u promet također su prijavljeni slučajevi teške depresije, samoubojstava, deluzija, psihotičnog ponašanja i katatonije. Bolesnike treba savjetovati da se u slučaju simptoma kao što su teška depresija, psihoza ili suicidalne misli odmah obrate svom liječniku kako bi se procijenila mogućnost povezanosti simptoma s uzimanjem efavirenza te ako su simptomi povezani da se odredi preporučuje li rizik nastavka terapije njenu dobrobit (vidjeti dio 4.8).

Simptomi živčanog sustava

Simptomi koji uključuju, ali se ne ograničavaju na omaglicu, nesanicu, somnolenciju, narušenu koncentraciju i nenormalne snove često se prijavljuju kod bolesnika koji primaju efavirenz 600 mg na dan u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Simptomi živčanog sustava obično započnu tijekom prvog ili drugog dana terapije i općenito se povlače nakon prva 2-4 tjedna. Bolesnike treba obavijestiti da je u slučaju pojave simptoma vjerojatno da će se poboljšati uz nastavak terapije i te da ne predviđaju naknadni nastup bilo kojeg od manje čestih psihijatrijskih simptoma.

Napadaji

Konvulzije su uočene kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika koji primaju efavirenz, općenito u prisutnosti poznate medicinske anamneze napadaja. Bolesnici koji primaju istovremenu terapiju antikonvulzivima koji se prvenstveno metaboliziraju u jetri, poput fenitoina, karbamazepin i fenobarbitala mogu zahtijevati redoviti nadzor razina lijeka u plazmi. U ispitivanjima interakcija lijekova, plazmatske koncentracije karbamazepina smanjile su se kad se karbamazepin počeo istovremeno primjenjivati s efavirenzom (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez kod bilo kojeg bolesnika s napadajima u anamnezi.

Jetreni događaji

Nakon stavljanja lijeka u promet pojavilo se nekoliko slučajeva zatajenja jetre kod bolesnika bez prethodne postojeće bolesti jetre ili drugih prepoznatljivih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.8). Potrebno je razmotriti praćenje jetrenih enzima kod bolesnika bez prethodne postojeće disfunkcije jetre ili drugih čimbenika rizika.

Produljenje QTc intervala

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

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

Učinak hrane

Primjena efavirenza s hranom može povećati izloženost efavirenu (vidjeti dio 5.2) i može povećati učestalost nuspojava (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se uzimanje efavirenza natašte, po mogućnosti pred odlazaka na spavanje.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja liječenja kombiniranom antiretrovirusnom terapijom (CART) može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili

rezidualne oportunističke patogene i prouzročiti ozbiljna klinička stanja ili pogoršavanje simptoma. Obično su takve reakcije zapažene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci liječenja CART-om. Relevantni primjeri uključuju citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i upalu pluća uzrokovanu s *Pneumocystis jiroveci* (nekad znana kao *Pneumocystis carinii*). Potrebno je provjeriti sve upalne simptome i po potrebi uvesti liječenje. Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena prilikom imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja.

Tjelesna težina i metabolički parametri

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

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorijalna (uključujući i uporabu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, povišen indeks tjelesne mase), zabilježeni su slučajevi osteonekroze posebice kod bolesnika s uznapredovalom bolešću HIV-a i/ili dugotrajnim izlaganjem kombinaciji antiretrovirusne terapije (CART). Bolesnike treba savjetovati da potraže medicinski savjet ako osjete bol u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće u kretanju.

Posebne populacije

Bolest jetre

Efavirenz je kontraindiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2) te se ne preporučuje kod bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre zbog nedostatnih podataka o određivanju je li potrebna prilagodba doze. S obzirom na ekstenzivni metabolizam efavirenza posredovan citokromom P450 i ograničeno kliničko iskustvo kod bolesnika s kroničnom bolešću jetre potreban je oprez prilikom primjene efavirenza bolesnicima s blagim oštećenjem jetre. Bolesnike treba pomno nadzirati u slučaju pojave nuspojava povezanih s dozom, a posebice simptoma živčanog sustava. Potrebno je u redovitim vremenskim razmacima provesti laboratorijske testove kako bi se procijenila bolest jetre (vidjeti dio 4.2).

Sigurnost i djelotvornost efavirenza nije utvrđena kod bolesnika sa značajnim osnovnim poremećajima. Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C i liječeni kombinacijom antiretrovirusnih agensa imaju viši rizik za teže i potencijalno po život opasne probleme s jetrom. Bolesnici s već oštećenom funkcijom jetre uključujući kronični aktivni hepatitis imaju povećanu učestalost poremećaja funkcije jetre tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije i treba ih pomno nadzirati u skladu sa uobičajenom praksom. Ako postoji dokaz pogoršanja jetrene bolesti ili trajno povišenje serumskih transaminaza za pet puta veće od gornje granice normalnog raspona, dobrobit od nastavka terapije efavirenzom treba odvagati naspram potencijalnih rizika od značajne toksičnog oštećenja jetre. Kod takvih bolesnika potrebno je razmotriti prekid liječenja (vidjeti dio 4.8).

Kod bolesnika liječenih drugim lijekovima povezanim s toksičnošću jetre, također se preporučuje nadzor jetrenih enzima. U slučaju istovremene antivirusne terapije za hepatitis B ili C molimo da također proučite odgovarajuće informacije o lijeku za ove lijekove.

Insuficijencija bubrega

Farmakokinetike efavirenza nisu proučavane kod bolesnika sa zatajenjem bubrega, međutim, manje od 1% doze efavirenza izlučuje se nepromijenjeno u urinu tako da utjecaj oštećenja bubrega na eliminaciju efavirenza treba biti minimalan (vidjeti dio 4.2). Nema iskustva u bolesnika s teškim zatajenjem bubrega te se u ovoj populaciji preporučuje pomni sigurnosni nadzor.

Stariji bolesnici

Nedostatan broj starijih bolesnika procijenjen je u kliničkim ispitivanjima kako bi se odredilo da li reagiraju drugačije od mlađih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Efavirenz nije ispitivan u djece mlađe od 3 mjeseca niti u djece čija je tjelesna težina manja od 3,5 kg. Stoga se efavirenz ne smije davati djeci mlađoj od 3 mjeseca. Efavirenz filmom obložene tablete nisu prikladne za djecu čija je tjelesna težina manja od 40 kg.

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

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima intolerancije galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoza-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Efavirenz je *in vivo* induktor CYP3A4, CYP2B6 i UGT1A1. Tvari koje su supstrati ovih enzima mogu smanjivati plazmatske koncentracije kada se primjenjuju istovremeno s efavirenzom. *In vitro*, efavirenz je također inhibitor CYP3A4. Stoga teoretski, efavirenz u početku može povećati izloženost supstratima CYP3A4 pa je potreban oprez sa supstratima CYP3A4 uskog terapijskog indeksa (vidjeti dio 4.3). Efavirenz može inducirati CYP2C19 i CYP2C9; međutim, inhibicija je također uočena *in vitro*, a neto učinak istovremene primjene sa supstratima tih enzima nije jasan (vidjeti dio 5.2).

Izlaganje efavirenzom može se povećati kad se efavirenz primjenjuje s lijekovima (primjerice s ritonavirom) ili hranom (primjerice sa sokom od grejpfruta) koji inhibiraju aktivnost CYP3A4 ili CYP2B6. Tvari ili biljni pripravci (primjerice ekstrakti biljke *Ginkgo Biloba* i gospine trave) koji induciraju te enzime mogu potaknuti sniženje koncentracije efavirenta u plazmi. Istovremena uporaba gospine trave je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se istovremena uporaba ekstrakata biljke *Ginkgo biloba* (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena efavirenta sa metamizolom, koji djeluje kao induktor enzima (uključujući CYP2B6 i CYP3A4), može dovesti do smanjenja plazmatske koncentracije efavirenta s potencijalnim smanjenjem kliničke djelotvornosti. Stoga je potreban oprez kod istodobne primjene metamizola i efavirenta. Potrebno je praćenje kliničkog odgovora i/ili razine lijeka.

Lijekovi koji produljuju QT interval

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

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo kod odraslih.

Kontraindikacije za istodobnu primjenu

Efavirenz se ne smije primjenjivati istovremeno s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom ili alkaloidima ergota (primjerice ergotaminom, dihidroergotaminom, ergonovinom i metilergonovinom) jer inhibicija njihova metabolizma može uzrokovati ozbiljne, po život opasne događaje (vidjeti dio 4.3).

Elbasvir/grazoprevir

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

Prazikvantel

Ne preporučuje se istodobna primjena efavirenza s prazikvantelom zbog značajnog smanjenja koncentracije prazikvantela u plazmi, uz rizik od neuspješnog liječenja zbog pojačanog metabolizma u jetri izazvanog efavirenzom. U slučaju da je ta kombinacija potrebna, može se razmotriti povećanje doze prazikvantela.

Gospina trava (Hypericum perforatum)

Istovremena primjena efavirenza i gospine trave ili biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu je kontraindicirana. Plazmatske razine efavirenza mogu se smanjiti istovremenom uporabom gospine trave zbog indukcije enzima koji metaboliziraju lijekove i/ili transportnih proteina od strane gospine trave. Ako bolesnik već uzima gospinu travu, mora prestati s uzimanjem i provjeriti razinu virusa te ako je to moguće i razine efavirenza. Razine efavirenza mogu se povećati kod prekida primjene gospine trave i možda će biti potrebno prilagoditi dozu efavirenza. Induktivni učinak gospine trave može potrajati tijekom najmanje 2 tjedna nakon prekida terapije (vidjeti dio 4.3).

Druge interakcije

Interakcije između efavirenza i inhibitora proteaze, antiretrovirusnih lijekova osim inhibitora proteaze te drugih lijekova koji nisu antiretrovirusni lijekovi navedeni su u Tablici 1 u nastavku (povećanje je naznačeno kao “↑”, smanjenje kao “↓”, bez promjene kao “↔” i jednom svakih 8 ili 12 sati kao “q8h” ili “q12h”). Ako su dostupni, intervali pouzdanosti od 90% ili 95% prikazani su u zagradama. Ispitivanja su provedena kod zdravih ispitanika osim ako nije drugačije navedeno.

Tablica 1: Interakcije između efavirenza i drugih lijekova kod odraslih

Lijekovi prema terapijskim područjima (doza)	Učinci na razine lijeka Srednji postotak promjene u AUC, C _{max} , C _{min} s intervalima pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke koje se odnose na istovremenu primjenu s efavirenzom
ANTIINFECTIVI		
HIV antivirusni lijekovi		
Inhibitori proteaze (IP)		

Lijekovi prema terapijskim područjima (doza)	Učinci na razine lijeka Srednji postotak promjene u AUC, Cmax, Cmin s intervalima pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke koje se odnose na istovremenu primjenu s efavirenzom
atazanavir/ ritonavir/efavirenz (400 mg jednom na dan/100 mg jednom na dan/600 mg jednom na dan, sve se primjenjuje s hranom) atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg jednom na dan/200 mg jednom na dan/600 mg jednom na dan sve uzeto s hranom)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓9 do ↑10) Cmax: ↑17%* (↑8 do ↑27) Cmin: ↓42%* (↓31 do ↓51) Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓10 do ↑26) Cmax: ↔*/** (↓5 do ↑26) Cmin: ↑12%*/** (↓16 do ↑49) (indukcija CYP3A4). * Kad se uspoređuje s atazanavirom 300 mg/ritonavirirom 100 mg jednom na dan uvečer bez efavirenza. Ovaj pad u Cmin atazanavira može negativno utjecati na djelotvornost atazanavira. ** na temelju povijesne usporedbe	Istovremena primjena efavirenza s atazanavirom/ritonavirirom nije preporučena. Ako je potrebna istovremena primjena atazanavira s NNRTI, trebalo bi razmotriti povišenje doze atazanavira i ritonavira do 400 mg odnosno do 200 mg u kombinaciji s efavirenzom uz pomni klinički nadzor.
darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg dva puta na dan*/100 mg dva puta na dan/600 mg jednom na dan) *niže od preporučenih doza; slični se nalazi očekuju s preporučenim dozama.	Darunavir: AUC: ↓13% Cmin: ↓31% Cmax: ↓15% (indukcija CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑21% Cmin: ↑17% Cmax: ↑15% (inhibicija CYP3A4)	Efavirenz u kombinaciji s darunavir/ritonavirirom 800/100 mg jednom na dan može rezultirati u suboptimalnoj Cmin darunavira. Ako će se efavirenz koristiti u kombinaciju s darunavirom/ritonavirirom, potrebno je koristiti režim darunavir/ritonavir 600/100 mg dva puta na dan. Ovu kombinaciju treba koristiti oprezno. Vidjeti također u nastavku red s ritonavirirom.
fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg dva puta na dan/100 mg dva puta na dan/600 mg jednom na dan) fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz fosamprenavir/sakvinavir/efavirenz	Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija Interakcije nisu proučavane. Interakcije nisu proučavane.	Nije potrebna prilagodba doze za bilo koji lijek. Vidjeti također u nastavku red s ritonavirirom. Nije potrebna prilagodba doze za bilo koji lijek. Nije preporučeno jer se očekuje da će izlaganje obojici inhibitora proteze biti značajno smanjeno.
indinavir/efavirenz (800 mg svakih 8 sati/200 mg jednom na dan)	Indinavir: AUC: ↓31% (↓8 do ↓47) Cmin: ↓40% Slična redukcija u izlaganju indinaviru kada se indinavir 1000 mg svakih 8 sati davan je s efavirenzom 600 mg na dan. (indukcija CYP3A4). Efavirenz: Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija	Dok klinički značaj smanjenih koncentracija indinavira nije utvrđen, potrebno je uzeti u obzir jačinu uočene farmakokinetičke interakcije prilikom odabir režima koji sadrži i efavirenz i indinavir. Nije potrebna prilagodba doze

Lijekovi prema terapijskim područjima (doza)	Učinci na razine lijeka Srednji postotak promjene u AUC, Cmax, Cmin s intervalima pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke koje se odnose na istovremenu primjenu s efavirenzom
Indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg dva puta na dan/100 mg dva puta na dan/600 mg jednom na dan)	Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 to ↓ 32) ^b Cmax: ↓ 17% (↓ 6 to ↓ 26) ^b Cmin: ↓ 50% (↓ 40 to ↓ 59) ^b Efavirenz: Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija. Geometrijska srednja vrijednost Cmin za indinavir (0,33 mg/l) prilikom primjene ritonavira i efavirenza bila je viša od povijesne srednje vrijednosti Cmin (0,15 mg/l) kada se indinavir davao sam pri dozi od 800 mg svakih 8 sati. Kod bolesnika zaraženih virusom HIV-1 (n=6) farmakokinetika indinavira i efavirenza bile su općenito usporedive s podacima dobrovoljaca koji nisu bili zaraženi.	za efavirenz kada se daje s indinavirom ili indinavir/ritonaviirom. Vidjeti također red s ritonaviirom u nastavku.
lopinavir/ritonavir meke kapsule ili oralna otopina/efavirenz lopinavir/ritonavir tablete/efavirenz (400/100 mg dva puta na dan/600 mg jednom na dan) (500/125 mg dva puta na dan/600 mg jednom na dan)	Znatno snižena izloženost lopinaviru. Koncentracije lopinavira: ↓ 30-40% Koncentracije lopinavira: slično kao lopinavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan bez efavirenza	Uz efavirenz, treba razmotriti povećanje doze lopinavir/ritonavir mekih kapsula ili oralne otopine za 33% (4 kapsule/~6,5 ml dva puta na dan umjesto 3 kapsule/5 ml dva puta na dan). Potreban je oprez jer ova prilagodba doze možda neće biti dostatna za neke bolesnike. Dozu tableta lopinavira/ritonavira treba povećati na 500/125 mg dva puta na dan kada se primjenjuje istovremeno s 600 mg efavirenza na dan. Vidjeti također red s ritonaviirom u nastavku.
nelfinavir/efavirenz (750 mg svakih 8 sati/600 mg jednom na dan)	Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 to ↑ 34) Cmax: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 33) Ova se kombinacija općenito dobro podnosi.	Nije potrebna prilagodba doze niti za jedan lijek.

Lijekovi prema terapijskim područjima (doza)	Učinci na razine lijeka Srednji postotak promjene u AUC, Cmax, Cmin s intervalima pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke koje se odnose na istovremenu primjenu s efavirenzom
ritonavir/efavirenz (500 mg dva puta na dan/600 mg jednom na dan)	Ritonavir: Jutarnja AUC: ↑ 18% (↑ 6 to ↑ 33) Večernja AUC: ↔ Jutarnja Cmax: ↑ 24% (↑ 12 to ↑ 38) Večernja Cmax: ↔ Jutarnja Cmin: ↑ 42% (↑ 9 to ↑ 86) ^b Večernja Cmin: ↑ 24% (↑ 3 do ↑ 50) ^b Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 do ↑ 34) Cmax: ↑ 14% (↑ 4 do ↑ 26) Cmin: ↑ 25% (↑ 7 do ↑ 46) ^b (inhibicija oksidativnog metabolizma posredovanog CYP-om) Kada se efavirenz davao s ritonavirom 500 mg ili 600 mg dva puta na dan, kombinacija nije bila dobro podnošljiva (primjerice javljale su se omaglica, mučnina, parestezija i povišene razine jetrenih enzima). Nisu dostupni dostatni podatci o podnošljivosti efavirenza s niskim dozama efavirenza (100 mg, jednom ili dva puta na dan).	Kada koristite efavirenz s niskom dozom ritonavira treba razmotriti mogućnost porasta incidencije s efavirenzom povezanih nuspojava zbog mogućih farmakodinamičkih interakcija.
sakvinavir/ritonavir/efavirenz	Interakcije nisu ispitivane.	Nema dostupnih podataka da bi se mogla dati preporuka o doziranju. Vidjeti također prethodni red s ritonavirom. Uporaba efavirenza u kombinaciju sa sakvinavirom kao pojedinačnim inhibitorom proteaze se ne preporučuje.
Antagonist CCR5		
maravirok/efavirenz 100 mg dva puta na dan/600 mg jednom na dan)	Maravirok: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 do ↓ 51) Cmax: ↓ 51% (↓ 37 do ↓ 62) Koncentracije efavirenza nisu izmjerene, ne očekuje se učinak.	Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za lijek koji sadrži maravirok.
Inhibitori prijenosa uzvojnice transferaze		
raltegravir/efavirenz (400 mg pojedinačna doza/ -)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% Cmax: ↓ 36% (indukcija UGT1A1)	Nije potrebna prilagodba doze za raltegravir.
NRTI i NNRTI		
NNRTI/efavirenz	Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija s efavirenzom i NRTI-ovima osim s lamivudinom, zidovudinom i tenofoviridizoproksilfumaratom. Klinički značajne interakcije ne očekuju se jer se NRTI-ovi metaboliziraju na različit način od efavirenza i nije vjerojatno da se natječu za iste metaboličke enzime i putove eliminacije.	Nije potrebna prilagodba doze niti za jedan lijek.

Lijekovi prema terapijskim područjima (doza)	Učinci na razine lijeka Srednji postotak promjene u AUC, Cmax, Cmin s intervalima pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke koje se odnose na istovremenu primjenu s efavirenzom
NNRTI/efavirenz	Interakcije nisu ispitivane.	S obzirom da se dva NNRTI-a nisu pokazala korisnim u smislu djelotvornosti i sigurnosti, ne preporučuje se istovremena primjena efavirenza.
Hepatitisa C antivirusni lijekovi		
boceprevir/efavirenz (800 mg 3 puta na dan/600 mg jednom na dan)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* Cmax: ↔ 8% Cmin: ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% Cmax: ↔ 11% (CYP3A indukcija – učinak na boceprevir) *0-8 sati Nijedan učinak (↔) ne izjednačava pad u prosječnom omjeru procjene od ≤20% ili porast u prosječnom omjeru procjene od ≤25%	Najniže koncentracije boceprevira u plazmi snižene su uz istovremenu primjenu efavirenza. Klinički ishod ovog uočenog smanjenja najnižih koncentracija boceprevira nije izravno ispitan.
telaprevir/efavirenz (1125 mg svakih 8 sati/600 mg jednom na dan)	Telaprevir (u odnosu na 750 mg svakih 8 sati): AUC: ↓ 18% (↓ 8 do ↓ 27) Cmax: ↓ 14% (↓ 3 do ↓ 24) Cmin: ↓ 25% (↓ 14 do ↓ 34)% Efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 do ↓ 26) Cmax: ↓ 24% (↓ 15 do ↓ 32) Cmin: ↓ 10% (↑ 1 do ↓ 19)% (indukcija CYP3A od strane efavirenza)	Ako se efavirenz i telaprevir primjenjuju istodobno, potrebno je upotrebljavati telaprevir 1125 mg svakih 8 sati.
simeprevir/efavirenz (150 mg jednom na dan /600 mg jednom na dan)	Simeprevir: AUC: ↓71% (↓67 do ↓74) Cmax: ↓51% (↓46 do ↓56) Cmin: ↓91% (↓88 do ↓92) Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Nema utjecaja (↔) jednako smanjenje procjene srednje vrijednosti omjera od ≤20% ili povećanje procjene srednje vrijednosti omjera od ≤25% (indukcija enzima CYP3A4)	Istodobna primjena simeprevira s efavirenzom rezultirala je značajnim smanjenjem koncentracija simeprevira u plazmi zbog indukcije CYP3A efavirenzom, što može rezultirati gubitkom terapijskog učinka simeprevira. Istodobna primjena simeprevira s efavirenzom se ne preporučuje.

Lijekovi prema terapijskim područjima (doza)	Učinci na razine lijeka Srednji postotak promjene u AUC, Cmax, Cmin s intervalima pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke koje se odnose na istovremenu primjenu s efavirenzom
<u>sofosbuvir/ velpatasvir</u>	↔sofosbuvir ↓velpatasvir ↔efavirenz	Istodobna primjena sofosbuvir/velpatasvira s efavirenzom dovodi do smanjenja (za približno 50%) sistemske izloženosti velpatasviru. Mekanizam djelovanja na velpatasvir je indukcija CYP3A i CYP2B6 efavirenzom. Istodobna primjena sofosbuvir/velpatasvira s efavirenzom se ne preporuča. Za više informacija pogledati upute za propisivanje sofosbuvir/velpatasvira.
<u>velpatasvir/ sofosbuvir/ voksilaprevir</u>	↓velpatasvir ↓voksilaprevir	Istodobna primjena velpatasvir/sofosbuvir /voksilaprevira s efavirenzom se ne preporučuje jer može smanjiti koncentracije velpatasvira i voksilaprevira. Za više informacija pogledati upute za propisivanje velpatasvir/sofosbuvir/ voksilaprevira.
<u>Inhibitor proteaze:</u> <u>elbasvir/ grazoprevir</u>	↓elbasvir ↓grazoprevir ↔efavirenz	Istodobna primjena efavirenza s elbasvir/grazoprevirom je kontraindicirana jer može uzrokovati gubitak virološkog odgovora na elbasvir/grazoprevir. Taj gubitak posljedica je značajnog smanjenja koncentracija elbasvira i grazoprevira u plazmi uzrokovanog indukcijom CYP3A4. Za više informacija pogledajte upute za propisivanje elbasvir /grazoprevira.
<u>glekaprevir/pibrentasvir</u>	↓glekaprevir ↓ pibrentasvir	Istodobna primjena glekaprevir/ pibrentasvira s efavirenzom može značajno smanjiti koncentraciju glekaprevira i pibrentasvira u plazmi, što dovodi do smanjenja terapijskog učinka. Ne preporuča se istodobna primjena glekaprevir/ pibrentasvira s efavirenzom. Za više informacija pogledajte upute za propisivanje glekaprevir/ pibrentasvira.
Antibiotici		
azitromicin/efavirenz (600 mg pojedinačna doza/400 mg jednom na dan)	Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.	Nije potrebna prilagodba doze niti za jedan lijek.

Lijekovi prema terapijskim područjima (doza)	Učinci na razine lijeka Srednji postotak promjene u AUC, Cmax, Cmin s intervalima pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke koje se odnose na istovremenu primjenu s efavirenzom
klaritromicin/efavirenz (500 mg svakih 12 sati/400 mg jednom na dan)	Klaritromicin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 do ↓ 46) Cmax: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 35) Klaritromicin 14-hidroksimetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 do ↑ 53) Cmax: ↑ 49% (↑ 32 do ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↑ 11% (↑ 3 do ↑ 19) (indukcija CYP3A4) Osip se razvio u 46% nezaraženih dobrovoljaca koji su primali efavirenz i klaritromicin.	Klinički značaj ovih promjena u plazmatskim razinama klaritromicina nije poznat. Mogu se razmotriti alternative klaritromicinu (primjerice azitromicin). Nije potrebna prilagodba doze za efavirenz.
drugi makrolidni antibiotici (primjerice eritromicin)/efavirenz	Interakcije nisu ispitivane.	Nema dostupnih podataka da bi se mogla dati preporuka o doziranju.
Antimikobakterijski lijekovi		
rifabutin/efavirenz (300 mg jednom na dan/600 mg jednom na dan)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 do ↓ 47) Cmax: ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) Cmin: ↓ 45% (↓ 31 do ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 12% (↓ 24 do ↑ 1) (indukcija CYP3A4).	Kad se primjenjuje skupa s efavirenzom, dnevnu dozu rifabutina treba povećati za 50%. Razmotrite udvostručavanje doze rifabutina u režimima kada se rifabutin daje 2 ili 3 puta na tjedan u kombinaciji s efavirenzom. Klinički učinak ove prilagodbe doze nije odgovarajuće procijenjen. Potrebno je prilagoditi pojedinačnu podnošljivost i virološki odgovor prilikom prilagodbe doze (vidjeti dio 5.2).
rifampicin/efavirenz (600 mg jednom na dan/600 mg jednom na dan)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 do ↓ 36) Cmax: ↓ 20% (↓ 11 do ↓ 28) Cmin: ↓ 32% (↓ 15 do ↓ 46) (indukcija CYP3A4 i CYP2B6)	Kada se uzima s rifampicinom kod bolesnika koji teže 50 kg ili više, povećanje dnevne doze efavirenza na 800 mg može pružiti sličnu izloženost kao kod primjene dnevne doze od 600 mg kada se uzima bez rifampicina. Klinički učinak ove prilagodbe doze nije odgovarajuće procijenjen. Potrebno je prilagoditi pojedinačnu podnošljivost i virološki odgovor prilikom prilagodbe doze (vidjeti dio 5.2). Nije potrebna prilagodba doze za rifampicin, uključujući i dozu od 600 mg.
Antifungici		

Lijekovi prema terapijskim područjima (doza)	Učinci na razine lijeka Srednji postotak promjene u AUC, Cmax, Cmin s intervalima pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke koje se odnose na istovremenu primjenu s efavirenzom
itrakonazol/efavirenz (200 mg svakih 12 sati/600 mg jednom na dan)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 do ↓ 53) Cmax: ↓ 37% (↓ 20 do ↓ 51) Cmin: ↓ 44% (↓ 27 do ↓ 58) (snižena koncentracija itrakonazola: indukcija CYP3A4). hidroksiitrakonazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 do ↓ 55) Cmax: ↓ 35% (↓ 12 do ↓ 52) Cmin: ↓ 43% (↓ 18 do ↓ 60) Efavirenz: Nema klinički značajnih farmakokinetičkih promjena.	S obzirom da se ne mogu dati preporuke za itrakonazol, potrebno je razmotriti alternativnu antifungalnu terapiju.
posakonazol/efavirenz --/400 mg jednom na dan	Posakonazol: AUC: ↓ 50% Cmax: ↓ 45% (indukcija UDP-G)	Istovremenu uporabu posakonazola i efavirenza treba izbjegavati osim ako korist za bolesnika ne nadmašuje rizik.
vorikonazol/efavirenz 200 mg dva puta na dan/400 mg jednom na dan) vorikonazol/efavirenz (400 mg dva puta na dan/300 mg jednom na dan)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77% Cmax: ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% Cmax: ↑ 38% Vorikonazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 do ↑ 13)* Cmax: ↑ 23% (↓ 1 do ↑ 53) * Efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 do ↑ 29)** Cmax: ↔** *u usporedbi s 200 mg dva puta na dan samog lijeka **u usporedbi s 600 mg dva puta na dan samog lijeka (kompetitivna inhibicija oksidativnog metabolizma)	Ako se efavirenz istovremeno primjenjuje s vorikonazolom, doza održavanja vorikonazola mora se povećati na 400 mg svakih 12 sata, a dozu efavirenza treba smanjiti za 50%, tj. na 300 mg na dan. Kada se prekine liječenje vorikonazolom, potrebno je vratiti početnu dozu efavirenza.
flukonazol/efavirenz (200 mg jednom na dan/400 mg jednom na dan)	Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.	Nije potrebna prilagodba doze niti za jedan lijek.
ketokonazol i drugi imidazolski antifungici	Interakcije nisu ispitivane.	Nema dostupnih podataka da bi se mogla dati preporuka o doziranju.
Antimalarici		
artemeter/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tableta, 6 doza od 4 tablete svaka 3 dana/600 mg jednom na dan)	Artemeter: AUC: ↓ 51% Cmax: ↓ 21% Dihidroartemizinin: AUC: ↓ 46% Cmax: ↓ 38% Lumefantrin: AUC: ↓ 21% Cmax: ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% Cmax: ↔ (indukcija CYP3A4)	Budući da snižene koncentracije artemetera, dihidroartemizinina ili lumefantrina mogu uzrokovati smanjenje antimalarične djelotvornosti, preporučuje se oprez kada se istovremeno primjenjuju tablete efavirenza i artemetera/lumefantrina.

Lijekovi prema terapijskim područjima (doza)	Učinci na razine lijeka Srednji postotak promjene u AUC, Cmax, Cmin s intervalima pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke koje se odnose na istovremenu primjenu s efavirenzom
atovakvon i progvanilklorid/efavirenz (250/100 mg pojedinačna doza/600 mg jednom na dan)	Atovakvon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 do ↓ 84) Cmax: ↓ 44% (↓ 20 do ↓ 61) Progvanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 do ↓ 65) Cmax: ↔	Istovremenu primjenu atovakvona/progvanila s efavirenzom treba izbjegavati
ANTACIDI		
Aluminijev hidroksid-magnezijev hidroksid-simetikon antacid/efavirenz (30 ml pojedinačna doza/400 mg pojedinačna doza) famotidin/efavirenz (40 mg pojedinačna doza/400 mg pojedinačna doza)	Niti antacidi aluminijeva/magnezijeva hidroksida niti famotidin nisu promijenili apsorpciju efavirenza.	Ne očekuje se da će istovremena primjena efavirenza s lijekovima koji mijenjaju pH želuca utjecati na apsorpciju efavirenza.
ANKSIOLITICI		
lorazepam/efavirenz (2 mg pojedinačna doza/600 mg jednom na dan)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 do ↑ 14) Cmax: ↑ 16% (↑ 2 do ↑ 32) Ove se promjene ne smatraju klinički značajnima.	Nije potrebna prilagodba doze niti za jedan lijek.
ANTIKOAGULANSI		
varfarin/efavirenz acenokumarol/efavirenz	Interakcije nisu ispitivane. Efavirenz može povisiti ili sniziti koncentracije u plazmi i učinke varfarina ili acenokumarola.	Može biti potrebna prilagodba doze varfarina ili acenokumarola.
ANTIKONVULZIVI		
karbamazepin/efavirenz (400 mg jednom na dan/600 mg jednom na dan)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 do ↓ 33) Cmax: ↓ 20% (↓ 15 do ↓ 24) Cmin: ↓ 35% (↓ 24 do ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 do ↓ 40) Cmax: ↓ 21% (↓ 15 do ↓ 26) Cmin: ↓ 47% (↓ 41 do ↓ 53) (sniženje koncentracija karbamazepina: indukcija CYP3A4; sniženje koncentracija efavirenza: indukcija CYP3A4 i CYP2B6). U stanju dinamičke ravnoteže AUC, Cmax i Cmin aktivnog metabolita karbamazepin epoksida ostali su nepromijenjeni. Istovremena primjena viših doza efavirenza ili karbamazepina nije ispitivana.	Nije moguće donijeti preporuku o doziranju. Potrebno je razmotriti primjenu alternativnog antikonvulziva. Potrebno je redovito nadzirati razine karbamazepina u plazmi.
fenitoin, fenobarbital i drugi antikonvulzivi koji su supstrati izoenzima CYP450	Interakcije nisu ispitivane. Postoji mogućnost sniženja ili povećanja koncentracije fenitoina, fenobarbitala i drugih antikonvulziva u plazmi koji djeluju kao supstrati izoenzima CYP450 kada se primjenjuju istovremeno s efavirenzom.	Kada se efavirenz primjenjuje s antikonvulzivom koji je supstrat izoenzima CYP450, potrebno je provoditi redoviti nadzor razina antikonvulziva.
valproična kiselina/efavirenz (250 mg dva puta na dan/600 mg jednom na dan)	Ne postoji klinički značajan učinak na farmakokinetiku efavirenza. Ograničeni podatci ukazuju da ne postoji klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku valproične kiseline.	Nije potrebna prilagodba doze za efavirenz. Bolesnike treba nadzirati radi kontrole napadaja.

Lijekovi prema terapijskim područjima (doza)	Učinci na razine lijeka Srednji postotak promjene u AUC, Cmax, Cmin s intervalima pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke koje se odnose na istovremenu primjenu s efavirenzom
vigabatrin/efavirenz gabapentin/efavirenz	Interakcije nisu ispitivane. Ne očekuju se klinički značajne interakcije jer vigabatrin i gabapentin eliminiraju se isključivo urinom te nije vjerojatno da će se natjecati za iste metaboličke enzime i putove eliminacije kao i efavirenz.	Nije potrebna prilagodba doze niti za jedan od tih lijekova.
ANTIDEPRESIVI		
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)		
sertralin/efavirenz (50 mg jednom na dan/600 mg jednom na dan)	Sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 do ↓ 50) Cmax: ↓ 29% (↓ 15 do ↓ 40) Cmin: ↓ 46% (↓ 31 do ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↑ 11% (↑ 6 do ↑ 16) Cmin: ↔ (indukcija CYP3A4).	Porasti doze sertralina trebaju biti vođeni kliničkim odgovorom. Nije potrebna prilagodba doze za efavirenz.
paroksetin/efavirenz (20 mg jednom na dan/600 mg jednom na dan)	Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.	Nije potrebna prilagodba doze niti za jedan lijek.
fluoksetin/efavirenz	Interakcije nisu ispitivane. S obzirom da fluoksetin dijeli sličan metabolički profil s paroksetinom, tj, jaki inhibitorski učinak CYP2D6, očekuje se sličan izostanak interakcija za fluoksetin.	Nije potrebna prilagodba doze niti za jedan lijek.
INHIBITOR PONOVRNE POHRANE NOREPINEFRINA I DOPAMINA		
bupropion/efavirenz [150 mg pojedinačna doza (s odgođenim oslobađanjem)/600 mg jednom na dan]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 do ↓ 62) Cmax: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 47) Hidroksibupropion: AUC: ↔ Cmax: ↑ 50% (↑ 20 do ↑ 80) (indukcija CYP2B6)	Porastom doze bupropiona treba upravljati klinički odgovor ali maksimalna preporučena doza bupropiona ne smije se premašiti. Nije potrebna prilagodba doze za efavirenz.
ANTIISTAMINICI		
cetirizin/efavirenz (10 mg pojedinačna doza/600 mg jednom na dan)	Cetirizin: AUC: ↔ Cmax: ↓ 24% (↓ 18 do ↓ 30) Te se promjene ne smatraju klinički značajnim. Efavirenz: Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.	Nije potrebna prilagodba doze niti za jedan lijek.
KARDIOVASKULARNI LIJEKOVI		
Blokatori kalcijevih kanala		

Lijekovi prema terapijskim područjima (doza)	Učinci na razine lijeka Srednji postotak promjene u AUC, Cmax, Cmin s intervalima pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke koje se odnose na istovremenu primjenu s efavirenzom
diltiazem/efavirenz (240 mg jednom na dan/600 mg jednom na dan)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 do ↓ 79) Cmax: ↓ 60% (↓ 50 do ↓ 68) Cmin: ↓ 63% (↓ 44 do ↓ 75) Dezacetil diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 do ↓ 84) Cmax: ↓ 64% (↓ 57 do ↓ 69) Cmin: ↓ 62% (↓ 44 do ↓ 75) N-monodezmetil diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) Cmax: ↓ 28% (↓ 7 do ↓ 44) Cmin: ↓ 37% (↓ 17 do ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 do ↑ 18) Cmax: ↑ 16% (↑ 6 do ↑ 26) Cmin: ↑ 13% (↑ 1 do ↑ 26) (indukcija CYP3A4) Porast farmakokinetičkih parametara efavirenza ne smatra se klinički značajnim.	Kod prilagodbe doze diltiazema treba se rukovoditi kliničkim odgovorom (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za diltiazem) Nije potrebna prilagodba doze efavirenza.
verapamil, felodipin, nifedipin i nikardipin	Interakcije nisu ispitivane. Kada se efavirenz istovremeno primjenjuje s blokatorom kalcijevih kanala koji je supstrat za enzim CYP3A4, postoji mogućnost sniženja koncentracije blokatora kalcijevih kanala u plazmi.	Kod prilagodbe doze blokatora kalcijevih kanala treba se rukovoditi kliničkim odgovorom (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za blokatore kalcijevih kanala).
HIPOLIPEMICI		
Inhibitori HMG Co-A reduktaze		
atorvastatin/efavirenz (10 mg jednom na dan/600 mg jednom na dan)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 do ↓ 50) Cmax: ↓ 12% (↓ 1 do ↓ 26) 2-hidroksi atorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 do ↓ 40) Cmax: ↓ 13% (↓ 0 do ↓ 23) 4-hidroksi atorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 do ↓ 31) Cmax: ↓ 47% (↓ 9 do ↓ 51) Ukupni aktivni inhibitori HMG Co-A reduktaze: AUC: ↓ 34% (↓ 21 do ↓ 41) Cmax: ↓ 20% (↓ 2 do ↓ 26)	Razine kolesterola treba redovito nadzirati. Možda će biti potrebna prilagodba doze atorvastatina (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za atorvastatin). Nije potrebna prilagodba doze efavirenza.
pravastatin/efavirenz (40 mg jednom na dan/600 mg jednom na dan)	Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 do ↓ 57) Cmax: ↓ 18% (↓ 59 do ↑ 12)	Razine kolesterola treba redovito nadzirati. Možda će biti potrebna prilagodba doze pravastatina (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za pravastatin). Nije potrebna prilagodba doze efavirenza.

Lijekovi prema terapijskim područjima (doza)	Učinci na razine lijeka Srednji postotak promjene u AUC, Cmax, Cmin s intervalima pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke koje se odnose na istovremenu primjenu s efavirenzom
simvastatin/efavirenz (40 mg jednom na dan/600 mg jednom na dan)	Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 do ↓ 73) Cmax: ↓ 76% (↓ 63 do ↓ 79) Simvastatinska kiselina: AUC: ↓ 58% (↓ 39 do ↓ 68) Cmax: ↓ 51% (↓ 32 do ↓ 58) Ukupni aktivni inhibitori HMG Co-A reduktaze: AUC: ↓ 60% (↓ 52 do ↓ 68) Cmax: ↓ 62% (↓ 55 do ↓ 78) (indukcija CYP3A4) Istovremena primjena efavirenza s atorvastatinom, pravastatinom ili simvastatinom nije utjecala na vrijednosti AUC ili Cmax efavirenza.	Razine kolesterola treba periodički nadzirati. Možda će biti potrebna prilagodba doze simvastatina (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za simvastatin). Nije potrebna prilagodba doze efavirenza.
rosuvastatin/efavirenz	Interakcije nisu ispitivane. Rosuvastatin se uvelike izlučuje nepromijenjen fecesom, pa se stoga ne očekuje interakcija s efavirenzom.	Nije potrebna prilagodba doze niti za jedan lijek.
HORMONSKI KONTRACEPTIVI		
peroralni: etinilestradiol+norgestimat/efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg jednom na dan/600 mg jednom na dan)	Etinilestradiol: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 8% (↑ 14 do ↓ 25) Norelgestromin (aktivni metabolit): AUC: ↓ 64% (↓ 62 do ↓ 67) Cmax: ↓ 46% (↓ 39 do ↓ 52) Cmin: ↓ 82% (↓ 79 do ↓ 85) Levonorgestrel (aktivni metabolit): AUC: ↓ 83% (↓ 79 do ↓ 87) Cmax: ↓ 80% (↓ 77 do ↓ 83) Cmin: ↓ 86% (↓ 80 do ↓ 90) (indukcija metabolizma) Efavirenz: nema klinički značajnih interakcija. Klinički značaj ovih učinaka nije poznat.	Potrebno je koristiti pouzdanu metodu mehaničke kontracepcije uz hormonske kontraceptive (vidjeti dio 4.6).
injekcija: depomedroksiprogesteron acetat (DMPA)/efavirenz (pojedinačna doza DMPA od 150 mg intramuskularno)	U tromjesečnom ispitivanju interakcija lijeka nisu uočene značajne razlike u MPA farmakokinetičkim parametrima između ispitanika koji su primali antiretrovirusnu terapiju koja sadrži efavirenz i ispitanika koji nisu primali antiretrovirusnu terapiju. Slični su rezultati nađeni od strane ispitivača iako su razine MPA u plazmi bile više promjenjive u drugom ispitivanju. U oba ispitivanja razine progesterona u plazmi za ispitanike koji su primali efavirenz i DMPA ostale su konstantno niske uz supresiju ovulacije.	Zbog ograničenih dostupnih podataka, potrebno je koristiti pouzdanu metodu mehaničke kontracepcije uz hormonske kontraceptive (vidjeti dio 4.6).

Lijekovi prema terapijskim područjima (doza)	Učinci na razine lijeka Srednji postotak promjene u AUC, Cmax, Cmin s intervalima pouzdanosti ako su dostupni ^a (mekanizam)	Preporuke koje se odnose na istovremenu primjenu s efavirenzom
implantat: etonogestrel/efavirenz	Može se očekivati smanjena izloženost etonogestrelu (indukcija CYP3A4). Nakon stavljanja lijeka u promet povremeno je prijavljen izostanak kontraceptivnog učinka etonogestrela kod bolesnika koji su uzimali efavirenz.	Potrebno je koristiti pouzdanu metodu barijerne kontracepcije ka dodatak hormonskim kontraceptivima (vidjeti dio 4.6).
IMUNOSUPRESIVI		
imunosupresivi koje metabolizira CYP3A4 (primjerice ciklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interakcije nisu ispitivane. Može se očekivati smanjena izloženost imunosupresivima (indukcija CYP3A4). Ne očekuje se da će ti imunosupresivi utjecati na izloženost efavirenu.	Možda će biti potrebne prilagodbe doze imunosupresiva. Pomni nadzor koncentracija imunosupresiva tijekom najmanje 2 tjedna (dok se ne dosegnu stabilne koncentracije) preporučuje se kad se počinje ili prekida liječenje efavirenzom.
OPIOIDI		
metadon/efavirenz (stabilno održavanje, 35-100 mg jednom na dan/600 mg jednom na dan)	Metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 do ↓ 66) Cmax: ↓ 45% (↓ 25 do ↓ 59) (indukcija CYP3A4) U ispitivanju intravenskih ovisnika zaraženih HIV-om, istovremena primjena efavirena s metadonom rezultirala je u smanjenim razinama metadona u plazmi i znakovima ustezanja od opijata. Doza metadona povećana je u prosjeku za 22% kako bi se olakšali simptomi ustezanja.	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu s efavirenzom zbog rizika od pojave produljenja QTc intervala (vidjeti dio 4.3).
buprenorfin/nalokson/efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.	Usprkos smanjenoj izloženosti buprenorfinu, bolesnici nisu iskazali simptome ustezanja. Prilagodba doze buprenorfina ili efavirena možda neće biti potrebna kada se ta dva lijeka primjenjuju istodobno.

^a 90-postotni intervali pouzdanosti osim ako nije drugačije navedeno.

^b 95-postotni intervali pouzdanosti.

Druge interakcije: efavirenz se ne veže na kanabinoidne receptore. Lažno pozitivni urinski testovi na kanabinoide zabilježeni su kod nekih testova probira kod nezaraženih i HIV-om zaraženih ispitanika koji primaju efavirenz. U takvim se slučajevima preporučuju potvrdni testovi sa specifičnijim metodama poput plinske kromatografije/masene spektrometrije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Vidjeti u nastavku te dio 5.3. Efavirenz se ne smije koristiti tijekom trudnoće osim ako bolesnikovo kliničko stanje ne zahtijeva takvo liječenje. Žene reproduktivne dobi moraju se podvrgnuti testu na trudnoću prije početka liječenja efavirenzom.

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Uvijek treba koristiti mehaničku kontracepciju u kombinaciji s drugim metodama kontracepcije (primjerice s oralnim ili drugim hormonskim kontraceptivima, vidjeti dio 4.5). S obzirom na dugi poluvijek efavirenza, preporučuje se uporaba odgovarajućih mjera kontracepcije tijekom 12 tjedana nakon prekida liječenja efavirenzom.

Trudnoća

Postoji nekoliko retrospektivnih izvješća s nalazima koji upućuju na oštećenja neuralne cijevi, uključujući i meningomijelokelu, kod djece čije su majke u prvom tromjesečju bile izložene terapijama koje su sadržavale efavirenz (isključujući tablete s fiksnom kombinacijom koje sadrže efavirenz). Dva dodatna slučaja (1 prospektivni i 1 retrospektivni) koja su uključivala događaje s oštećenjem neuralne cijevi zabilježena su s primjenom tableta s fiksnom kombinacijom efavirenza, emtricitabina i tenofoviridizoproksilfumarata. Uzročna veza između ovih događaja i uporabe efavirenza nije utvrđena, a zajednički nazivnik je nepoznat. S obzirom da se defekti neuralne cijevi događaju unutar prva 4 tjedna fetalnog razvoja (u tom se razdoblju zatvaraju neuralne cijevi), ovaj potencijalni rizik odnosi se na žene koje su bile izložene efavirenzu tijekom prvog tromjesečja trudnoće.

Od srpnja 2013. Antiretrovirusni registar trudnoće (APR) primio je prospektivna izvješća o 904 trudnoće s izlaganjem terapijama koje sadrže efavirenz tijekom prvog tromjesečja trudnoće i 766 poroda žive djece. Zabilježeno je da jedno dijete imalo oštećenje neuralne cijevi, a učestalost i obrazac drugih prirodnih oštećenja bili su slični onima uočenim kod djece izložene terapijama koje nisu sadržavale efavirenz kao i kod onih u kontrolnoj skupini HIV negativnih trudnica. Incidencija oštećenja neuralne cijevi u općoj populaciju varira od 0,5-1 slučaja na 1000 živorođene djece. Malformacije su uočene u fetusa majmuna liječenih efavirenzom (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Efavirenz se izlučuje u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o učincima efavirenza na novorođenčad/dojenčad. Rizik za dojenčad ne može se isključiti. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekovima Efavirenz Alpha-Medical. Preporučuje se da žene zaražene HIV-om ni u kojem slučaju ne doje svoju djecu kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

Učinak efavirenza na plodnost mužjaka i ženki u štakora procijenjen je samo pri dozama koje su postigle sistemsko izlaganje lijeku jednako ili ispod onih postignutih kod ljudi koji su primali preporučene doze efavirenza. U tim ispitivanjima efavirenz nije narušio parenje ili plodnost mužjaka ili ženki štakora (doze do 100 mg/kg/dva puta na dan) i nije utjecao na spermu niti potomke liječenih mužjaka štakora (doze do 200 mg dva puta na dan). Nije bilo utjecaja na sposobnost razmnožavanja potomaka ženki štakora koje su primale efavirenz.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Efavirenz može uzrokovati omaglicu, narušenu koncentraciju i/ili somnolenciju. Bolesnike treba uputiti da u slučaju ovih simptoma izbjegavaju potencijalno opasne zadatke poput upravljanja vozilima ili rukovanja strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Efavirenz je ispitan na preko 9000 bolesnika. U podskupini od 1008 odraslih bolesnika koji su primali 600 mg efavirenza na dan u kombinaciju s inhibitorima proteaze i/ili NRTI-ove u kontroliranim kliničkim ispitivanjima, najčešće zabilježene nuspojave barem umjerene težine zabilježene u barem 5% bolesnika bili su osip (11,6%), omaglica (8,5%), mučnina (8,0%), glavobolja (5,7%) i umor (5,5%). Najzapaženije nuspojave povezane s efavirenzom bile su osip i simptomi živčanog sustava. Simptomi živčanog sustava

obično počinju odmah nakon početka terapije i općenito se povlače nakon prvih 2-4 tjedna. Kod bolesnika liječenih efavirenzom zabilježene su teške kožne reakcije poput Stevens-Johnsonova sindroma i multiformnog eritema; psihijatrijske nuspojave koje su uključivale tešku depresiju, smrt od samoubojstva i psihotično ponašanje te napadaje. Primjena efavirenza s hranom može povećati izlaganje efavirenu i može uzrokovati povećanje učestalosti nuspojava (vidjeti dio 4.4).

Dugoročni sigurnosni profil terapijskih režima koji sadrže efavirenz procijenjen je u kontroliranom kliničkom ispitivanju (006) u kojem su bolesnici primali efavirenz+zidovudin+lamivudin (n=412, medijan trajanja 180 tjedana), efavirenz + indinavir (n=415, medijan trajanja 102 tjedna) ili indinavir+zidovudin+lamivudin (n=401, medijan trajanja 76 tjedana). Dugotrajna uporaba efavirenza u ovom ispitivanju nije povezana s nikakvim novim sigurnosnim bojaznima.

Tablični prikaz nuspojava

U nastavku su navedene nuspojave umjerene ili veće težine s barem mogućom povezanošću s režimom liječenja (na temelju doprinosa ispitivača) zabilježene u kliničkim ispitivanjima efavirenza pri preporučenoj dozi u kombiniranoj terapiji (n=1008). Ukošenim slovima također su navedene i nuspojave uočene nakon stavljanja lijeka u promet, a koje su bile povezane s antiretrovirusnim režimima liječenja koji su sadržavali efavirenz. Učestalost nuspojava je definirana sljedećim izrazima: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$); ili vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Poremećaji imunološkog sustava	
manje često	preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	
često	hipertrigliceridemija*
manje često	hiperkolesterolemija*
Psihijatrijski poremećaji	
često	nenormalni snovi, tjeskoba, depresija, nesanica*
manje često	labilnost, agresija, stanje zbunjenosti, euforično raspoloženje, halucinacije, manija, paranoja, <i>psihoza</i> [†] , pokušaj samoubojstva, suicidalne misli*, katatonija*
rijetko	<i>deluzije</i> [‡] , <i>neuroza</i> [‡] , <i>počinjeno samoubojstvo</i> ^{‡,*}
Poremećaji živčanog sustava	
često	<i>poremećaji cerebelarne koordinacije i ravnoteže</i> [‡] , poremećaj pažnje (3,6%), omaglica (8,5%), glavobolja (5,7%), somnolencija (2,0%)*
manje često	agitacija, amnezija, ataksija, poremećaj koordinacije, konvulzije, poremećeno razmišljanje*, <i>tremor</i> [†]
Poremećaji oka	
manje često	zamagljen vid
Poremećaji uha i labirinta	
manje često	<i>tinitus</i> [‡] , vrtoglavica
Krvožilni poremećaji	
manje često	<i>crvenilo praćeno osjećajem vrućine</i> [†]
Poremećaji probavnog sustava	
često	bol u trbuhu, proljev, mučnina, povraćanje
manje često	pankreatitis
Poremećaji jetri i žuči	
često	povišene razine aspartat aminotransferaze (AST) *, alanin aminotransferaze (ALT) *, gama-glutamilttransferaze (GGT)*
manje često	akutni hepatitis
rijetko	<i>zatajenje jetre</i> ^{‡,*}

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
vrlo često	osip (11,6%)*
često	pruritus
manje često	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom*
rijetko	fotoalergijski dermatitis [†]
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
manje često	ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
često	umor

*[†],[‡] Vidjeti dio *Opis odabranih nuspojava* za više pojedinosti.

Opis odabranih nuspojava

Podaci nakon stavljanja lijeka u promet

[†]Ove su nuspojave identificirane tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet; međutim, učestalosti su određene uporabom podataka iz 16 kliničkih ispitivanja (n=3969).

[‡]Ove nuspojave identificirane su tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, ali nisu prijavljene kao nuspojave povezane s lijekom kod bolesnika liječenih efavirenzom u 16 kliničkih ispitivanja. Kategorija učestalosti „rijetko“ definirana je prema smjernici za sažetak opisa svojstava lijeka (*A Guideline on Summary of Product Characteristics, SmPC*; rev. 2. rujna 2009) na temelju procjene gornje granice 95-postotnog intervala pouzdanosti za 0 događaja, uzimajući u obzir broj bolesnika liječenih efavirenzom u ovim kliničkim ispitivanjima (n=3969).

Osip

U kliničkim je ispitivanjima 26% bolesnika liječenih sa 600 mg efavirenza imalo osip na koži u usporedbi sa 17% bolesnika liječenih u kontrolnim skupinama. Osip na koži smatrao se povezanim s liječenjem u 18% bolesnika liječenih efavirenzom. Teški osip pojavio se u manje od 1% bolesnika liječenih efavirenzom te kod 1,7% bolesnika koji su prekinuli terapiju zbog osipa. Incidencija multiformnog eritema ili Stevens-Johnsonova sindroma iznosila je približno 0,1%.

Osipi su obično blage do umjerene makulopapularne erupcije na koži koje se javljaju unutar prva dva tjedna nakon početka liječenja efavirenzom. Kod većine bolesnika osip prolazi uz kontinuiranu terapiju efavirenzom unutar mjesec dana. Terapija efavirenzom može se ponovno uspostaviti kod bolesnika koji su terapiju prekinuli zbog osipa. Preporučuje se uporaba odgovarajućih antihistaminika i/ili kortikosteroida kada se ponovno počinje terapija efavirenzom.

Iskustvo s efavirenzom kod bolesnika koji su prekinuli terapiju drugim antiretrovirusnim lijekovima klase NNRTI ograničeno je. Zabilježene stope rekurentnog osipa nakon prebacivanja s terapije nevirapinom na efavirenz prvenstveno na temelju retrospektivnih kohortnih podataka iz objavljene literature u rasponu od 13 do 18%, usporedivi su sa stopama uočenim kod bolesnika liječenih efavirenzom u kliničkim ispitivanjima. (Pogledajte dio 4,4.)

Psihijatrijski simptomi

Ozbiljne psihijatrijske nuspojave zabilježene su kod bolesnika liječenih efavirenzom. U kontroliranim ispitivanjima učestalosti specifičnih, ozbiljnih psihijatrijskih događaja bile su:

	Režim efavirenza (n=1,008)	Kontrolni režim (n=635)
- teška depresija	1,6%	0,6%
- suicidalne misli	0,6%	0,3%

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

Čini se da bolesnici s anamnezom psihijatrijskih poremećaja imaju veći rizik od ovih ozbiljnih psihijatrijskih nuspojava s učestalošću u rasponu od 0,3% za manične reakcije do 2,0% za tešku depresiju i suicidalne misli. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su također slučajevi samoubojstava, deluzija, psihotičnog ponašanja i katatonija.

Simptomi živčanog sustava

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, često zabilježene reakcije uključivale su, ali nisu bile ograničene na omaglicu, nesanicu, somnolenciju, smanjenu koncentraciju i neuobičajene snove. Simptome živčanog sustava umjerenog do teškog intenziteta zabilježeno je kod 19% (teški 2%) bolesnika u usporedbi s 9% (teški 1%) bolesnika u kontrolnoj skupini. U kliničkim ispitivanjima 2% bolesnika liječenih efavirenzom prekinulo je terapiju zbog takvih simptoma.

Simptomi živčanog sustava obično započnu tijekom prvog ili drugog dana terapije i općenito se povlače nakon prva 2-4 tjedna. U ispitivanju nezaraženih dobrovoljaca, tipični simptom živčanog sustava imao je medijan vremena do nastupa od sat vremena nakon doziranja i medijan trajanja od 3 sata. Simptomi živčanog sustava mogu se pojavljivati češće kad se efavirenz uzima istovremeno s hranom, po mogućnosti zbog povišenih razina efavirenza u plazmi (vidjeti dio 5.2). Čini se da doziranje u vrijeme odlaska na spavanje poboljšava podnošljivost tih simptoma i može se preporučiti tijekom prvih tjedana terapije te kod bolesnika koji nastavljaju osjećati te simptome (vidjeti dio 4.2). Smanjenje doze ili podjela dnevne doze nije se pokazalo korisnim.

Analiza dugoročnih podataka pokazala je da nakon 24 tjedna terapije incidencije novonastalih simptoma živčanog sustava kod bolesnika liječenih efavirenzom bile su općenito slične onima u kontrolnoj skupini.

Zatajenje jetre

Nekoliko postmarketinških izvješća o zatajenju jetre uključujući slučajeve kod bolesnika koji nisu imali u anamnezi bolesti jetre ili druge prepoznatljive čimbenike rizika, okarakterizirani su kao fulminantni tijek bolesti koji je u nekim slučajevima napredovao do transplantacije ili smrti.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja liječenja antiretrovirusnom terapijom CART-om može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene. Pojava autoimunih poremećaja (kao što je Gravesova bolest i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, posebice kod bolesnika s opće prepoznatim čimbenicima rizika, uznapredovalom bolešću HIV-a ili dugoročnom izloženosti kombinaciji antiretrovirusne terapije (CART). Učestalost ove pojave nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Promijenjeni laboratorijski nalazi:

Jetreni enzimi: povišenje AST i ALT na više od pet puta od gornje granice normalnog raspona (GGN) uočeno je kod 3% od 1008 bolesnika liječenih sa 600 mg efavirenza (5-8% nakon dugoročnog liječenja u ispitivanju 006). Slična povišenja uočena su u bolesnika liječenih kontrolnim režimima (5% nakon

dugotrajnog liječenja). Povišenja GGT-a veća za pet puta od GGN uočena su u 4% svih bolesnika liječenih sa 600 mg efavirenza, a 1,5-2% bolesnika liječenih kontrolnim režimima (7% bolesnika liječenih efavirenzom i 3% bolesnika liječenih kontrolnom skupinom nakon dugotrajnog liječenja). Izolirana povišenja razine GGT kod bolesnika koji primaju efavirenz mogu ukazivati na indukciju enzima. U dugoročnom ispitivanju (006), 1% bolesnika u svakoj skupini za liječenje prekinulo je terapiju zbog poremećaja jetrenog ili bilijarnog sustava.

Amilaza: u kliničkom ispitivanju u podskupini od 1008 bolesnika, asimptomatski porasti u razinama serumske amilaze veći od 1,5 puta od gornje granice normalne uočeni su kod 10% bolesnika liječenih efavirenzom te kod 6% bolesnika liječenih kontrolnim režimom. Klinički značaj asimptomatskih porasta serumskih razina amilaze nije poznat.

Metabolički parametri

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

Pedijatrijska populacija

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

Druge posebne populacije

Jetreni enzimi u bolesnika istovremeno zaraženih hepatitisom B ili C: u dugoročnom nizu podataka iz ispitivanja 006, 137 bolesnika liječenih lijekovima koji su sadržavali efavirenz (medijan trajanja terapije 68 tjedana) i njih 84 liječenih kontrolnom terapijom (medijan trajanja 56 tjedana) bili su seropozitivni prilikom probira na hepatitis B (pozitivan površinski antigen) i/ili C (pozitivan na protutijela na hepatitis C). Između istovremeno zaraženih bolesnika u ispitivanju 006, povišenja AST-a veća za pet puta od GGN razvila se u 13% bolesnika liječenih efavirenzom te u 7% bolesnika u kontrolnoj skupini te povišenja ALT-a veća za pet puta od GGN razvila su se kod 20% odnosno 7% bolesnika. Između istovremeno zaraženih bolesnika, 3% od onih liječenih efavirenzom te 2% u kontrolnoj skupini prekinulo je terapiju zbog poremećaja jetre (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

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

4.9 Predoziranje

Pojedini bolesnici koji su slučajno uzeli 600 mg dva puta na dan prijavili su pojačanje simptoma živčanog sustava. Jedan je bolesnik imao nevoljne kontrakcije mišića.

Liječenje predoziranja efavirenzom treba se sastojati od općih suportivnih mjera uključujući i nadzor vitalnih znakova i promatranje bolesnikova kliničkog statusa. Može se primijeniti aktivni ugljen kako bi se olakšalo uklanjanje neapsorbiranog efavirenza. Za predoziranje efavirenzom ne postoji specifični antidot. S obzirom da se efavirenz uvelike veže na proteine, nije vjerojatno da će dijaliza ukloniti značajne količine efavirenza iz krvi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze.

ATK oznaka: J05AG03

Mehanizam djelovanja

Efavirenz je NNRTI za HIV-1. Efavirenz je nekompetitivni inhibitor HIV-1 reverzne transkriptaze (RT) i ne inhibira značajno HIV-2 RT ili stanične DNK polimeraze (α , β , γ ili δ).

Elektrofiziologija srca

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

Antivirusna aktivnost

Slobodna koncentracija efavirenza potrebna za 90 do 95-postotnu inhibiciju divljih tipova laboratorijskih i kliničkih izolata rezistentnih na zidovudin *in vitro*, kretala se u rasponu od 0,46 do 6,8 nM u limfoblastoidnim linijama stanica, mononuklearnim stanicama periferne krvi (PBMC) i kulturama makrofaga/monocita.

Rezistencija

Potentnost efavirenza u staničnim kulturama naspram varijanti virusa uz nadomjestak aminokiselina na položajima 48, 108, 179 ili 236 u RT ili varijantama uz nadomjestak aminokiselina u proteazi bila je slična onoj uočenoj kod divljih sojeve virusa. Pojedinačna supstitucija koja je uzrokovala najvišu rezistenciju na efavirenz u staničnim kulturama odgovara promjeni leucina u izoleucin na položaju 100 (L100I te 17 do 22 puta većoj rezistenciju) te promjeni lizina u asparagin na položaju 103 (K103N te 18 do 33 puta većoj rezistenciji). Gubitak osjetljivosti veći od 100 puta uočen je protiv varijanti virusa HIV koje eksprimiraju K103N uz supstituciju drugim aminokiselinama u RT.

K103N je najčešće zabilježena zamjena u RT virusnih izolata kod bolesnika koji su imali značajan povrat (tzv. *rebound*) virusnog opterećenja tijekom kliničkih ispitivanja efavirenza u kombinaciji s indinavirom ili zidovudin+lamivudinom. Ova je mutacija uočena u 90% bolesnika koji su primali efavirenz bez virološkog odgovora. Nadomjesci na RT položajima 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ili 225 također su uočeni, ali pri nižim frekvencijama i često samo u kombinaciji s K103N. Obrazac nadomještanja aminokiselina u RT povezan s rezistencijom na efavirenz bio je neovisan o drugim antiretrovirusnim lijekovima koji su se koristili u kombinaciji s efavirenzom.

Križna rezistencija

Profili križne rezistencije za efavirenz, nevirapin i delavirdin u staničnim kulturama pokazali su da nadomještanje K103N podrazumijeva gubitak osjetljivosti na sva tri NNRTI-a. Dva od tri pregledana klinička izolata rezistentna na delavirdin bili su križno rezistentni na efavirenz i sadržavali su supstituciju na K103N. Treći izolat koji je nositelj supstitucije na položaju 236 RT nije bio križno rezistentan na efavirenz.

Virusni izolati oporavljeni iz PBMC-ova bolesnika uključenih u klinička ispitivanja efavirenza koji su bili dokaz neuspjeha liječenja („rebound“ učinak virusnog opterećenja) ispitani su na osjetljivost na NNRTI-ove. Trinaest izolata prethodno okarakterizirano kao rezistentni na efavirenz bili su također rezistentni na nevirapin i delavirdin. Nađeno je da pet od ovih NNRTI rezistentnih izolata ima K103N ili supstituciju valin u izoleucin na položaju 108 (V108I) u RT. Tri ispitana izolata iz neuspjeha terapije efavirenzom ostala su osjetljiva na efavirenz u staničnoj kulturi te su također bili osjetljivi na nevirapin i delavirdin.

Potencijal za križnu rezistenciju između efavirenza i inhibitora proteaze nizak je zbog uključenih različitih ciljnih enzima. Potencijal za križnu rezistenciju između efavirenza i NRTI-ova nizak je zbog različitih veznih mjesta na ciljnim enzimima i različitih mehanizama djelovanja.

Klinička djelotvornost

Efavirenz nije ispitivan u kontroliranim ispitivanjima na bolesnicima s uznapredovalom bolešću HIV-a, posebice s CD4 brojem < 50 stanica/mm³ niti u bolesnika koji su prethodno primali inhibitore proteaze ili NNRTI-ove. Kliničko iskustvo u kontroliranim ispitivanjima s kombinacijama koje su uključivale didanozin ili zalcitabin je ograničeno.

Dva kontrolirana ispitivanja (006 i ACTG 364) u trajanju od približno godine dana s efavirenzom u kombinaciju s NRTI-ovima i/ili inhibitorima proteaze dokazala su smanjenje virusnog opterećenja ispod granica kvantifikacije testa i povećani broj CD4 limfocita u kod bolesnika zaraženih HIV-om koji nisu prethodno primali antiretrovirusnu terapiju. Ispitivanje 020 pokazalo je sličnu aktivnost kod bolesnika koji su prethodno primali NRTI u trajanju duljem od 24 tjedna. U tim ispitivanjima doza efavirenza iznosila je 600 mg jednom na dan, doza indinavira iznosila je 1000 mg svakih 8 sati kada se koristio se efavirenzom i 800 mg svakih 8 sati kada se koristio bez efavirenza. Doza nelfinavira iznosila je 750 mg tri puta na dan. U svakom od ovih ispitivanja korištene su standardne doze NRTI-ova davane svakih 12 sati.

Ispitivanje 006 randomizirano, otvoreno ispitivanje koje je uspoređivalo efavirenz+zidovudin+lamivudin ili efavirenz+indinavir s indinavirom+zidovudin+lamivudin kod 1266 bolesnika od kojih se tražilo da nisu prethodno primali efavirenz, lamivudin, NNRTI-ove i inhibitore proteaze prilikom ulaska u ispitivanje. Prosječni početni broj CD4 stanica iznosio je 341 stanica/mm³, a prosječna početna razina HIV-RNK iznosila je 60 250 kopija/ml. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju 006 za podskupinu od 614 bolesnika koji su bili uključeni u ispitivanje tijekom najmanje 48 tjedana nalaze se u Tablici 2. U analizi stopa bolesnika koji su reagirali na liječenje (osoba koja nije dovršila ispitivanje izjednačava se s neuspjehom u analizi [NC = F]), bolesnici koji su prijevremeno dovršili ispitivanje iz bilo kojeg razloga ili koji su imali izostanak mjerenja HIV-RNK kojemu je prethodilo ili iza kojeg je slijedilo mjerenje iznad granice kvantifikacije testa smatrani su da imaju razine HIV-RNK iznad 50 ili iznad 400 kopija/ml u vremenskim točkama koje su nedostajale.

Tablica 2: Rezultati djelotvornosti za ispitivanje 006

		Stopa bolesnika koja je odgovarala na liječenje (NC = F ^a)		Srednja vrijednost promjene od početnog broja CD4 stanica stanica/mm ³ (S.E.M. ^c)
		Plazmatska HIV-RNK		
		< 400 kopija/ml (95% C.I. ^b)	< 50 kopija/ml (95% C.I. ^b)	
Režim liječenja ^d	n	48 tjedana	48 tjedana	
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12,3)

^a NC = F, bolesnik nije dovršio ispitivanje = neuspjeh.

^b C.I., interval pouzdanosti.

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

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

Dugoročni rezultati u 168. tjednu ispitivanja 006 (160 bolesnika dovršilo je ispitivanje na terapiji EFV+IDV, 196 bolesnika s EFV+ZDV+3TC odnosno 127 bolesnika s IDV+ZDV+3TC), ukazuju na trajnost odgovora u smislu omjera bolesnika s HIV RNK < 400 kopija/ml, HIV RNK <50 kopija/ml i u smislu središnje promjene od početne vrijednosti broja CD4 stanica.

Rezultati djelotvornosti za ispitivanja ACTG 364 i 020 nalaze se u tablici 3, ispitivanje ACTG uključivalo je 196 bolesnika liječenih NRTI-ovima, ali ne i s inhibitorima proteaze ili NNRTI-ovima. Ispitivanje 020 uključivalo je 327 bolesnika liječenih NRTI-ovima, ali ne inhibitorima proteaze ili NNRTI-ovima. Liječnicima je bilo dopušteno promijeniti NRTI režim svojih bolesnika nakon ulaska u ispitivanje. Stope bolesnika koji su reagirali na liječenje bile su više kod bolesnika koji su se prebacili s NRTI-ova.

Tablica 3: Rezultati ispitivanja djelotvornosti za ispitivanja ACTG 364 i 020

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

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

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

^c C.I., interval pouzdanosti za omjer bolesnika koji su reagirali na liječenje.

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

---, nije provedeno.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje AI266922 bilo je otvoreno ispitivanje za procjenu farmakokinetike, sigurnosti, podnošljivosti i antivirusnog djelovanja efavirenza u kombinaciji didanozinom i emtricitabinom u pedijatrijskih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i onih koji su već liječeni antiretrovirusnim lijekovima.

Trideset i sedam bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 6 godina (medijan 0,7 godina) liječeno je efavirenzom.

Na početku ispitivanja je medijan HIV-1 RNK u plazmi iznosio 5,88 log₁₀ kopija/ml, medijan broja CD4+ stanica iznosio je 1144 stanica/mm³, a medijan postotka CD4+ iznosio je 25%. Medijan vremena provedenog u ispitivanom liječenju bio je 132 tjedna; 27% bolesnika prekinulo je liječenje prije 48. tjedna.

Primjenom ITT analize, ukupan udio bolesnika s HIV RNK <400 kopija/ml i <50 kopija/ml u 48. tjednu bio je 57% (21/37), odnosno 46% (17/37). Medijan porasta broja CD4+ stanica od početne vrijednosti do 48. tjedna iznosio je 215 stanica/mm³, a medijan porasta postotka CD4+ stanica iznosio je 6%.

Ispitivanje PACTG 1021 bilo je otvoreno ispitivanje za procjenu farmakokinetike, sigurnosti, podnošljivosti i antivirusnog djelovanja efavirenza u kombinaciji s didanozinom i emtricitabinom u pedijatrijskih bolesnika

koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima. 43 bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 21 godine (medijan 9,6 godina) primali su efavirenz. Na početku ispitivanja je medijan HIV-1 RNK u plazmi iznosio 4,8 log₁₀ kopija/ml, medijan broja CD4+ stanica iznosio je 367 stanica/mm³, a medijan postotka CD4+ iznosio je 18%. Medijan vremena provedenog u ispitivanom liječenju bio je 181 tjedan; 16% bolesnika prekinulo je liječenje prije 48. tjedna. Primjenom ITT analize, ukupan udio bolesnika s HIV RNK <400 kopija/ml i <50 kopija/ml u 48. tjednu bio je 77% (33/43), odnosno 70% (30/43). Medijan porasta broja CD4+ stanica od početne vrijednosti do 48. tjedna liječenja iznosio je 238 stanica/mm³, a medijan porasta postotka CD4+ stanica iznosio je 13%.

Ispitivanje PACTG 382 bilo je otvoreno ispitivanje za procjenu farmakokinetike, sigurnosti, podnošljivosti i antivirusnog djelovanja efavirenza u kombinaciji s nelfinavirom i NRTI-ma u pedijatrijskih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima i u onih koji su već liječeni NRTI-ma.

Stotinu i dva bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 16 godina (medijan 5,7 godina) liječeni su efavirenzom. 87% bolesnika prethodno je primilo antiretrovirusnu terapiju. Na početku ispitivanja je medijan HIV-1 RNK u plazmi iznosio 4,57 log₁₀ kopija/ml, medijan broja CD4+ stanica iznosio je 755 stanica/mm³, a medijan udjela CD4+ iznosio je 30%. Medijan vremena provedenog u ispitivanom liječenju bio je 118 tjedana; 25% bolesnika prekinulo je liječenje prije 48. tjedna. Primjenom ITT analize, ukupan udio bolesnika s HIV RNK <400 kopija/ml i <50 kopija/ml u 48. tjednu bio je 57% (58/102), odnosno 43% (44/102). Medijan porasta broja CD4+ stanica od početne vrijednosti do 48. tjedna liječenja iznosio je 128 stanica/mm³, a medijan porasta postotka CD4+ stanica iznosio je 5%.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Vršne plazmatske koncentracije efavirenza od 1,6-9,1 µM postignute su za 5 sati nakon pojedinačnih peroralnih doza od 100 mg do 1600 mg primijenjenih nezaraženim dobrovoljcima. Porasti C_{max} i AUC povezani s dozom uočeni su za doze do 1600 mg; porasti su bili manji od proporcionalnih što ukazuje na smanjenu apsorpciju pri višim dozama. Vrijeme do vršne koncentracije u plazmi (3,5 sati) nije se promijenilo nakon višestruke doze i plazmatske koncentracije u ravnotežnom stanju dosegnute za 6 do 7 dana.

Kod HIV-om zaraženih bolesnika u ravnotežnom stanju, prosječne C_{max}, C_{min} i AUC bile su linearne s dnevnim dozama od 200 mg, 400 mg i 600 mg. U 35 bolesnika koji primaju 600 mg efavirenza jednom na dan, C_{max} u ravnotežnom stanju iznosio je 12,9 ± 3,7 µM (29%) [prosječni ± S.D. (% K.V.)], C_{min} u ravnotežnom stanju iznosila je 5,6 ± 3,2 µM (57%), a AUC iznosila je 184 ± 73 µM·h (40%).

Učinak hrane

AUC i C_{max} pojedinačne doze filmom obloženih tableta efavirenza od 600 mg kod dobrovoljaca koji nisu zaraženi povećan je za 28% (90% CI: 22-33%) i 79% (90% CI: 58-102%) odnosno kada se daju visokomasni obroci u usporedbi s tim kada se daju natašte (vidjeti dio 4.4).

Distribucija

Efavirenz se uvelike veže (približno 99,5 do 99,75%) na humane proteine plazme, prvenstveno na albumin. Kod bolesnika zaraženih virusom HIV-1 (n=9) koji su primali efavirenz 200 do 600 mg jednom na dan tijekom najmanje mjesec dana, koncentracije cerebrospinalne tekućine kretale su se u rasponu od 0,26 do 1,19% (prosječno 0,69%) odgovarajućih plazmatskih koncentracija. Ovaj omjer je približno 3 puta veća od frakcije efavirenza u plazmi koja nije vezana za proteine (slobodna frakcija).

Biotransformacija

Ispitivanja na ljudima te *in vitro* ispitivanja uporabom humanih jetrenih mikrosoma pokazala su da se efavirenz uglavnom metabolizira sustavom citokroma P450 u hidroksilirane metabolite s naknadnom glukuronidacijom tih hidroksiliranih metabolita. Ti su metaboliti u biti inaktivni protiv virusa HIV-1. Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da su CYP3A4 i CYP2B6 glavno izoenzimi odgovorni za metabolizam

efavirenza i da ih inhibiraju izoenzimi P450 2C9, 2C19 i 3A4. U ispitivanjima *in vitro* efavirenz nije inhibirao CYP2E1, a inhibirao je CYP2D6 i CYP1A2 samo pri koncentracijama dobrano iznad onih koje su postignute klinički.

Plazmatsko izlaganje efavirenu može biti povećano kod bolesnika s homozigotnom genetičkom varijantom G516T izoenzima CYP2B6. Klinički utjecaji takve povezanosti nisu poznati; međutim, potencijal za povećanu učestalost i težinu s efavirenzom povezanih nuspojava ne može se isključiti.

Dokazano je da efavirenz inducira CYP3A4 i CYP2B6, što uzrokuje indukciju njegovog vlastitog metabolizma što može biti klinički značajno kod nekih bolesnika. Kod nezaraženih dobrovoljaca višestruke doze od 200 do 400 mg po danu tijekom 10 dana rezultiralo je u očekivanju nižem od predviđenog (za 22 do 42% nižem) i kraćem terminalnom poluvremenu u usporedbi s primjenom pojedinačne doze (vidjeti u nastavku). Dokazano je da efavirenz inducira UGT1A1. Izlaganja raltegraviru (supstratu enzima UGT1A1) smanjena je u prisutnosti efavirenza (vidjeti dio 4.5, tablica 1).

Iako *in vitro* podatci ukazuju da efavirenz inhibira CYP2C9 i CYP2C19, postojala su kontradiktorna izvješća o povećanim i smanjenim izlaganjima supstratima ovih enzima kada se istovremeno primjenjuju s efavirenzom *in vivo*. Neto učinak istovremene primjene nije jasan.

Eliminacija

Efavirenz ima relativno dugi terminalni poluvijek od najmanje 52 sata nakon pojedinačnih doza i 40-55 sati nakon višestrukih doza. Približno 14-34% radioobilježene doze efavirenza oporavilo se u urinu, a manje od 1% doze izlučilo se u urinu kao nepromijenjeni efavirenz.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanjima jedne doze, poluvijek lijeka udvostručio se kod jednog bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child Pugh klasa C) što ukazuje na potencijal za puno veći stupanj akumulacije. Ispitivanja višestrukih doza nisu pokazala značajan učinak na farmakokinetiku efavirenza kod bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child Pugh klasa A) u usporedbi s kontrolnim skupinama. Nema dovoljno podataka za određivanje da li umjereno ili teško oštećenje jetre (Child-Pugh klasa B ili C) utječe na farmakokinetiku efavirenza.

Spol, rasa, starije osobe

Iako ograničeni podaci ukazuju da žene baš kao i azijski bolesnici i oni s tihooceanskih otoka mogu biti više izloženi efavirenu, ne čini se da manje podnose efavirenz. Kod starijih osoba nisu provedena farmakokinetička ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

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

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

Tjelesna težina	Doza	Srednja vrijednost AUC ₍₀₋₂₄₎ μM·h	Srednja vrijednost C _{max} μg/ml	Srednja vrijednost 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 Neklinički podaci o sigurnosti

Efavirenz se nije pokazao mutagenim ili klastogenim u standardnim ispitivanjima genotoksičnosti.

Efavirenz je inducirao resorpciju fetusa u štakora. Malformacije su uočene u 3 od 20 fetusa/novorodenčadi kod rezus majmuna liječenih efavirenzom, a dane doze koje rezultiraju u plazmatskim koncentracijama efavirenza sličnim onima uočenim kod ljudi. Anencefalija i unilateralna anoftalmija sa sekundarnim uvećanjem jezika uočeni su kod jednog fetusa, mikrooftalmija uočena je kod drugog fetusa, a rascjep nepca uočen je kod trećeg fetusa. Nisu uočene malformacije kod fetusa efavirenzom liječenih štakora i kunića.

Bilijarna hiperplazija uočena je kod rezus majmuna koji su primali efavirenz tijekom najmanje godine dana pri dozi koja rezultira u prosječnoj AUC vrijednosti koja je približno 2 puta veća od preporučenih doza danih ljudima. Nakon prestanka doziranja, bilijarna hiperplazija povukla se. Kod štakora je uočena bilijarna fibroza. Neodržive konvulzije uočene su kod nekih majmuna koji su primali efavirenz tijekom najmanje godine dana pri dozama koje su povećavale vrijednosti plazmatske AUC za 4 do 13 puta više od preporučenih doza danih ljudima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ispitivanja kancerogenosti pokazala su pojačanu incidenciju jetrenih i plućnih tumora kod ženki miševa, ali ne i kod mužjaka. Mehanizam nastanka tumora i potencijalna važnost za ljude nije poznata.

Ispitivanja kancerogenosti kod mužjaka miševa te ženki i mužjaka miševa bila su negativna. Dok je kancerogeni potencijal u ljudi nepoznat, ovi podaci ukazuju da klinička korist efavirenza nadmašuje potencijalni kancerogeni rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
laktoza hidrat
natrijev laurilsulfat (E487)
karmelozanatrij, umrežena (E486)
hidroksipropilceluloza (E463)
magnezijev stearat (E572)

Film ovojnica

hipromeloza (E464)
titanijski dioksid (E171)

titanijev dioksid, žuti (E172)
makrogol (E1521)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijela, neprozirna HDPE bočica s polipropilenskim čepom sigurnim za djecu.
Jedna kutija sadrži 1 bočicu s 30 filmom obloženih tableta.

Bijeli, neprozirni PVC-aluminij blister ili aluminij-aluminij blister koji sadrži 30 ili 90 tableta.

Pakiranja od 30x1 ili višestruka pakiranja od 90 (3 pakiranja od 30x1) filmom obloženih tableta u PVC-aluminij ili aluminij-aluminij perforiranim blisterima za jediničnu dozu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alpha-Medical d.o.o.
Dragutina Golika 36
10 000 Zagreb, Hrvatska

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

HR-H-180844321

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28.01.2015.
Datum obnove odobrenja: 07.04.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28.10.2022.