

UPUTSTVO ZA LEK

Efavirenz SK, 600 mg, film tableta efavirenz

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da uzimate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Efavirenz SK i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Efavirenz SK
3. Kako se uzima lek Efavirenz SK
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Efavirenz SK
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Efavirenz SK i čemu je namenjen

Lek Efavirenz SK sadrži aktivnu supstancu efavirenz i spada u grupu antiretrovirusnih lekova pod nazivom nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI). Efavirenz je **antiretrovirusni lek koji se upotrebljava u borbi protiv infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV-1)** smanjujući količinu virusa u krvi. Ovaj lek se koristi kod odraslih, adolescenata i dece uzrasta od 3 meseca i starije sa telesnom masom iznad 3,5 kg.

Vaš lekar Vam je propisao lek Efavirenz SK zato što imate HIV infekciju.

Kada se lek Efavirenz SK uzima u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima, smanjuje količinu virusa u krvi. Na taj način se Vaš imunski sistem ojačava i smanjuje se rizik od razvoja bolesti povezanih sa HIV infekcijom.

2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Efavirenz SK

Lek Efavirenz SK ne smete uzimati:

- **ukoliko ste alergični** na efavirenz ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6). Obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet;
- **ukoliko imate tešku bolest jetre;**
- **ukoliko imate bolest srca, kao što su promene ritma ili brzine otkucaja srca, usporene otkucaje srca ili tešku bolest srca;**
- ukoliko je neko od članova Vaše porodice (roditelji, bake i deke, braća ili sestre) iznenada umro usled tegoba sa srcem ili je rođen sa bolešću srca;
- ako Vam je lekar rekao da imate visoke ili niske vrednosti elektrolita u krvi, kao što su kalijum ili magnezijum;
- **ukoliko trenutno uzimate** bilo koji od sledećih lekova (takođe vidite odeljak "Drugi lekovi i Efavirenz SK[®]):
 - **astemizol ili terfenadin** (koji se koriste za lečenje simptoma alergije);
 - **bepriidil** (koji se koristi za lečenje bolesti srca);
 - **cisaprid** (koji se koristi za lečenje gorušice);
 - **ergot alkaloide** (na primer ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin) (koji se koriste za lečenje migrene i klaster glavobolje);
 - **midazolam ili triazolam** (lekovi koji se koriste da Vam pomognu da zaspate);
 - **pimozid, imipramin, amitriptilin ili klomipramin** (koji se koristi za lečenje određenih mentalnih stanja);
 - **elbasvir ili grazorevir** (koji se koriste u terapiji infekcije virusom hepatitisa C);
 - **kantarion** (*Hypericum perforatum*) (biljni lek koji se koristi za lečenje depresije i uznemirenosti);
 - **flekainid, metoprolol** (koji se koriste za lečenje nepravilnih otkucaja srca);
 - **pojedine antibiotike** (makrolide, fluorohinolone, imidazol);
 - **lekove za lečenje gljivičnih infekcija iz grupe triazola;**
 - **pojedine lekove za lečenje malarije;**
 - **metadon** (za lečenje opioidne zavisnosti).

Ako uzimate bilo koji od ovih lekova, odmah to recite Vašem lekaru. Istovremeno uzimanje ovih lekova sa lekom Efavirenz SK može da stvori mogućnost za pojavu ozbiljnih i/ili životno ugrožavajućih neželjenih reakcija ili da spreči lek Efavirenz SK da adekvatno deluje.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom pre nego što uzmete lek Efavirenz SK.

- **Lek Efavirenz SK se mora uzimati sa drugim lekovima koji deluju protiv HIV virusa.** Ukoliko počnete sa uzimanjem leka Efavirenz SK zato što Vaša sadašnja terapija ne sprečava razmnožavanje virusa, u isto vreme morate početi sa uzimanjem drugog leka koji ranije niste uzimali.

- Tokom uzimanja ovog leka i **dalje možete da prenesete HIV virus** na druge ljude, iako se efikasnom antiretrovirusnom terapijom taj rizik smanjuje. Razgovarajte sa Vašim lekarom o potrebnim merama predostrožnosti kako bi se izbeglo prenošenje virusa drugima. Ovaj lek ne može da izleči od infekcije HIV-om, što znači da i dalje možete da dobijete neku infekciju ili bolest povezanu sa HIV-om.
- Tokom uzimanja leka Efavirenz SK morate biti pod nadzorom svog lekara.
- **Obavestite Vašeg lekara:**
 - **ako ste nekada imali psihičku bolest**, uključujući depresiju, ili ste koristili drogu ili zloupotrebljavali alkohol. Odmah obavestite Vašeg lekara ako se osećate depresivno, ako razmišljate o samoubistvu, ili imate neobične misli (videti odeljak 4 „Moguća neželjena dejstva“);
 - **ako ste nekada imali konvulzije (epileptične napade)** ili ako ste uzimali antikonvulzivne lekove poput karbamazepina, fenobarbitala i fenitoina. Ako uzimate bilo koji od ovih lekova, Vaš lekar će možda morati da proveri koliki je nivo ovih antikonvulzivnih lekova u Vašoj krvi da bi se uverio da Efavirenz SK neće uticati na taj nivo. Vaš lekar može da Vam da neki drugi antikonvulzivni lek;
 - **ako ste nekada imali bolest jetre, uključujući aktivni hronični hepatitis**. Pacijenti koji imaju hronični hepatitis B ili C, i leče se kombinovanim antiretrovirusnim lekovima, imaju povećan rizik za razvoj ozbiljnih i moguće životno ugrožavajućih problema sa jetrom. Vaš lekar može da uradi testove krvi kako bi se proverilo koliko dobro radi Vaša jetra ili može da Vas prebaci na terapiju nekim drugim lekom. **Nemojte da uzimate lek Efavirenz SK ako imate ozbiljnu bolest jetre** (videti odeljak 2 „Lek Efavirenz SK ne smete uzimati“);
 - **ako imate srčani poremećaj, kao što je neuobičajeni električni signal, koji se naziva produženje QT intervala.**
- **Kada počnete da uzimate lek Efavirenz SK, obratite pažnju na:**
 - **znake vrtoglavice, teškoće da zaspate, pospanost, teškoće u koncentraciji ili nenormalne snove.** Ove neželjene reakcije mogu da se pojave u toku prvog ili drugog dana terapije i obično nestaju nakon prve 2 do 4 nedelje terapije;
 - **bilo koji znak osipa na koži.** Ako uočite bilo koje znake ozbiljnog osipa na koži sa plikovima ili povišenom temperaturom, odmah prestanite da uzimate lek Efavirenz SK i obavestite Vašeg lekara. Ako ste imali osip dok ste uzimali neki drugi NNRTI možete da budete u većem riziku za pojavu osipa dok uzimate lek Efavirenz SK;
 - **bilo koji znak zapaljenja ili infekcije.** Kod nekih pacijenata sa uznapredovalom HIV infekcijom (SIDA) i oportunističkom infekcijom u anamnezi, znaci i simptomi zapaljenja od prethodnih infekcija se mogu javiti ubrzo nakon započinjanja terapije protiv HIV-a. Smatra se da su ovi simptomi posledica poboljšanog imunskog odgovora organizma koji mu omogućuje da se bori sa infekcijama koje su eventualno prisutne bez očiglednih simptoma. Ukoliko primetite bilo kakve simptome infekcije, odmah obavestite svog lekara.
 Nakon započinjanja terapije protiv HIV-a, pored oportunističkih infekcija, mogu se javiti i autoimune bolesti (stanje koje se javlja kada imunski sistem napadne zdravo tkivo). Autoimune bolesti se mogu javiti i nekoliko meseci nakon početka terapije. Ukoliko primetite bilo koje simptome infekcije ili druge simptome poput mišićne slabosti, slabosti koja počinje u rukama i nogama i širi se prema trupu, lupanje srca, tremor ili hiperaktivnost, odmah recite svom lekaru, koji će se pobrinuti za odgovarajuće lečenje;
 - **probleme sa kostima.** Kod nekih pacijenata koji uzimaju kombinovanu antiretrovirusnu terapiju može se javiti oboljenje kostiju pod nazivom osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva izazvano prekidom dovoda krvi u kost). Dužina kombinovane antiretrovirusne terapije, korišćenje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška imunosupresija, viši indeks telesne mase, između ostalog, mogu biti neki od mnogih faktora rizika za nastanak ovog oboljenja. Znaci osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (naročito u kuku, kolenu i ramenu) i otežano kretanje. Ukoliko primetite neke od ovih simptoma, obavestite svog lekara.

Deca i adolescenti

Lek Efavirenz SK se ne preporučuje za primenu kod dece ispod 3 meseca starosti ili kod dece koja imaju telesnu masu ispod 3,5 kg obzirom da nije adekvatno ispitan kod ove grupe pacijenata.

Drugi lekovi i Efavirenz SK

Lek Efavirenz SK ne smete uzimati zajedno sa određenim lekovima. Ti lekovi su navedeni na početku odeljka 2 pod „Lek Efavirenz SK ne smete uzimati“. Tu spadaju neki lekovi koji se često koriste, kao i biljni lekovi (kantaron) koji mogu da izazovu ozbiljne interakcije.

Obavestite Vašeg lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Moguće su interakcije leka Efavirenz SK sa drugim lekovima, uključujući i biljne preparate poput *Ginkgo biloba* ekstrakta. Kao rezultat toga mogu se promeniti nivoi leka Efavirenz SK ili drugih lekova u krvi. To može sprečiti puni učinak lekova ili pogoršati neka neželjena dejstva. U nekim slučajevima, Vaš lekar će morati da prilagodi dozu leka koju uzimate ili da proveriti nivo leka u Vašoj krvi. **Važno je da kažete Vašem lekaru ili farmaceutu ako uzimate neke od sledećih lekova:**

- **druge lekove koji se koriste za lečenje HIV infekcije:**
 - inhibitore proteaze: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir pojačan ritonavinom, sakvinavir, ili fosamprenavir/sakvinavir. Vaš lekar može da razmotri da Vam da neki drugi lek ili da promeni dozu inhibitora proteaze koju uzimate;
 - maravirok;
 - kombinovani lek koji sadrži efavirenz, emtricitabin i tenofovir ne sme da se uzima zajedno sa lekom Efavirenz SK, osim ukoliko Vam tako nije preporučio Vaš lekar, s obzirom da ovaj lek sadrži efavirenz, koji je aktivni sastojak leka Efavirenz SK;
- **lekove koji se koriste za lečenje infekcije virusom hepatitisa C:** boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir, glekaprevir/pibrentasvir;
- **lekove koji se koriste za lečenje bakterijskih infekcija,** uključujući tuberkulozu i *Mycobacterium avium* kompleks povezan sa SIDA-om: klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Vaš lekar može da razmotri da promeni dozu leka koju uzimate ili da Vam da neki drugi antibiotik. Pored toga, Vaš lekar može da Vam propiše veću dozu leka Efavirenz SK;
- **lekove koji se koriste za lečenje gljivičnih infekcija (antigljivični lekovi):**
 - vorikonazol. Lek Efavirenz SK može da smanji količinu vorikonazola u Vašoj krvi, a vorikonazol može da poveća količinu leka Efavirenz SK u Vašoj krvi. Ako uzimate ova dva leka zajedno, doza vorikonazola mora da se poveća, a doza efavirenza da se smanji. Najpre morate da proverite sa Vašim lekarom;
 - itrakonazol. Lek Efavirenz SK može da smanji količinu itrakonazola u Vašoj krvi;
 - posakonazol. Lek Efavirenz SK može da smanji količinu posakonazola u Vašoj krvi;
- **lekove koji se koriste za lečenje malarije:**
 - artemeter/lumefantrin: Lek Efavirenz SK može smanjiti količinu artemetera/lumefantrina u Vašoj krvi;
 - atovakvon/progvanil: Lek Efavirenz SK može smanjiti količinu atovakvona/progvanila u Vašoj krvi;
- **lekove koji se koriste za lečenje konvulzija/epileptičnih napada (antikonvulzivi):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbital. Lek Efavirenz SK može da smanji ili poveća količinu antikonvulziva u Vašoj krvi. Karbamazepin može da smanji efikasnost leka Efavirenz SK. Vaš lekar može razmotriti mogućnost da Vam da neki drugi antikonvulziv;
- **lekove koji se koriste za snižavanje masnoća u krvi (takode zvani statini):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Lek Efavirenz SK može da smanji količinu statina u Vašoj krvi. Vaš lekar će proveriti nivo Vašeg holesterola u krvi i razmotriti promenu doze statina, ako to bude potrebno;
- **metadon** (lek koji se koristi za lečenje zavisnosti od opijata): Vaš lekar će možda da Vam preporuča alternativnu terapiju;
- **sertralin** (lek koji se koristi za lečenje depresije): Vaš lekar će možda morati da promeni dozu sertralina koju uzimate;

- **bupropion** (lek koji se koristi za lečenje depresije ili u terapiji odvikavanja od pušenja): Vaš lekar će možda morati da promeni dozu bupropiona koju uzimate;
- **diltiazem ili slične lekove (koji se zovu blokatori kalcijumovih kanala i koji se obično koriste u terapiji visokog pritiska ili problema sa srcem)**: kada počnete da uzimate lek Efavirenz SK, Vaš lekar će možda morati da prilagodi dozu blokatora kalcijumovih kanala koji uzimate;
- **imunosupresive kao što su ciklosporin, sirolimus, ili takrolimus** (lekovi koji se koriste za sprečavanje odbacivanja presađenog organa): kada počnete ili prestanete da uzimate lek Efavirenz SK, Vaš lekar će pažljivo pratiti nivo imunosupresiva u Vašoj plazmi i možda će morati da prilagodi njegovu dozu;
- **hormonske kontraceptive, poput tableta za kontracepciju, injekcija za kontracepciju (na primer, Depo-Provera), ili implantata za kontracepciju (na primer, Implanon)**: morate koristiti i pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (videti deo „Trudnoća i dojenje“). Lek Efavirenz SK može smanjiti efikasnost hormonske kontracepcije. Zabeleženi su slučajevi trudnoće kod žena koje su uzimale lek Efavirenz SK i istovremeno koristile kontracepcijski implantat, iako nije utvrđeno da lečenje lekom Efavirenz SK sprečava delovanje kontraceptiva;
- **varfarin ili acenokumarol** (lekovi koji se koriste za smanjenje zgrušavanja krvi): Vaš lekar će možda morati da prilagodi dozu varfarina ili acenokumarola koju uzimate;
- **Ginkgo biloba** ekstrakti (biljni preparat);
- **lekove koji utiču na srčani ritam**:
 - **lekove koji se koriste za lečenje problema srčanog ritma**: kao što su flekainid ili metoprolol;
 - **lekove koji se koriste za lečenje depresije** kao što su imipramin, amitriptilin ili klomipramin;
 - **antibiotici**, uključujući sledeće grupe: makrolidi, fluorohinoloni ili imidazol.

Uzimanje leka Efavirenz SK sa hranom i pićima

Uzimanje leka Efavirenz SK na prazan stomak može umanjiti neželjena dejstva. Tokom primene leka Efavirenz SK treba izbegavati konzumiranje soka od grejpfruta.

Trudnoća i dojenje

Žene ne bi smele da ostanu trudne tokom terapije lekom Efavirenz SK i 12 nedelja nakon terapije. Vaš lekar će možda tražiti da uradite test na trudnoću pre početka terapije lekom Efavirenz SK, kako bi se uverio da niste trudni.

Ako postoji mogućnost da ostanete trudni tokom terapije lekom Efavirenz SK, morate koristiti pouzdan metod kontracepcije fizičkom barijerom (na primer, kondom) zajedno sa drugim metodama kontracepcije uključujući oralne (pilula, tj. tableta) ili druge hormonske kontraceptive (na primer implantati, injekcije). Efavirenz se može zadržati u krvi i neko vreme nakon prestanka terapije. Stoga bi trebalo da preduzimate mere kontracepcije, kako je gore već objašnjeno, 12 nedelja nakon prestanka uzimanja leka Efavirenz SK.

Obavestite odmah svog lekara ukoliko ste trudni ili nameravate da ostanete trudni. Ukoliko ste trudni, trebalo bi da uzimate lek Efavirenz SK samo ako Vi i Vaš lekar odlučite da je to neophodno. Obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što uzmete bilo koji lek.

Kod fetusa životinja i novorođenčadi žena lečenih efavirenzom ili kombinacijom leka koji sadrži efavirenz, emtricitabin i tenofovir tokom trudnoće, uočeni su ozbiljni defekti po rođenju. Ukoliko ste uzimali lek Efavirenz SK ili kombinovanu tabletu koja sadrži efavirenz, emtricitabin i tenofovir u toku trudnoće, Vaš doktor će možda tražiti redovne analize krvi i druge dijagnostičke testove kako bi pratio razvoj Vašeg deteta.

Ukoliko uzimate lek Efavirenz SK, **ne treba da dojite.**

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Lek Efavirenz SK sadrži efavirenz i može prouzrokovati nesvesticu, lošu koncentraciju i pospanost. Ukoliko imate ove simptome, nemojte da vozite ili rukujete alatima ili mašinama.

Lek Efavirenz SK sadrži laktozu.

Ukoliko Vam je lekar rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se Vašem lekaru pre nego što uzmete ovaj lek.

3. Kako se uzima lek Efavirenz SK

Uvek uzimajte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar ili farmaceut. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom. Vaš lekar će Vam dati uputstva kako da pravilno dozirate ovaj lek.

- Doza za odrasle iznosi 600 mg jednom dnevno.
- Dozu leka Efavirenz SK možda treba povećati ili smanjiti ukoliko uzimate neke lekove (videti odeljak “Drugi lekovi i Efavirenz SK”).
- Lek Efavirenz SK je namenjen za oralnu primenu. Preporučuje se uzimanje leka Efavirenz SK na prazan stomak, najbolje pred spavanje. To može ublažiti neka neželjena dejstva (na primer, nesvesnicu, pospanost). Pod praznim stomakom se obično podrazumeva 1 sat pre ili 2 sata posle obroka.
- Preporučuje se da se tableta proguta cela sa vodom.
- Lek Efavirenz SK se mora uzimati svakodnevno.
- Lek Efavirenz SK se nikada ne treba koristiti sam za lečenje HIV infekcije. Efavirenz SK se uvek mora uzimati u kombinaciji sa drugim lekovima protiv HIV infekcije.

Primena kod dece i adolescenata

- Efavirenz SK film tablete nisu pogodne za primenu kod dece telesne mase manje od 40 kg.
- Doza za decu čija je telesna masa 40 kg ili više iznosi 600 mg jednom dnevno.

Ako ste uzeli više leka Efavirenz SK nego što treba

Ukoliko uzmete previše leka Efavirenz SK, obratite se Vašem lekaru ili kontaktirajte najbližu urgentnu službu za dalji savet. Ponesite sa sobom ambalažu leka, da biste lakše opisali šta ste uzeli.

Ako ste zaboravili da uzmete lek Efavirenz SK

Trudite se da ne propustite dozu. **Ukoliko ipak propustite dozu**, što pre uzmite drugu dozu, ali nemojte uzimati dvostruku dozu da biste nadoknadili propuštenu dozu. Ukoliko Vam je potrebna pomoć da odredite najbolje vreme za uzimanje leka, pitajte svog lekara ili farmaceuta.

Ako naglo prestanete da uzimate lek Efavirenz SK

Kada počne da Vam se smanjuje zaliha leka Efavirenz SK, nabavite još leka od svog lekara ili farmaceuta. To je vrlo važno pošto se može desiti da količina virusa počne da se povećava ukoliko prestanete da uzimate lek čak i u kratkom vremenskom periodu. Može se desiti da virus tada postane teži za lečenje.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Prilikom lečenja HIV infekcije nije uvek moguće reći da li je neko neželjeno dejstvo izazvano lekom Efavirenz SK ili drugim lekovima koje istovremeno uzimate ili je posledica same HIV infekcije.

Tokom lečenja HIV infekcije može doći do povećanja telesne mase i do povećanja nivoa masti i glukoze (šećera) u krvi. Ovo je delimično povezano sa obnovljenim zdravstvenim stanjem i načinom života, a u slučaju povećanja nivoa masti u krvi ponekad je i do samih lekova korišćenih u lečenju HIV infekcije. Vaš lekar će pratiti ove promene.

Najprimetniji neželjeni efekti prijavljeni prilikom primene efavirena u kombinaciji sa drugim lekovima protiv HIV infekcije jesu osip kože i simptomi koji se javljaju u nervnom sistemu.

Ukoliko se pojavi osip, obratite se lekaru jer neki osipi mogu biti ozbiljni; međutim, u većini slučajeva osip nestaje i bez korekcije terapije lekom Efavirenz SK. Osip je bio češći kod dece lečene efavirenzom nego kod odraslih.

Simptomi koji se javljaju u nervnom sistemu imaju tendenciju pojavljivanja prilikom započinjanja terapije, ali se uglavnom povlače u toku prvih nekoliko nedelja. U jednoj studiji, simptomi nervnog sistema su se uobičajeno javljali u vremenu od prva 1-3 sata nakon uzimanja doze. Ukoliko imate ove simptome, lekar Vam može savetovati da uzimate lek Efavirenz SK pred spavanje i na prazan stomak. Neki pacijenti imaju ozbiljnije simptome koji mogu uticati na njihovo raspoloženje ili sposobnost rasuđivanja. Neki pacijenti su zapravo izvršili samoubistvo. Ovi problemi imaju tendenciju češćeg javljanja kod osoba koje su ranije imale neko psihičko oboljenje. Odmah obavestite svog lekara ukoliko Vam se u toku uzimanja leka Efavirenz SK jave ovi simptomi ili bilo kakva neželjena dejstva.

Obavestite Vašeg lekara ukoliko primetite bilo koje od sledećih neželjenih dejstava:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- osip na koži.

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- neuobičajeni snovi, teškoće u koncentraciji, vrtoglavica, glavobolja, poteškoće sa spavanjem, pospanost, problemi sa koordinacijom ili ravnotežom;
- bol u stomaku, dijareja, mučnina (nauzeja), povraćanje;
- svrab;
- umor;
- osećaj anksioznosti, osećaj depresije.

Rezultati laboratorijskih ispitivanja mogu pokazati:

- povišena vrednost enzima jetre u krvi;
- povišena vrednost triglicerida (masnih kiselina) u krvi.

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- nervoza, zaboravnost, konfuzija, konvulzije (napadi), neuobičajene misli;
- zamućen vid;
- osećaj vrtenja ili ljuljanja (vertigo);
- bol u stomaku izazvan zapaljenjem pankreasa;
- alergijska reakcija (preosetljivost) koja može da izazove ozbiljne reakcije na koži (eritema multiforme, Stivens-Džonsonov sindrom);
- žuta prebojenost kože ili očiju, svrab, ili bol u stomaku izazvan zapaljenjem jetre;
- uvećanje grudi kod muškaraca;
- ljutito ponašanje, promene raspoloženja, pacijent vidi ili čuje stvari koje stvarno nisu prisutne (halucinacije), manija (psihičko stanje koje se karakteriše epizodama prekomerne aktivnosti, ushićenosti ili razdražljivosti), paranoja, misli o samoubistvu, katatonija (stanje u kojem je pacijent neko vreme nepomičan i ne govori);
- zviždanje, zvonjenje ili drugo uporno brujanje u ušima;
- tremor (drhtanje);
- crvenilo.

Rezultati laboratorijskih ispitivanja mogu pokazati:

- povišena vrednost holesterola u krvi.

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- osip koji svrbi, izazvan reakcijom kože na sunce;
- insuficijencija jetre, koja je u nekim slučajevima dovela do smrti ili potrebe za transplantacijom jetre, dogodila se prilikom primene efavirenza. Većina ovih slučajeva desila se kod pacijenata koji već imaju bolest jetre, ali nekoliko slučajeva je zabeleženo i kod pacijenata koji nisu imali nikakvu bolest jetre;
- neobjašnjiv osećaj stresa koji nije povezan sa halucinacijama, ali može biti poteškoća u jasnom i razumnom rasuđivanju;
- samoubistvo.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Efavirenz SK

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Lek Efavirenz SK ne sme se koristiti posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju baciti u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Efavirenz SK

- Aktivna supstanca je efavirenz. Svaka film tableta sadrži 600 mg efavirenza.

- Pomoćne supstance su:

- *jezgro tablete*: celuloza, mikrokristalna; laktoza, monohidrat; natrijum-laurilsulfat; kroskarmeloza-natrijum; hidroksipropilceluloza; magnezijum-stearat; voda, prečišćena.
- *film obloga tablete*: Opadry Yellow 03B52155
sastav film obloge: hipromeloza (E464); titan-dioksid (E171); gvožđe(III)-oksid, žuti (E172); makrogol 400.

Kako izgleda lek Efavirenz SK i sadržaj pakovanja

Film tableta.

Film tablete žute boje, bikonveksne, oblika kapsule sa utisnutom oznakom "H" na jednoj strani i "E8" na drugoj strani tablete.

Unutrašnje pakovanje leka je PVC-aluminijumski blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

K.S. KIM INTERNATIONAL LTD. PREDSTAVNIŠTVO BEOGRAD - VRAČAR
Krunska 80, Beograd, Republika Srbija

Proizvođač:

PHARMADOX HEALTHCARE LTD.,
KW20A Kordin Industrial Park, Paola, PLA 3000, Malta

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Avgust, 2019.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno, lek se može izdavati i uz lekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini recepta.

Broj i datum dozvole:

515-01-00330-18-002 od 09.08.2019.

SLEDEĆE INFORMACIJE SU NAMENJENE ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Lek Efavirenz SK je indikovano kod antiretrovirusne kombinovane terapije infekcije izazvane virusom humane imunodeficijencije-1 (HIV-1) kod odraslih, adolescenata i dece uzrasta od 3 meseca i starije i telesne mase iznad 3,5 kg.

Efavirenz nije adekvatno ispitivan kod pacijenata sa uznapredovalim HIV oboljenjem, i to kod pacijenata sa <50 CD4 ćelija/mm³, ili nakon neuspešnih terapija koji sadrže inhibitor proteaze (PI).

Iako nije dokumentovana ukrštena rezistencija efavirenza sa PI, trenutno nema dovoljno podataka o efikasnosti naknadne primene kombinovane terapije na bazi PI nakon neuspeha terapija koje sadrže efavirenz.

Za sažetak kliničkih i farmakodinamskih informacija, videti odeljak 5.1. *Sažetka karakteristika leka*

. Doziranje i način primene

Terapija mora da bude započeta od strane lekara sa iskustvom u lečenju HIV infekcije.

Doziranje

Efavirenz se mora primenjivati u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Radi lakšeg podnošenja neželjenih reakcija koje se javljaju u nervnom sistemu, preporučuje se uzimanje leka pre spavanja (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Odrasle osobe i adolescenti telesne mase iznad 40 kg:

Preporučena doza efavirenza u kombinaciji sa nukleozidnim analogima inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI) sa ili bez inhibitora proteaze (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*) je 600 mg oralno, jednom dnevno.

Efavirenz SK film tablete nisu pogodne za decu telesne mase ispod 40 kg. Za ove pacijente mogu biti dostupne druge formulacije koje sadrže efavirenz.

Prilagođavanje doze:

Ukoliko se efavirenz primenjuje u kombinaciji sa vorikonazolom, dozu održavanja vorikonazola treba povećati na 400 mg na svakih 12 sati i dozu efavirenza treba smanjiti za 50%, tj. na 300 mg jednom dnevno. Kada se prekine terapija vorikonazolom, treba ponovo uvesti početnu dozu efavirenza (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Ukoliko se efavirenz primenjuje u kombinaciji sa rifampicinom pacijentima koji imaju telesnu masu 50 kg ili veću, može se razmotriti povećanje doze efavirenza na 800 mg dnevno (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Prilagođavanje ovih doza se obezbeđuje korišćenjem drugih formulacija, s obzirom da se tablete leka Efavirenz SK ne smeju deliti.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika efavirenza nije ispitivana kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega; međutim, manje od 1% doze efavirenza se izlučuje urinom u neizmenjenom obliku, pa bi uticaj oštećenja funkcije bubrega na eliminaciju efavirenza trebalo da bude minimalan (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti sa blagim oboljenjem jetre mogu da se leče uobičajenom preporučenom dozom efavirenza. Pacijente treba pažljivo pratiti zbog dozno zavisnih neželjenih dejstava, naročito zbog simptoma koji se javljaju u nervnom sistemu (videti odeljke *Kontraindikacije* i *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost efavirenza kod dece mlađe od 3 meseca starosti ili telesne mase manje od 3,5 kg nije utvrđena. Nema raspoloživih podataka.

Način primene

Za oralnu primenu.

Preporučuje se uzimanje leka Efavirenz SK na prazan stomak. Povišene koncentracije efavirenza primećene nakon primene efavirenza uz hranu mogu povećati učestalost neželjenih dejstava (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i 5.2 Sažetka karakteristika leka).

Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*

Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh klasa C) (videti odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka).

Istovremena primena sa terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom ili ergot alkaloidima (na primer ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin) jer

efavirenz kompeticijom za CYP3A4 može uzrokovati inhibiciju metabolizma i stvoriti mogućnost pojave ozbiljnih i/ili po život opasnih neželjenih efekata [na primer srčane aritmije, produžene sedacije ili respiratorne depresije] (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Istovremena primena sa elbasvirom (EBR) i grazoprevirom (GZR) usled mogućnosti značajnog smanjenja koncentracije EBR i GZR u plazmi (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Biljni preparati koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*) zbog rizika od smanjenih koncentracija efavirenta u plazmi i umanjenih kliničkih efekata efavirenta (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Pacijenti sa:

- porodičnom anamnezom iznenadne smrti ili kongenitalnim produženjem QTc intervala na elektrokardiogramu, ili bilo kojim drugim kliničkim stanjem za koje je poznato da uzrokuje produženje QTc intervala;
- anamnezom simptomatskih srčanih aritmija ili klinički bitnom bradikardijom ili kongestivnim srčanim zastojem praćenim smanjenjem ejectiveske frakcije leve komore;
- teškim poremećajem ravnoteže elektrolita, npr. hiperkalijemijom ili hipomagnezijemijom.

Pacijenti koji uzimaju lekove za koje se zna da produžavaju QTc interval (proaritmici).

Ovi lekovi uključuju:

- antiaritmike grupe IA i III;
- neuroleptike, antidepresive;
- određene antibiotike uključujući neke iz navedenih grupa: makrolide, fluorihinolone, i antimikotike koji su derivati imidazola i triazola;
- pojedine antihistaminike koji nemaju sedativno delovanje (terfenadin, astemizol);
- cisaprid;
- flekainid,
- pojedine antimalarike;
- metadon.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Efavirenz se ne sme koristiti kao monoterapija za lečenje HIV ili dodavati neuspešnom režimu kao jedini lek. Rezistentni virus se brzo pojavljuje kada se efavirenz primenjuje kao monoterapija. Pri izboru novog antiretrovirusnog leka/lekova za primenu u kombinaciji sa efavirenzom, treba uzeti u obzir potencijal izazivanja ukrštene rezistencije virusa (videti odeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka).

Ne preporučuje se istovremena primena efavirenta sa tabletom koja sadrži fiksnu kombinaciju efavirenta, emtricitabina, i tenofovirdizoproksila, osim ako nije potrebno zbog prilagođavanja doze (npr. sa rifampicinom).

Ne preporučuje se istovremena primena sofosbuvira/velpatasvira sa efavirenzom (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*). Ne preporučuje se istovremena primena velpatasvira/sofosbuvira/voksilaprevira sa efavirenzom (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Istovremena primena glekaprevira/pibrentasvira sa efavirenzom može značajno smanjiti koncentracije glekaprevira i pibrentasvira u plazmi, uzrokujući smanjenje terapijskog efekta. Ne preporučuje se istovremena primena glekaprevira/pibrentasvira sa efavirenzom (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Ne preporučuje se istovremena primena sa ekstraktima biljke *Ginkgo biloba* (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Prilikom propisivanja lekova istovremeno sa efavirenzom lekari treba da pogledaju odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Iako je dokazano da efikasna virusna supresija antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od prenošenja bolesti seksualnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Treba preduzeti mere opreza za sprečavanje prenošenja bolesti u skladu sa nacionalnim smernicama.

Ukoliko se prekine sa upotrebom nekog antiretrovirusnog leka u kombinovanom režimu zbog sumnje na nepodnošljivost, treba ozbiljno razmotriti istovremeno ukidanje svih antiretrovirusnih lekova. Nakon povlačenja simptoma nepodnošljivosti treba nastaviti terapiju tako što će se antiretrovirusni lekovi istovremeno ponovo uvesti. Ne preporučuje se intermitentna monoterapija i naknadno ponovno uvođenje terapije antiretrovirusnim lekovima zbog povećanog potencijala za selekciju rezistentnog virusa.

Osip

U kliničkim studijama sa efavirenzom prijavljen je blag do umeren osip koji se obično povlači tokom dalje terapije. Odgovarajući antihistaminici i/ili kortikosteroidi mogu da poboljšaju podnošljivost i ubrzaju povlačenje osipa. Kod manje od 1% pacijenata lečenih efavirenzom prijavljen je ozbiljan osip udružen sa stvaranjem plikova, vlažnom deskvamacijom ili ulceracijom. Incidencija eritema multiforme ili *Stevens-Johnson*-ovog sindroma iznosila je oko 0,1%. Efavirenz se mora ukinuti kod pacijenata koji razvijaju ozbiljan osip udružen sa pojavom plikova, deskvamacijom, zahvaćenošću sluzokože ili groznicom. Ukoliko se ukine terapija efavirenzom, treba razmisliti i o prekidu terapije drugim antiretrovirusnim lekovima kako bi se izbegao razvoj rezistentnog virusa (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Iskustvo sa efavirenzom kod pacijenata kod kojih je prekinuta terapija drugim antiretrovirusnim lekovima iz NNRTI grupe je ograničeno (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Efavirenz se ne preporučuje kod pacijenata koji su imali neku životno ugrožavajuću reakciju na koži (na primer *Stevens-Johnson*-ov sindrom) tokom uzimanja drugih NNRTI.

Psihijatrijski simptomi

Kod pacijenata lečenih efavirenzom prijavljene su psihijatrijske neželjene reakcije. Izgleda da su pacijenti sa psihijatrijskim poremećajima u anamnezi bili izloženi većem riziku od pojave ovih ozbiljnih psihijatrijskih neželjenih reakcija. To se posebno odnosi na tešku depresiju, koja je bila češća kod osoba sa depresijom u anamnezi. Bilo je i postmarketinških izveštaja o teškoj depresiji, okončanju života samoubistvom, deluzijama, ponašanju nalik psihozi i katatoniji. Pacijentima treba savetovati da se odmah obrate svom lekaru ukoliko primete simptome kao što su depresija, psihoza ili suicidalne ideje kako bi se procenila mogućnost veze između ovih simptoma i primene efavirenta, i ako ona postoji – kako bi se utvrdilo da li su rizici nastavka terapije veći od koristi (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Simptomi koji se javljaju u nervnom sistemu

Simptomi koji obuhvataju ne samo nesvesticu, nesanicu, pospanost, lošu koncentraciju i atipične snove često se u kliničkim studijama prijavljuju kao neželjeni efekti kod pacijenata koji dobijaju efavirenz u dozi od 600 mg dnevno (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Simptomi koji se javljaju u nervnom sistemu obično počinju u toku prvog ili drugog dana terapije i generalno se povlače nakon prve 2-4 nedelje. Pacijentima treba reći da ako se navedeni česti simptomi zaista jave, verovatno će se poboljšati tokom dalje terapije i da ne znače kasniju pojavu nekih manje učestalih psihijatrijskih simptoma.

Napadi (konvulzije)

Konvulzije su zabeležene kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata na terapiji efavirenzom, uglavnom kod onih sa poznatim napadima u anamnezi. Pacijenti koji istovremeno uzimaju antikonvulzive koji se primarno metabolišu u jetri, kao što su fenitoin, karbamazepin i fenobarbital, mogu zahtevati periodično praćenje koncentracije u plazmi. Koncentracije karbamazepina u plazmi u jednoj studiji interakcije lekova bile su smanjene kada se karbamazepin davao zajedno sa efavirenzom (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*). Treba biti oprezan kod svih pacijenata koji imaju napade u anamnezi.

Hepatički događaji

U postmarketinškom periodu je zabeleženo nekoliko slučajeva insuficijencije jetre kod pacijenata koji prethodno nisu imali bolest jetre ili bilo koje identifikovane faktore rizika (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Kod pacijenata bez prethodno postojećeg poremećaja funkcije jetre ili prisustva drugih faktora rizika treba razmotriti praćenje vrednosti enzima jetre.

Produženje QTc intervala

Primećeno je produženje QTc intervala prilikom primene efavirenza (videti odeljke *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija* i 5.1 Sažetka karakteristika leka).

Treba razmotriti alternative efavirenu prilikom istovremene primene sa lekom za koji je poznato da postoji rizik od *Torsade de Pointes* ili kod pacijenata sa povećanim rizikom od *Torsade de Pointes*.

Uticaj hrane

Primena efavirenza uz hranu može povećati izloženost efavirenu (videti odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka), što može dovesti do povećane učestalosti neželjenih dejstava (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Preporučuje se uzimanje efavirenza na prazan stomak, najbolje pred spavanje.

Sindrom imunske reaktivacije

Kod pacijenata inficiranih HIV-om sa teškom imunodeficijencijom u vreme uvođenja kombinovane antiretrovirusne terapije (CART) može se javiti inflamatorna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i izazvati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve reakcije se obično uočavaju tokom prvih nekoliko nedelja ili meseci od uvođenja kombinovane antiretrovirusne terapije. Relevantni primeri za to su citomegalovirusni retinitis, generalizovane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija izazvana bakterijom *Preumocystis jiroveci* (ranije poznata kao *Pneumocystis carinii*). Svaki simptom zapaljenja mora se proceniti i po potrebi započeti lečenje. Autoimuni poremećaji (kao što su Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) su takođe prijavljeni u okviru imunske reaktivacije; međutim, prijavljeno vreme kada će se bolest javiti je promenljivo i ovi događaji se mogu javiti nekoliko meseci posle početka terapije.

Telesna masa i metabolički parametri

Tokom antiretrovirusne terapije može se povećati telesna masa i nivoi lipida i glukoze u krvi. Te promene mogu biti delimično povezane sa kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o uticaju terapije, dok za povećanje telesne mase nema čvrstog dokaza povezanog sa bilo kojim posebnim lečenjem. Za praćenje lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smernicama za lečenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički lečiti.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija višefaktorska (uključujući i upotrebu kortikosteroida, konzumiranje alkohola, tešku imunosupresiju, viši indeks telesne mase), prijavljeni su slučajevi osteonekroze, i to naročito kod pacijenata sa uznapredovalim HIV oboljenjem i/ili dugotrajnom izloženosti kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji (CART). Pacijentima treba reći da potraže medicinski savet ukoliko primete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili otežano kretanje.

Posebne populacije

Oboljenje jetre

Efavirenz je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke *Kontraindikacije* i 5.2 Sažetka karakteristika leka) i ne preporučuje se kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre zbog toga što nema dovoljno podataka da bi se utvrdilo da li je potrebno prilagođavanje doze. Treba biti oprezan prilikom primene efavirenza kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre zbog intenzivnog metabolizma efavirenza posredovanog citohromom P450 i ograničenog kliničkog iskustva sa pacijentima sa hroničnim oboljenjem jetre. Pacijente treba pažljivo pratiti zbog dozno zavisnih neželjenih reakcija, naročito zbog simptoma koji se javljaju u nervnom sistemu. Treba uraditi laboratorijske testove da bi se periodično izvršila procena njihovog oboljenja jetre (videti odeljak *. Doziranje i način primene*).

Bezbednost i efikasnost efavirena nije utvrđena kod pacijenata sa značajnim osnovnim poremećajima funkcije jetre. Pacijenti sa hroničnim hepatitisom B ili C koji se leče kombinovanom antiretrovirusnom terapijom izloženi su povećanom riziku od teških i potencijalno fatalnih hepatičkih neželjenih reakcija. Pacijenti sa postojećom disfunkcijom jetre, uključujući i hronični aktivni hepatitis, imaju povećanu učestalost funkcionalnih abnormalnosti jetre u toku kombinovane antiretrovirusne terapije i treba ih pratiti u skladu sa standardnom praksom. Ukoliko bude dokaza o pogoršanju oboljenja jetre ili upornih povećanja transaminaza u serumu više od pet puta od gornje granice normalnog raspona vrednosti, korist od nastavka terapije efavirenzom treba uporediti sa potencijalnim rizikom od znatne toksičnosti po jetru. Kod takvih pacijenata treba razmotriti ukidanje ili prekid terapije (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Praćenje enzima jetre preporučuje se i kod pacijenata lečenih drugim lekovima koji se dovode u vezu sa toksičnošću po jetru. U slučaju istovremene antivirusne terapije za hepatitis B ili C, potražiti i odgovarajuće informacije o tim lekovima.

Bubrežna insuficijencija

Farmakokinetika efavirena nije proučavana kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom; međutim, manje od 1% doze efavirena izlučuje se urinom u nepromenjenom obliku, pa bi uticaj oštećenja funkcije bubrega na eliminaciju efavirena trebalo da bude minimalan (videti odeljak *Doziranje i način primene*). Nema iskustva kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem funkcije bubrega, pa se preporučuje pažljivo praćenje bezbednosti primene efavirena u ovoj populaciji pacijenata.

Stariji pacijenti

U kliničkim studijama je izvršena evaluacija nedovoljnog broja starijih pacijenata da bi se utvrdilo da li oni reaguju drugačije od mlađih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Evaluacija efavirena nije izvršena kod dece mlađe od 3 meseca starosti ili koja imaju telesnu masu manju od 3,5 kg. Stoga, efavirenz ne treba davati deci ispod 3 meseca starosti. Efavirenz SK film tablete nisu pogodne za primenu kod dece sa telesnom masom manjom od 40 kg.

Osip je prijavljen kod 59 od 182 dece (32%) lečene efavirenzom i kod šest pacijenata je poprimio ozbiljan oblik. Može se razmotriti profilaksa odgovarajućim antihistaminicima pre započinjanja terapije efavirenzom kod dece.

Laktoza

Ovaj lek ne treba da uzimaju pacijenti sa retkim naslednim problemima nepodnošljivosti galaktoze, deficitom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Efavirenz je *in vivo* induktor CYP3A4, CYP2B6 i UGT1A1. Koncentracije u plazmi onih jedinjenja koja su supstrati tih enzima mogu se smanjiti pri istovremenoj primeni sa efavirenzom. *In vitro*, efavirenz je takođe inhibitor CYP3A4. Teoretski, efavirenz u početku može povećati izloženost supstratima CYP3A4 pa je potreban oprez sa supstratima CYP3A4 uskog terapijskog indeksa (videti odeljak 4.3). Efavirenz može biti induktor CYP2C19 i CYP2C9; međutim, *in vitro* je uočena inhibicija i neto učinak istovremene primene sa supstratima tih enzima nije razjašnjen (videti odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka).

Izloženost efavirenzom može se povećati kada se primenjuje sa lekovima (npr. ritonavinom) ili hranom (npr. sokom od grejpfruta) koji inhibiraju aktivnost CYP3A4 ili CYP2B6. Jedinjenja ili biljni preparati (npr. ekstrakti biljke *Ginkgo biloba* i kantariona) koji indukuju te enzime mogu povisiti smanjene koncentracije efavirena u plazmi. Istovremena primena sa kantarionom je kontraindikovana (videti odeljak

Kontraindikacije). Ne preporučuje se istovremena primena sa ekstraktima biljke *Ginkgo biloba* (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Lekovi koji produžavaju QT interval

Kontraindikovana je istovremena primena efavirenza sa lekovima (koji mogu izazvati produženi QTc interval i *Torsade de Pointes*) kao što su: antiaritmici grupe IA i III, neuroleptici i antidepresivi, određeni antibiotici uključujući neke lekove iz sledećih grupa: makrolide, fluorohinolone, imidazol, antimikotike iz grupe triazola, pojedine antihistaminike koji nemaju sedativno delovanje (terfenadin, astemizol), cisaprid, flekainid, pojedine antimalarike i metadon (videti odeljak *Kontraindikacije*).

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija su sprovedene samo na odraslim pacijentima.

Kontraindikacije pri istovremenoj primeni

Efavirenz se ne sme davati istovremeno sa terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimizidom, bepridilom ili ergot alkaloidima (na primer ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin i metilergonovin) pošto inhibicija njihovog metabolizma može dovesti do ozbiljnih, po život opasnih događaja (videti odeljak *Kontraindikacije*).

Elbasvir/grazoprevir

Kontraindikovana je istovremena primena efavirenza sa elbasvirom/grazoprevirom jer može dovesti do gubitka virološkog odgovora na elbasvir/grazoprevir. Taj gubitak je posledica značajnih smanjenja koncentracija elbasvira i grazoprevira u plazmi uzrokovanih indukcijom CYP3A4 (videti odeljak *Kontraindikacije*).

Kantarion (Hypericum perforatum)

Istovremena primena efavirenza i kantariona ili biljnih preparata koji sadrže kantarion je kontraindikovana. Nivoi efavirenza u plazmi mogu se smanjiti istovremenom primenom kantariona, jer kantarion izaziva indukciju enzima koji metabolišu lek i/ili transportnih proteina. Ukoliko pacijent već uzima kantarion, prekinuti uzimanje kantariona, proveriti nivoe virusa i ukoliko je moguće nivoe efavirenza. Pri prestanku upotrebe preparata kantariona može doći do povećanja nivoa efavirenza i može biti potrebno podešavanje doze efavirenza. Induktivni efekat kantariona može da potraje najmanje 2 nedelje nakon prekida terapije (videti odeljak *Kontraindikacije*).

Ostale interakcije

Interakcije efavirenza i inhibitora proteaze, antiretrovirusnih lekova koji nisu inhibitori proteaze i drugih ne-antiretrovirusnih lekova su prikazane u Tabeli 1 ispod (povećanje je prikazano kao “↑”, smanjenje kao “↓”, bez promene kao “↔”, a jednom na svakih 8 ili 12 sati kao “q8h” ili “q12h”). Ako su poznati, nivoi pouzdanosti 90% ili 95% su prikazani u zagradama. Studije su sprovedene na zdravim dobrovoljcima, ako nije drugačije naglašeno.

Tabela 1: Interakcije efavirenza i drugih lekova kod odraslih

Lekovi po terapijskoj grupi (doza)	Efekti na nivo leka Srednja procentualna promena u PIK, C_{max}, C_{min} sa nivoima pouzdanosti ukoliko su dostupni^a (mehanizam)	Preporuke u vezi istovremene primene sa efavirenzom
---	--	--

ANTIINFEKTIVNI LEKOVI

Lekovi za lečenje HIV infekcije

Inhibitori proteaze (PI)

Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg jednom dnevno/100 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno, svi uzeti sa hranom)	Atazanavir (pm): PIK: ↔* (↓9 do ↑10) C _{max} : ↑17%* (↑8 do ↑27) C _{min} : ↓42%* (↓31 do ↓51)	Istovremena primena efavirenza sa atazanavirom/ritonaviirom nije preporučljiva. Ako je istovremena primena atazanavira sa NNRTI neophodna, povećanje doze i atazanavira i ritonavira na 400 mg i 200 mg, redom, u kombinaciji sa efavirenzom može biti razmotreno uz pažljivo kliničko praćenje.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg jednom dnevno/200 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno, svi uzeti sa hranom)	Atazanavir (pm): PIK: ↔*/** (↓10 do ↑26) C _{max} : ↔*/** (↓5 do ↑26) C _{min} : ↑12%*/** (↓16 do ↑49) (CYP3A4 indukcija). *Pri poređenju sa atazanavirom 300 mg/ritonaviirom 100 mg jednom dnevno uveče bez efavirenza. Ovo smanjenje C _{min} atazanavira može imati negativan uticaj na efikasnost atazanavira. **bazirano na istorijskim poređenjima	
Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg dva puta dnevno*/100 mg dva puta dnevno/600 mg jednom dnevno)	Darunavir: PIK: ↓13% C _{min} : ↓31% C _{max} : ↓15% (indukcija CYP3A4)	Efavirenz u kombinaciji sa darunavirom/ritonaviirom 800 mg/100 mg jednom dnevno može dovesti do suboptimalne C _{min} darunavira. Ako se efavirenz primenjuje u kombinaciji sa darunavirom/ritonaviirom, treba koristiti režim doziranja darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg dva puta dnevno. Ova kombinacija treba da se primenjuje uz oprez. Videti dole red o ritonaviru.
*manje od preporučenih doza, slični nalazi su očekivani sa preporučenim dozama	Efavirenz: PIK: ↑21% C _{min} : ↑17% C _{max} : ↑15% (inhibicija CYP3A4)	Nije potrebno prilagođavanje doze za bilo koji od ovih lekova. Takođe videti dole red o ritonaviru.
Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg dva puta dnevno/100 mg dva puta dnevno/600 mg jednom dnevno)	Nema klinički značajne farmakokinetičke interakcije.	Nije potrebno prilagođavanje doze ni za jedan od ovih lekova.
Fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz	Interakcije nisu proučavane.	
Fosamprenavir/sakvinavir/efavirenz	Interakcije nisu proučavane.	Nije preporučljivo, jer se očekuje da izloženost prema oba PI bude značajno smanjena.
Indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg jednom dnevno)	Indinavir: PIK: ↓31% (↓8 do ↓47) C _{min} : ↓40% Slično smanjenje izloženosti indinaviru je primećeno kada je indinavir 1000 mg q8h bio dat sa efavirenzom 600 mg dnevno. (CYP3A4 indukcija)	Dok se ne ustanovi klinički značaj smanjene koncentracije indinavira, magnituda primećene farmakokinetičke interakcije se mora uzeti u obzir pri izboru terapije koja sadrži i efavirenz i indinavir.
Indinavir/ritonavir/efavirenz	Efavirenz: Nema klinički značajne farmakokinetičke interakcije. Indinavir:	Nije potrebno prilagođavanje doze za efavirenz kada se daje sa indinavirom ili indinavir/ritonavir

(800 mg dva puta dnevno/100 mg dva puta dnevno/600 mg jednom dnevno)	<p>PIK: ↓25% (↓16 do ↓32)^b C_{max}: ↓17% (↓6 do ↓26)^b C_{min}: ↓50% (↓40 do ↓59)^b Efavirenz: Nema klinički značajne farmakokinetičke interakcije. Geometrijska sredina C_{min} za indinavir (0,33 mg/L) kada se daje sa ritonavikom i efavirenzom bila je veća nego istorijska sredina C_{min} (0,15 mg/L) kada je indinavir dat sam 800 mg q8h. Kod pacijenata inficiranih HIV-1 virusom (n=6), farmakokinetika indinavira i efavirenta je generalno bila uporediva sa podacima dobijenim od neinficiranih dobrovoljaca.</p>	<p>kombinacijom. Takođe videti dole red o ritonaviru.</p>
Lopinavir/ritonavir meke kapsule ili oralni rastvor/efavirenz	Značajno smanjenje izloženosti lopinaviru.	<p>Sa efavirenzom, treba razmotriti povećanje doza lopinavir/ritonavir mekih kapsula ili oralnog rastvora za 33% (4 kapsule/~6,5 mL dva puta dnevno umesto 3 kapsule/5 mL dva puta dnevno). Potreban je oprez s obzirom da ovo podešavanje doze može biti nedovoljno kod nekih pacijenata. Dozu lopinavir/ritonavir tableta bi trebalo povećati na 500 mg/125 mg dva puta dnevno kada se istovremeno primenjuju sa efavirenzom 600 mg jednom dnevno. Takođe videti dole red o ritonaviru.</p>
Lopinavir/ritonavir tablete/efavirenz	Lopinavir koncentracije: ↓30-40%	Nije potrebno podešavanje doze ni za jedan lek.
(400 mg/100 mg dva puta dnevno/600 mg jednom dnevno)	Lopinavir koncentracije: slično lopinavir/ritonavir kombinaciji 400 mg/100 mg dva puta dnevno bez efavirenta	<p>Kada se efavirenz primenjuje zajedno sa niskim dozama ritonavira, potrebno je razmotriti mogućnost povećanja učestalosti neželjenih događaja povezanih sa efavirenzom, usled mogućih farmakodinamskih interakcija.</p>
(500 mg/125 mg dva puta dnevno/600 mg jednom dnevno)	<p>Nelfinavir: PIK: ↑20% (↑8 do ↑34) C_{max}: ↑21% (↑10 do ↑33) Ova kombinacija se generalno dobro podnosi.</p>	<p>Kada se efavirenz primenjuje zajedno sa niskim dozama ritonavira, potrebno je razmotriti mogućnost povećanja učestalosti neželjenih događaja povezanih sa efavirenzom, usled mogućih farmakodinamskih interakcija.</p>
Nelfinavir/efavirenz (750 mg q8h/600 mg jednom dnevno)	<p>Ritonavir: Jutarnji PIK: ↑18% (↑6 do ↑33) Večernji PIK: ↔ Jutarnji C_{max}: ↑24% (↑12 do ↑38) Večernji C_{max}: ↔ Jutarnji C_{min}: ↑42% (↑9 do ↑86)^b Večernji C_{min}: ↑24% (↑3 do ↑50)^b Efavirenz: PIK: ↑21% (↑10 do ↑34) C_{max}: ↑14% (↑4 do ↑26) C_{min}: ↑25% (↑7 do ↑46)^b (inhibicija oksidativnog metabolizma posredovanog CYP izoenzimima) Kada se efavirenz davao sa</p>	<p>Kada se efavirenz primenjuje zajedno sa niskim dozama ritonavira, potrebno je razmotriti mogućnost povećanja učestalosti neželjenih događaja povezanih sa efavirenzom, usled mogućih farmakodinamskih interakcija.</p>
Ritonavir/efavirenz (500 mg dva puta dnevno/600 mg jednom dnevno)		

Sakvinavir/ritonavir/efavirenz	ritonaviro 500 mg ili 600 mg dva puta dnevno, kombinacija se nije dobro podnosila (na primer, javljali su se: vrtoglavica, mučnina, parestezija i povišeni nivoi enzima jetre). Nije dostupna dovoljna količina podataka o podnošljivosti efavirenta sa niskim dozama ritonavira (100 mg, jednom ili dva puta dnevno). Interakcija nije proučavana.	Nisu dostupni podaci da bi se napravila preporuka doze. Takođe videti red o ritonaviru iznad. Primena efavirenta u kombinaciji sa sakvinavirom kao jedinim inhibitorom proteaze nije preporučljiva.
Antagonisti CCR5		
Maravirok/efavirenz (100 mg dva puta dnevno/600 mg jednom dnevno)	Maravirok: PIK ₁₂ : ↓45% (↓38 do ↓51) C _{max} : ↓51% (↓37 do ↓62) Nisu merene koncentracije efavirenta, ne očekuje se nikakav efekat.	Pogledati Sažetak karakteristika leka za lekove koji sadrže maravirok.
Inhibitor integracije provirusne DNK u DNK ćelije domaćina (“strand transfer”)		
Raltegravir/efavirenz (400 mg pojedinačna doza/-)	Raltegravir: PIK: ↓36% C ₁₂ : ↓21% C _{max} : ↓36% (indukcija UGT1A1)	Nije potrebno prilagođavanje doze za raltegravir.
NRTI i NNRTI		
NRTI/efavirenz	Specifične studije interakcija nisu sprovedene sa efavirentom i NRTI lekovima osim za lamivudin, zidovudin i tenofoviridizoproksil. Klinički značajne interakcije se ne očekuju jer se NRTI metabolišu drugim metaboličkim putem u odnosu na efavirenz i nije verovatno da bi došlo do kompeticije za iste metaboličke enzime i puteve eliminacije.	Nije potrebno podešavanje doze ni za jedan lek.
NNRTI/efavirenz	Interakcije nisu proučavane.	Kako se upotreba dva NNRTI pokazala kao nedovoljno korisna u smislu efikasnosti i bezbednosti, istovremena primena efavirenta i drugih NNRTI se ne preporučuje.
Lekovi za lečenje hepatitisa C		
Boceprevir/efavirenz (800 mg tri puta dnevno/600 mg jednom dnevno)	Boceprevir: PIK: ↔19%* C _{max} : ↔8% C _{min} : ↓44% Efavirenz: PIK: ↔20%	Plazma koncentracije boceprevira su bile smanjene kada je primenjivan zajedno sa efavirentom. Klinički ishod ovog posmatranog smanjenja koncentracije boceprevira nije

Telaprevir/efavirenz (1125 mg q8h/600 mg jednom dnevno)	<p>C_{max}: ↔11% (CYP3A indukcija – efekat na boceprevir) *0-8 sati Bez efekta (↔) je jednako smanjenju procene srednje vrednosti odnosa za ≤20% ili povećanju procene srednje vrednosti odnosa za ≤25%. Telaprevir (u odnosu na 750 mg q8h): PIK: ↓18% (↓8 do ↓27) C_{max}: ↓14% (↓3 do ↓24) C_{min}: ↓25% (↓14 do ↓34) Efavirenz: PIK: ↓18% (↓10 do ↓26) C_{max}: ↓24% (↓15 do ↓32) C_{min}: ↓10% (↑1 do ↓19) (indukcija CYP3A efavirenzom)</p>	<p>direktno procenjen.</p> <p>Ukoliko se istovremeno primenjuju efavirenz i telaprevir, telaprevir treba primeniti u dozi od 1125 mg na svakih 8 sati.</p>
Simeprevir/efavirenz (150 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)	<p>Simeprevir: PIK: ↓71% (↓67 do ↓74) C_{max}: ↓51% (↓46 do ↓56) C_{min}: ↓91% (↓88 do ↓92) Efavirenz: PIK: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Bez efekta (↔) je jednako smanjenju procene srednje vrednosti odnosa za ≤20% ili povećanju procene srednje vrednosti odnosa za ≤25%. (indukcija CYP3A4 enzima)</p>	<p>Istovremena primena simeprevira sa efavirenzom je dovela do značajnog smanjenja koncentracije simeprevira u plazmi zbog indukcije enzima CYP3A efavirenzom, što može dovesti do gubitka terapijskog dejstva simeprevira. Istovremena primena simeprevira i efavirenza se ne preporučuje.</p>
Sofosbuvir/velpatasvir	<p>↔sofosbuvir ↓velpatasvir ↔efavirenz</p>	<p>Istovremena primena sofosbuvira/velpatasvira sa efavirenzom je dovela do smanjenja (približno 50%) sistemske izloženosti velpatasviru. Mehanizam delovanja na velpatasvir je indukcija CYP3A i CYP2B6 efavirenzom.</p> <p>Istovremena primena sofosbuvira/velpatasvira sa efavirenzom se ne preporučuje. Za više informacija pogledati podatke za propisivanje lekova sofosbuvir/velpatasvir.</p>
Velpatasvir/sofosbuvir/voksilaprevir	<p>↓velpatasvir ↓voksilaprevir</p>	<p>Ne preporučuje se istovremena primena velpatasvira/sofosbuvira /voksilaprevira sa efavirenzom, jer može smanjiti koncentracije velpatasvira i voksilaprevira. Za više informacija pogledati podatke za propisivanje velpatasvira/sofosbuvira/</p>

Inhibitor proteaze:
elbasvir/grazoprevir

↓elbasvir
↓grazoprevir
↔efavirenz

voksilaprevira.
Kontraindikovana je istovremena primena efavirenta sa elbasvirom/grazoprevirom, jer može da dovede do gubitka virološkog odgovora na elbasvir/grazoprevir. Taj gubitak je posledica značajnih smanjenja koncentracija elbasvira i grazoprevira u plazmi uzrokovanih indukcijom CYP3A4. Za više informacija pogledati podatke za propisivanje elbasvira/grazoprevira.

Glekaprevir/pibrentasvir

↓glekaprevir
↓pibrentasvir

Istovremena primena glekaprevira/pibrentasvira sa efavirentom može značajno da umani koncentracije glekaprevira i pibrentasvira u plazmi, dovodeći do smanjenog terapijskog efekta. Ne preporučuje se istovremena primena glekaprevira/pibrentasvira sa efavirentom. Za više informacija pogledati podatke za propisivanje glekaprevira/pibrentasvira.

Antibiotici

Azitromicin/efavirenz
(600 mg pojedinačna doza/400 mg jednom dnevno)

Nema klinički značajne farmakokinetičke interakcije.

Nije potrebno podešavanje doze ni za jedan lek.

Klaritromicin/efavirenz
(500 mg q12h/400 mg jednom dnevno)

Klaritromicin:
PIK: ↓39% (↓30 do ↓46)
C_{max}: ↓26% (↓15 do ↓35)

Klinički značaj ovih promena u plazma nivoima klaritromicina nije poznat. Alternativa klaritromicinu (npr. azitromicin) se može razmotriti.

Klaritromicin 14-
hidroksimetabolit:
PIK: ↑34% (↑18 do ↑53)
C_{max}: ↑49% (↑32 do ↑69)

Nije potrebno podešavanje doze za efavirenz.

Efavirenz:

PIK: ↔
C_{max}: ↑11% (↑3 do ↑19)
(CYP3A4 indukcija)

Osip se javio kod 46% neinficiranih dobrovoljaca koji su primali efavirenz i klaritromicin.

Interakcije nisu proučavane.

Ostali makrolidni antibiotici
(npr. eritromicin)/efavirenz

Nisu dostupni podaci da bi se napravila preporuka doze.

Antimikobakterici

Rifabutin/efavirenz
(300 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)

Rifabutin:
PIK: ↓38% (↓28 do ↓47)
C_{max}: ↓32% (↓15 do ↓46)
C_{min}: ↓45% (↓31 do ↓56)

Kada se primenjuje istovremeno sa efavirentom potrebno je povećati dnevnu dozu rifabutina za 50%. Razmotriti udvostručavanje doze rifabutina u režimima gde se rifabutin daje 2 do 3 puta nedeljno u

Efavirenz:

PIK: ↔
C_{max}: ↔

	C_{\min} : ↓12% (↓24 do ↑1) (CYP3A4 indukcija)	kombinaciji sa efavirenzom. Klinički efekat ovog prilagođavanja doze nije adekvatno procenjen. Prilikom prilagođavanja doze mora se uzeti u obzir podnošljivost i virološki odgovor kod svakog pacijenta pojedinačno (videti odeljak 5.2). Kada se uzima sa rifampicinom kod pacijenata koji imaju telesnu masu 50 kg ili veću, povećanje dnevne doze efavirenta na 800 mg može dovesti do izloženosti sličnoj dnevnoj dozi od 600 mg kada se uzima bez rifampicina. Klinički efekat ovog podešavanja doze nije adekvatno procenjen. Individualnu podnošljivost i virološki odgovor bi trebalo razmotriti prilikom podešavanja doze (videti odeljak 5.2). Nije neophodno podešavanje doze rifampicina, uključujući i dozu od 600 mg.
Rifampicin/efavirenz (600 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)	Efavirenz: PIK: ↓26% (↓15 do ↓36) C_{\max} : ↓20% (↓11 do ↓28) C_{\min} : ↓32% (↓15 do ↓46) (CYP3A4 i CYP2B6 indukcija)	
Antimikotici		
Itrakonazol/efavirenz (200 mg q12h/600 mg jednom dnevno)	Itrakonazol: PIK: ↓39% (↓21 do ↓53) C_{\max} : ↓37% (↓20 do ↓51) C_{\min} : ↓44% (↓27 do ↓58) (smanjenje koncentracija itrakonazola: CYP3A4 indukcija) Hidroksiittrakonazol: PIK: ↓37% (↓14 do ↓55) C_{\max} : ↓35% (↓12 do ↓52) C_{\min} : ↓43% (↓18 do ↓60) Efavirenz: Bez klinički značajne farmakokinetičke promene.	S obzirom da se ne mogu dati preporuke za dozu itrakonazola, treba razmotriti alternativnu antimikotičku terapiju.
Posakonazol/efavirenz --/400 mg jednom dnevno	Posakonazol: PIK: ↓50% C_{\max} : ↓45% (indukcija UDP-G)	Treba izbegavati istovremenu primenu posakonazola i efavirenta, osim u slučajevima kada je korist terapije za pacijenta veća od njenog rizika. Kada se efavirenz istovremeno primenjuje sa vorikonazolom, doza održavanja vorikonazola se mora povećati na 400 mg dva puta dnevno, a doza efavirenta se mora smanjiti za 50%, tj. na 300 mg jednom dnevno. Kada se terapija vorikonazolom prekine, inicijalna doza efavirenta se mora vratiti.
Vorikonazol/efavirenz (200 mg dva puta dnevno/400 mg jednom dnevno)	Vorikonazol: PIK: ↓77% C_{\max} : ↓61% Efavirenz: PIK: ↑44% C_{\max} : ↑38%	
Vorikonazol/efavirenz (400 mg dva puta dnevno/300 mg jednom dnevno)	Vorikonazol: PIK: ↓7% (↓23 do ↑13)* C_{\max} : ↑23% (↓1 do ↑53)* Efavirenz: PIK: ↑17% (↑6 do ↑29)** C_{\max} : ↔**	

Flukonazol/efavirenz (200 mg jednom dnevno/400 mg jednom dnevno)	*u poređenju sa 200 mg dva puta dnevno kao monoterapija **u poređenju sa 600 mg jednom dnevno kao monoterapija (kompetitivna inhibicija oksidativnog metabolizma) Bez klinički značajne farmakokinetičke interakcije.	Nije potrebno podešavanje doze ni za jedan lek.
Ketokonazol i ostali antimikotici – derivati imidazola	Interakcija nije proučavana.	Nisu dostupni podaci da bi se napravila preporuka doze.
Antimalarici		
Artemeter/lumefantrin/efavirenz (20 mg/120 mg tableta, 6 doza od po 4 tablete svaka 3 dana/600 mg jednom dnevno)	Artemeter: PIK: ↓51% C _{max} : ↓21% Dihidroartemisinin: PIK: ↓46% C _{max} : ↓38% Lumefantrin: PIK: ↓21% C _{max} : ↔ Efavirenz: PIK: ↓17% C _{max} : ↔ (CYP3A4 indukcija)	Kod istovremene primene efavirenta i artemeter/lumefantrin tableta, potreban je oprez jer snižene koncentracije artemetera, dihidroartemisinina ili lumefantrina mogu dovesti do smanjene antimalarijske efikasnosti ovih lekova.
Atovakvon i progvanil hidrohlorid/efavirenz (250 mg/100 mg pojedinačna doza/600 mg jednom dnevno)	Atovakvon: PIK: ↓75% (↓62 do ↓84) C _{max} : ↓44% (↓20 do ↓61) Progvanil: PIK: ↓43% (↓7 do ↓65) C _{max} : ↔	Istovremenu primenu atovakvona/progvanila sa efavirentom treba izbegavati.
ANTACIDI		
Aluminijum hidroksid-magnezijum hidroksid-simetikon antacid/efavirenz (30 mL pojedinačna doza/400 mg pojedinačna doza) Famotidin/efavirenz (40 mg pojedinačna doza/400 mg pojedinačna doza)	Ni aluminijum/magnezijum hidroksid antacidi ni famotidin ne utiču na resorpciju efavirenta.	Ne očekuje se da istovremena primena efavirenta sa lekovima koji menjaju želudačnu pH utiče na resorpciju efavirenta.
ANKSIOLITICI		
Lorazepam/efavirenz (2 mg pojedinačna doza/600 mg jednom dnevno)	Lorazepam: PIK: ↑7% (↑1 do ↑14) C _{max} : ↑16% (↑2 do ↑32) Ove promene se ne smatraju klinički značajnim.	Nije potrebno podešavanje doze ni za jedan lek.
ANTIKOAGULANSI		
Varfarin/efavirenz Acenokumarol/efavirenz	Interakcije nisu proučavane. Moguće je da efavirenz može da poveća ili smanji koncentracije u plazmi i efekte varfarina ili acenokumarola.	Može da bude potrebno prilagođavanje doze varfarina ili acenokumarola.
ANTI KONVULZIVI		
Karbamazepin/efavirenz (400 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)	Karbamazepin: PIK: ↓27% (↓20 do ↓33) C _{max} : ↓20% (↓15 do ↓24)	Ne može se dati preporuka za doziranje. Treba razmotriti primenu alternativnog

	<p>C_{min}: ↓35% (↓24 do ↓44) Efavirenz: PIK: ↓36% (↓32 do ↓40) C_{max}: ↓21% (↓15 do ↓26) C_{min}: ↓47% (↓41 do ↓53) (smanjenje koncentracija karbamazepina: CYP3A4 indukcija; smanjenje koncentracije efavirenta: CYP3A4 i CYP2B6 indukcija) PIK, C_{max} i C_{min} u stanju ravnoteže aktivnog metabolita karbamazepin epoksida su ostali nepromenjeni. Istovremena primena viših doza bilo efavirenta ili karbamazepina nije proučavana.</p>	<p>antikonvulziva. Potrebno je periodično pratiti koncentraciju karbamazepina u plazmi.</p>
Fenitoin, fenobarbital i ostali antikonvulzivi koji su supstrati CYP450 izoenzima	<p>Interakcije nisu proučavane. Postoji mogućnost za smanjenje ili povećanje koncentracije fenitoina u plazmi, fenobarbitala i ostalih antikonvulziva koji su supstrati CYP450 izoenzima a pri istovremenoj primeni sa efavirentom.</p>	<p>Kada se efavirenz istovremeno primenjuje sa antikonvulzivima koji su supstrati CYP450 izoenzima, treba sprovoditi periodični monitoring nivoa antikonvulziva.</p>
Valproinska kiselina/efavirenz (250 mg dva puta dnevno/600 mg jednom dnevno)	<p>Nema klinički značajnog efekta na farmakokinetiku efavirenta. Ograničeni podaci ukazuju na to da nema klinički značajnog efekta na farmakokinetiku valproinske kiseline.</p>	<p>Nije potrebno prilagođavanje doze za efavirenz. Pacijente treba pratiti zbog kontrole epileptičnih napada.</p>
Vigabatrin/efavirenz Gabapentin/efavirenz	<p>Interakcije nisu proučavane. Klinički značajne interakcije se ne očekuju jer se vigabatrin i gabapentin eliminišu isključivo nepromenjeni u urinu i nije verovatno da se takmiče za iste metaboličke enzime i puteve eliminacije kao efavirenz.</p>	<p>Nije potrebno podešavanje doze ni za jedan lek.</p>
ANTIDEPRESIVI		
Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI)		
Sertralin/efavirenz (50 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)	<p>Sertralin: PIK: ↓39% (↓27 do ↓50) C_{max}: ↓29% (↓15 do ↓40) C_{min}: ↓46% (↓31 do ↓58) Efavirenz: PIK: ↔ C_{max}: ↑11% (↓6 do ↑16) C_{min}: ↔ (CYP3A4 indukcija)</p>	<p>Povećanje doze setralina treba da bude vođeno kliničkim odgovorom. Nije potrebno podešavanje doze za efavirenz.</p>
Paroksetin/efavirenz (20 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)	<p>Bez klinički značajne farmakokinetičke interakcije.</p>	<p>Nije potrebno podešavanje doze ni za jedan lek.</p>
Fluoksetin/efavirenz	<p>Interakcije nisu proučavane. Pošto fluoksetin deli sličan metabolički put sa paroksetinom, tj. ima jak</p>	<p>Nije potrebno podešavanje doze ni za jedan lek.</p>

CYP2D6 inhibitorni efekat, slično odsustvo interakcije se očekuje i za fluoksetin.

Inhibitori ponovnog preuzimanja noradrenalina i dopamina

Bupropion/efavirenz
[150 mg pojedinačna doza
(produženo oslobađanje)/600 mg
jednom dnevno]

Bupropion:
PIK: ↓55% (↓48 do ↓62)
C_{max}: ↓34% (↓21 do ↓47)
Hidroksibupropion:
PIK: ↔
C_{max}: ↑50% (↓20 do ↑80)
(indukcija CYP2B6)

Povećanje doze bupropiona treba da bude vođeno kliničkim odgovorom, ali maksimalna preporučena doza bupropiona ne treba da se prekoračuje. Nije potrebno podešavanje doze za efavirenz.

ANTIHIISTAMINICI

Cetirizin/efavirenz
(10 mg pojedinačna doza/600 mg
jednom dnevno)

Cetirizin:
PIK: ↔
C_{max}: ↓24% (↓18 do ↓30)
Ove promene se ne smatraju klinički značajnim.
Efavirenz:
Bez klinički značajne farmakokinetičke interakcije.

Nije potrebno podešavanje doze ni za jedan lek.

KARDIOVASKULARNI LEKOVI

Blokatori kalcijumovih kanala

Diltiazem/efavirenz
(240 mg jednom dnevno/600 mg
jednom dnevno)

Diltiazem:
PIK: ↓69% (↓55 do ↓79)
C_{max}: ↓60% (↓50 do ↓68)
C_{min}: ↓63% (↓44 do ↓75)
Dezacetil diltiazem:
PIK: ↓75% (↓59 do ↓84)
C_{max}: ↓64% (↓57 do ↓69)
C_{min}: ↓62% (↓44 do ↓75)
N-monodesmetil diltiazem:
PIK: ↓37% (↓17 do ↓52)
C_{max}: ↓28% (↓7 do ↓44)
C_{min}: ↓37% (↓17 do ↓52)
Efavirenz:
PIK: ↑11% (↑5 do ↑18)
C_{max}: ↑16% (↑6 do ↑26)
C_{min}: ↑13% (↑1 do ↑26)
(CYP3A4 indukcija)

Podešavanje doze diltiazema treba da bude vođeno kliničkim odgovorom (videti Sažetak karakteristika leka za diltiazem). Nije potrebno podešavanje doze za efavirenz.

Verapamil, felodipin, nifedipin i
nikardipin

Povećanje farmakokinetičkih parametara efavirenta se ne smatra klinički značajnim.
Interakcije nisu proučavane. Kada se efavirenz istovremeno primenjuje sa blokatorima kalcijumovih kanala koji su supstrat CYP3A4 enzima, može doći do smanjenja plazma koncentracije blokatora kalcijumovih kanala.

Podešavanje doze blokatora kalcijumovih kanala treba da bude vođeno kliničkim odgovorom (videti Sažetak karakteristika leka za lek koji je blokator kalcijumovih kanala).

LEKOVI ZA SMANJENJE KONCENTRACIJE LIPIDA

Inhibitori HMG CoA reduktaze

Atorvastatin/efavirenz
(10 mg jednom dnevno/600 mg
jednom dnevno)

Atorvastatin:
PIK: ↓43% (↓34 do ↓50)
C_{max}: ↓12% (↓1 do ↓26)
2-hidroksiatorvastatin:

Nivo holesterola treba povremeno pratiti. Podešavanje doze atorvastatina može biti potrebno (videti Sažetak

Pravastatin/efavirenz (40 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)	PIK: ↓35% (↓13 do ↓40) C _{max} : ↓13% (↓0 do ↓23) 4-hidroksiatorvastatin: PIK: ↓4% (↓0 do ↓31) C _{max} : ↓47% (↓9 do ↓51) Ukupni aktivni inhibitori HMG CoA reduktaze: PIK: ↓34% (↓21 do ↓41) C _{max} : ↓20% (↓2 do ↓26) Pravastatin: PIK: ↓40% (↓26 do ↓57) C _{max} : ↓18% (↓59 do ↑12)	karakteristika leka za atorvastatin). Nije potrebno podešavanje doze za efavirenz.
---	---	--

Simvastatin/efavirenz (40 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)	Simvastatin: PIK: ↓69% (↓62 do ↓73) C _{max} : ↓76% (↓63 do ↓79) Simvastatin kiselina: PIK: ↓58% (↓39 do ↓68) C _{max} : ↓51% (↓32 do ↓58) Ukupni aktivni inhibitori HMG CoA reduktaze: PIK: ↓60% (↓52 do ↓68) C _{max} : ↓62% (↓55 do ↓78) (CYP3A4 indukcija)	Vrednosti holesterola treba povremeno pratiti. Podešavanje doze pravastatina može biti potrebno (videti Sažetak karakteristika leka za pravastatin). Nije potrebno podešavanje doze za efavirenz. Vrednosti holesterola treba povremeno pratiti. Podešavanje doze simvastatina može biti potrebno (videti Sažetak karakteristika leka za simvastatin). Nije potrebno podešavanje doze za efavirenz.
---	--	---

Rosuvastatin/efavirenz	Istovremena primena efavirenza sa atorvastatinom, pravastatinom ili simvastatinom nije uticala na PIK ili C _{max} vrednosti efavirenza. Interakcije nisu proučavane. Ne očekuju se interakcije sa efavirenzom pošto se rosuvastatin uglavnom eliminiše u nepromenjenom obliku u fecesu.	Nije potrebno podešavanje doze ni za jedan lek.
------------------------	--	---

HORMONSKI KONTRACEPTIVI

Oralni: Etinilestradiol + norgestimat/ efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)	Etinilestradiol: PIK: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓8% (↑14 do ↓25) Norelgestromin (aktivni metabolit): PIK: ↓64% (↓62 do ↓67) C _{max} : ↓46% (↓39 do ↓52) C _{min} : ↓82% (↓79 do ↓85) Levonorgestrel (aktivni metabolit): PIK: ↓83% (↓79 do ↓87) C _{max} : ↓80% (↓77 do ↓83) C _{min} : ↓86% (↓80 do ↓90) (indukcija metabolizma) Efavirenz: nema klinički značajnih interakcija. Klinički značaj ovih efekata nije poznat.	Pouzdan metod fizičke barijere kao kontracepcije se mora koristiti kao dodatak hormonskim kontraceptivima (videti odeljak 4.6).
---	--	---

<p>Injekcija: Depo-medroksiprogesteron acetat (DMPA)/efavirenz (150 mg IM pojedinačna doza DMPA)</p>	<p>U jednoj tromesečnoj studiji ispitivanja interakcija između lekova nisu uočene nikakve značajne razlike u farmakokinetičkim parametrima MPA između ispitanika koji su primali antiretrovirusnu terapiju koja je uključivala efavirenz i ispitanika koji nisu primali antiretrovirusnu terapiju. I drugi istraživači su dobili slične rezultate, mada su nivoi MPA u plazmi više varirali u drugoj studiji. U obe studije, novoi progesterona u plazmi kod ispitanica koje su primale efavirenz i DMPA bili su na niskom nivou, što je u skladu sa supresijom ovulacije.</p>	<p>Zbog toga što su na raspolaganju ograničene informacije, pored hormonskih kontraceptiva, mora se koristiti i pouzdani metod barijerne kontracepcije (videti odeljak 4.6).</p>
<p>Implantat: Etonogestrel/efavirenz</p>	<p>Može se očekivati smanjena izloženost etonogestrelu (indukcija CYP3A4). U postmarketinškom praćenju zabeleženi su povremeni slučajevi neuspeha kontracepcije etonogestrelom kod pacijenatkinja koje su bile izložene efavirentu.</p>	<p>Pored hormonskih kontraceptiva mora se koristiti i pouzdani metod barijerne kontracepcije (videti odeljak <i>Plodnost, trudnoća i dojenje</i>).</p>
<p>IMUNOSUPRESIVI Imunosupresivi koji se metabolišu preko CYP3A4 (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz</p>	<p>Interakcije nisu proučavane. Može se očekivati smanjena izloženost imunosupresivima (CYP3A4 indukcija). Za ove imunosupresive se ne smatra da mogu uticati na izloženost efavirentu.</p>	<p>Može biti potrebno podešavanje doze imunosupresiva. Detaljan monitoring koncentracije imunosupresiva u trajanju od najmanje 2 nedelje (do postizanja stabilnih koncentracija) se preporučuje pri započinjanju ili prestanku terapije efavirentom.</p>
<p>OPIODI Metadon/efavirenz (stabilno održavanje, 35-100 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)</p>	<p>Metadon: PIK: ↓52% (↓33 do ↓66) C_{max}: ↓45% (↓25 do ↓59) (CYP3A4 indukcija) U studiji sa pacijentima inficiranim HIV-om koji su intravenski koristili droge, istovremena primena efavirenta sa metadonom je rezultirala smanjenim plazma nivoima metadona i znacima povlačenja opijata. Doza metadona je povećana za u proseku 22% da bi se ublažili simptomi povlačenja.</p>	<p>Istovremenu primenu sa efavirentom treba izbegavati zbog rizika za produženje QTc intervala (videti odeljak <i>Kontraindikacije</i>).</p>
<p>Buprenorfin/nalokson/efavirenz</p>	<p>Buprenorfin: PIK: ↓50% Norbuprenorfin: PIK: ↓71%</p>	<p>Uprkos smanjenju izloženosti buprenorfinu, ni kod jednog pacijenta nisu uočeni simptomi povlačenja leka. Prilikom</p>

Efavirenz:
Nema klinički značajnih
farmakokinetičkih interakcija.

istovremene primene možda nije
potrebno da se prilagođavaju
doze buprenorfina ili efavirenza.

^a 90% intervali pouzdanosti, ako nije drugačije naglašeno.

^b 95% intervali pouzdanosti.

Druge interakcije: efavirenz se ne vezuje za kanabinoidne receptore. Kod primene nekih skrining testova prijavljeni su lažno pozitivni rezultati na kanabinoide u mokraći kod nezaraženih ispitanika i ispitanika zaraženih HIV-om koji su primali efavirenz. U takvim slučajevima preporučuju se testovi sa specifičnijim metodama poput gasne hromatografije/masene spektrometrije za potvrdu pozitivnih rezultata.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Videti u daljem tekstu i odeljku 5.3. Lek Efavirenz SK ne treba primenjivati tokom trudnoće osim ako kliničko stanje žene zahteva lečenje efavirenzom. Pre započinjanja terapije efavirenzom, žene u reproduktivnom periodu treba da urade test na trudnoću.

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Uvek treba koristiti mehanička kontracepcijska sredstva u kombinaciji sa drugim metodama kontracepcije (na primer sa oralnim ili drugim hormonskim kontraceptivima, videti odeljak 4.5). Zbog dugog poluvremena eliminacije efavirenza, preporučuje se primena adekvatnih mera kontracepcije u periodu od 12 nedelja nakon obustave terapije efavirenzom.

Trudnoća

Postoji sedam retrospektivnih izveštaja sa nalazima koji upućuju na oštećenja neuralne cevi, uključujući meningomijelokelu, kod dece čije su majke u prvom trimestru trudnoće bile izložene terapijskom režimu koji je uključivao efavirenz (izuzev tableta sa fiksnom kombinacijom koje sadrže efavirenz). Tokom primene tableta sa fiksnom kombinacijom efavirenza, emtricitabina i tenofoviridizoproksil-fumarata prijavljena su dva dodatna slučaja (1 prospektivni i 1 retrospektivni) koja su uključivala događaje konzistentne sa oštećenjem neuralne cevi. Uzročno-posledična veza ovih događaja sa primenom efavirenza nije utvrđena i imenilac je nepoznat. Budući da se defekti neuralne cevi dešavaju u prve 4 nedelje razvoja fetusa (kada se neuralne cevi zatvaraju), ovaj mogući rizik odnosi se na trudnice koje su izložene efavirenzom tokom prvog trimestra trudnoće.

Od jula 2013. godine, Registar trudnica koje su uzimale antiretrovirusne lekove (eng. *Antiretroviral Pregnancy Registry*, APR) je dobio prospektivne izveštaje o 904 trudnoće kod kojih su trudnice, tokom prvog trimestra trudnoće, bile izložene terapijskom režimu koji je uključivao efavirenz, a ove trudnoće su rezultirale sa 766 živorođena deteta. Kod jednog deteta je zabeležen defekt neuralne cevi, a učestalost i vrsta drugih defekata na rođenju bili su slični kao i kod dece čije majke nisu uzimale terapijski režim koji je uključivao efavirenz, kao i kod dece u kontrolnoj grupi u kojoj su bile HIV-negativne trudnice. Incidenca defekta neuralne cevi u opštoj populaciji je 0,5 do 1 slučaj na 1.000 živorođene dece.

Kod majmuna koji su primali efavirenz uočene su malformacije fetusa (videti odeljak 5.3 Sažetka karakteristika leka).

Dojenje

Efavirenz se izlučuje u majčino mleko. Nema dovoljno podataka o uticaju efavirenza na novorođenče/odojče. Ne može se isključiti rizik po odojče. Dojenje treba prekinuti tokom terapije lekom Efavirenz SK. Preporučuje se da žene inficirane HIV-om ni u kom slučaju ne doje kako bi se izbeglo prenošenje HIV-a.

Plodnost

Uticaj efavirenza na fertilitet kod mužjaka i ženki pacova ispitan je samo kada je lek primenjivan u dozama kojima se postizala sistemska izloženost leku jednaka onoj ili ispod one koja se postiže kod ljudi kada se efavirenz primenjuje u preporučenim dozama. U ovim studijama efavirenz nije imao negativan uticaj na parenje ili fertilitet mužjaka ili ženki pacova (u dozama do 100 mg/kg/dva puta dnevno) i nije uticao na spermu ili potomstvo lečenih mužjaka pacova (u dozama do 200 mg/dva puta dnevno). Reproductivna sposobnost potomstva ženki pacova koje su primale efavirenz nije bila oštećena.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Efavirenz može izazvati nesvesticu, lošu koncentraciju i/ili pospanost. Pacijentima treba reći da izbegavaju potencijalno opasne zadatke kao što je upravljanje motornim vozilom ili rukovanje mašinama ukoliko primete ove simptome.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Efavirenz je ispitan kod više od 9000 pacijenata. Najčešće prijavljena neželjena dejstva najmanje umerenog intenziteta u podgrupi od 1008 odraslih pacijenata koji su dobijali 600 mg efavirenza dnevno u kombinaciji sa PI i/ili NRTI u kontrolisanim kliničkim studijama kod najmanje 5% pacijenata bila su osip (11,6%), nesvestica (8,5%), mučnina (8,0%), glavobolja (5,7%) i umor (5,5%). Najuočljivija neželjena dejstva koja se dovode u vezu sa efavirenzom jesu osip i simptomi koji se javljaju u nervnom sistemu. Simptomi nervnog sistema obično se javljaju ubrzo nakon započinjanja terapije, i uglavnom nestaju nakon prve 2 do 4 nedelje terapije. Ozbiljne reakcije na koži, poput *Stevens-Johnson*-ovog sindroma i eritema multiforme, psihijatrijske neželjene reakcije, uključujući tešku depresiju, samoubistvo i psihotično ponašanje, i epileptični napadi, zabeleženi su kod pacijenata koji su primali efavirenz. Uzimanje efavirenza uz hranu može povećati izloženost efavirenzom i to može da dovede do povećanja učestalosti neželjenih dejstava (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Profil dugoročne bezbednosti režima koji sadrže efavirenz ocenjen je u kontrolisanom ispitivanju (006) u kojem su pacijenti dobijali efavirenz+zidovudin+lamivudin (n=412, medijana trajanja 180 nedelja), efavirenz+indinavir (n=415, medijana trajanja 102 nedelje) ili indinavir+zidovudin+lamivudin (n=401, medijana trajanja 76 nedelja). Dugotrajna primena efavirenza u ovoj studiji nije se dovođila u vezu sa novim bezbednosnim pitanjima.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U daljem tekstu se navode neželjene reakcije umerene ili veće ozbiljnosti sa najmanje mogućom vezom sa terapijskim režimom (na osnovu procene istraživača) koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima efavirenza u preporučenoj dozi u kombinovanoj terapiji (n=1008). Kurzivom (*iskošenim* slovima) su navedene neželjene reakcije zabeležene tokom postmarketinškog praćenja leka povezane sa antiretrovirusnim terapijskim režimima koji su uključivali efavirenz. Učestalost se definiše na osnovu sledeće konvencije: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), uključujući i pojedinačne slučajeve.

Poremećaji imunskog sistema	
Povremeno	preosetljivost
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Često	hipertrigliceridemija*
Povremeno	hiperholesterolemija*
Psihijatrijski poremećaji	
Često	abnormalni snovi, anksioznost, depresija, nesanicna*
Povremeno	afektna labilnost, agresija, stanje konfuzije, euforično raspoloženje, halucinacije, manija,

Retko	paranoja, <i>psihoze</i> [†] , pokušaj samoubistva, suicidalna ideja, katatonija*
Poremećaji nervnog sistema	<i>deluzija</i> [‡] , <i>neuroza</i> [‡] , <i>samoubistvo</i> ^{‡,*}
Često	<i>poremećaji koordinacije i ravnoteže</i> [†] , poremećaj pažnje (3,6%), vrtoglavica (8,5%), glavobolja (5,7%), nesanic (2,0%)*
Povremeno	agitacija, amnezija, ataksija, poremećaj koordinacije, konvulzije, poremećaj razmišljanja*, <i>tremor</i> [†]
Poremećaji oka	
Povremeno	zamagljen vid
Poremećaji uha i labirinta	
Povremeno	<i>tinitus</i> [†] , vertigo
Vaskularni poremećaji	
Povremeno	<i>crvenilo</i> [†]
Gastrointestinalni poremećaji	
Često	bol u abdomenu, proliv, mučnina, povraćanje
Povremeno	pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji	
Često	povišene vrednosti aspartat aminotransferaze (AST)*, povišene vrednosti alanin aminotransferaze (ALT)*, povišene vrednosti gama-glutamilttransferaze (GGT)*
Povremeno	akutni hepatitis
Retko	<i>insuficijencija jetre</i> ^{‡,*}
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	osip (11,6%)*
Često	pruritus
Povremeno	eritema multiforme, <i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i> *
Retko	<i>fotoalergijski dermatitis</i> [†]
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Povremeno	ginekomastija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Često	umor

*, †, ‡ Za više detalja, videti odeljak *Opis odabranih neželjenih reakcija*.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Informacije u vezi sa postmarketinškim praćenjem

† Ove neželjene reakcije su uočene u postmarketinškom praćenju; međutim, njihova učestalost je ustanovljena korišćenjem podataka iz 16 kliničkih ispitivanja (n=3969).

‡ Ove neželjene reakcije su uočene u postmarketinškom praćenju, ali nisu zabeležene kao reakcije povezane sa lekom kod pacijenata koji su primali efavirenz u 16 kliničkih ispitivanja. Kategorija učestalosti „retko“ definisana je prema Vodiču za Sažetak karakteristika leka (revizija 2, septembar 2009. godine), a na osnovu procenjene gornje granice od 95% intervala pouzdanosti, za 0 događaja, uzimajući u obzir broj ispitanika koji su primali efavirenz u ovim kliničkim ispitivanjima (n=3969).

Osip

U kliničkim studijama je 26% pacijenata lečenih sa 600 mg efavirenta dobilo osip kože u poređenju sa 17% pacijenata lečenih u kontrolnoj grupi. Kod 18% pacijenata lečenih efavirentom smatralo se da je osip kože u vezi sa terapijom. Ozbiljan osip se javio kod manje od 1% pacijenata lečenih efavirentom, a 1,7% njih je prekinulo terapiju zbog osipa. Incidenca eritema multiforme ili *Stevens-Johnson-ovog sindroma* iznosila je oko 0,1%.

Osipi su obično blage do umerene makulopapularne kožne erupcije koje se javljaju u prve dve nedelje od započinjanja terapije efavirenzom. Osip se kod većine pacijenata povlači u toku terapije efavirenzom za mesec dana. Efavirenz se može ponovo uvesti kod pacijenata koji prekidaju terapiju zbog osipa. Kada se ponovo počne sa uzimanjem efavirenta, preporučuje se korišćenje odgovarajućih antihistaminika i/ili kortikosteroida.

Ograničeno je iskustvo sa efavirenzom kod pacijenata koji su prekinuli uzimanje drugih antiretrovirusnih lekova iz klase NNRTI. Zabeležene stope rekurentnog osipa nakon prelaska sa terapije nevirapinom na terapiju efavirenzom, primarno utvrđene na osnovu podataka iz retrospektivnih kohortnih studija iz publikovane literature, kreću se od 13% do 18%, što je uporedivo sa stopama uočenim kod pacijenata koji su primali efavirenz u kliničkim studijama (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Psihijatrijski simptomi

Kod pacijenata lečenih efavirenzom prijavljena su ozbiljna psihijatrijska neželjena dejstva. U kontrolisanim ispitivanjima učestalost specifičnih ozbiljnih psihijatrijskih reakcija bila je:

	Režim sa efavirenzom (n=1008)	Kontrolni režim (n=635)
- teška depresija	1,6%	0,6%
- suicidalne ideje	0,6%	0,3%
- nefatalni pokušaji samoubistva	0,4%	0%
- agresivno ponašanje	0,4%	0,3%
- paranoidne reakcije	0,4%	0,3%
- manične reakcije	0,1%	0%

Izgleda da su pacijenti sa psihijatrijskim poremećajima u anamnezi izloženi većem riziku da razviju ove teške psihijatrijske neželjene reakcije, pri čemu su učestalosti bile u rasponu od 0,3% kod maničnih reakcija do 2,0% i kod teške depresije i kod suicidalnih ideja. Postmarketinški su prijavljeni slučajevi samoubistva, deluzije, ponašanja nalik psihozi i katatonija.

Simptomi koji se javljaju u nervnom sistemu

U kliničkim kontrolisanim ispitivanjima često prijavljena neželjena dejstva su obuhvatala, ali nisu bila ograničena samo na nesvesticu, nesanicu, pospanost, lošu koncentraciju i atipične snove. Simptome koji se javljaju u nervnom sistemu umerenog do jakog intenziteta primetilo je 19% (ozbiljne 2%) pacijenata u poređenju sa 9% (ozbiljne 1%) pacijenata koji su bili na kontrolnom režimu. U kliničkim ispitivanjima je 2% pacijenata lečenih efavirenzom prekinulo terapiju zbog simptoma koji se javljaju u nervnom sistemu.

Simptomi koji se javljaju u nervnom sistemu obično počinju tokom prvih dan-dva od uvođenja terapije i obično se povlače nakon prve 2 do 4 nedelje. Reprezentativni simptom koji se javlja u nervnom sistemu u studiji na neinficiranim dobrovoljcima imao je srednje vreme do pojave simptoma od 1 sata nakon doze i medijanu trajanja od 3 sata. Simptomi koji se javljaju u nervnom sistemu mogu se češće javiti kada se efavirenz uzima uz obroke, verovatno usled povišenog nivoa efavirenta u plazmi (videti odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka). Izgleda da se podnošljivost ovih simptoma poboljšava uzimanjem doze pred spavanje i to se može preporučiti u toku prvih nedelja terapije i pacijentima koji i dalje imaju ove simptome (videti odeljak *Doziranje i način primene*). Smanjenje doze ili deljenje dnevne doze se nije pokazalo korisnim.

Analiza dugoročnih podataka pokazala je da su incidence novih simptoma koji se javljaju u nervnom sistemu među pacijentima lečenim efavirenzom nakon 24 nedelje terapije slične incidencama u kontrolnoj grupi.

Insuficijencija jetre

Nekoliko postmarketinških prijava o insuficijenciji jetre, uključujući slučajeve kod pacijenata bez bolesti jetre u anamnezi ili bez prisustva drugih identifikovanih faktora rizika, pokazale su da je bolest imala fulminantan tok, i, u nekim slučajevima napredovala do potrebe za transplantacijom ili do smrtnog ishoda.

Sindrom imunske reaktivacije

Kod pacijenata inficiranih HIV-om sa teškom imunodeficijencijom u vreme uvođenja kombinovane antiretrovirusne terapije (CART) može se javiti inflamatorna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao npr. Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, prijavljeno vreme do pojave je različito i ti se događaji mogu javiti više meseci nakon uvođenja terapije (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Osteonekroza

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, naročito kod pacijenata sa generalno priznatim faktorima rizika, uznapreovalim HIV oboljenjem ili dugotrajnom izloženošću kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji (CART). Učestalost osteonekroze nije poznata (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Odstupanje od laboratorijskih testova:

Enzimi jetre: kod 3% pacijenata od 1008 pacijenata lečenih sa 600 mg efavirensa (5-8% nakon dugotrajne terapije u studiji 006) primećena su povišenja aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) više od pet puta iznad gornje granice normalnog raspona vrednosti (engl. *Upper Limit of the Normal Range*, ULN). Slična povišenja su primećena kod pacijenata lečenih kontrolnim režimom (5% nakon dugotrajne terapije). Povišenje gama-glutamilttransferaze (GGT) više od pet puta iznad ULN uočeno je kod 4% od svih pacijenata lečenih sa 600 mg efavirensa i kod 1,5-2% pacijenata lečenih kontrolnim režimima (7% pacijenata lečenih efavirensom i 3% pacijenata lečenih kontrolnim režimom nakon dugotrajne terapije). Pojedinačna povišenja GGT kod pacijenata koji dobijaju efavirens mogu odražavati indukciju enzima. U dugoročnoj studiji (006), 1% pacijenata u svakom terapijskom kraku prekinuo je terapiju zbog poremećaja jetre ili bilijarnog sistema.

Amilaza: asimptomatska povećanja nivoa amilaze u serumu u podgrupi kliničkog ispitivanja od 1008 pacijenata koja su 1,5 puta veća od gornje granice normalnih vrednosti primećena su kod 10% pacijenata lečenih efavirensom i kod 6% pacijenata lečenih kontrolnim režimima. Nije poznat klinički značaj asimptomatskih povišenja amilaze u serumu.

Metabolički parametri

Tokom primene antiretrovirusne terapije može doći do povećanja telesne mase i nivoa lipida i glukoze u krvi (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Pedijatrijska populacija

Neželjena dejstva kod dece generalno su bila slična neželjenim dejstvima kod odraslih pacijenata. Osip je češće prijavljivan kod dece (59 od 182 (32%) lečenih efavirensom) i češće je bio većeg stepena nego kod odraslih (ozbiljan osip je prijavljen kod 6 od 182 (3,3%) pedijatrijska pacijenta). Može se razmotriti profilaksa odgovarajućim antihistaminicima pre početka lečenja dece efavirensom.

Ostale posebne populacije

Enzimi jetre kod pacijenata sa koinfekcijom virusom hepatitisa B ili hepatitisa C: U setu podataka iz dugoročne terapije iz studije 006, 137 pacijenata koji su dobijali terapijski režim koji je uključivao efavirens (medijana trajanja terapije 68 nedelja) i 84 pacijenta koji su primali kontrolni režim terapije (medijana trajanja terapije 56 nedelja) bili su seropozitivni na skriningu za hepatitis B (pozitivan površinski antigen) i/ili hepatitis C (pozitivna antitela na hepatitis C). Kod pacijenata sa koinfekcijom u studiji 006, povećanje vrednosti AST više od pet puta iznad gornje granice normale zabeleženo je kod 13% pacijenata koji su lečeni efavirensom i kod 7% pacijenata u kontrolnoj grupi, a povećanje vrednosti ALT više od pet puta iznad gornje granice normale zabeleženo je kod 20%, odnosno 7% pacijenata, ovim redom. Od koinficiranih pacijenata, 3% pacijenata koji su primali efavirens i 2% pacijenata u kontrolnoj grupi prekinuli su lečenje zbog poremećaja funkcije jetre (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Neki pacijenti koji su slučajno uzimali 600 mg dva puta dnevno prijavili su pojačane simptome koji se javljaju u nervnom sistemu. Jedan pacijent je imao nevoljno grčenje mišića.

Terapija predoziranja efavirenzom trebalo bi da se sastoji od opštih suportivnih mera, uključujući i praćenje vitalnih znakova i kliničkog statusa pacijenta. Može se primeniti aktivni ugljen kao pomoćno sredstvo za odstranjivanje neapsorbovanog efavirenza. Ne postoji specifični antidot kod predoziranja efavirenzom. Pošto se efavirenz u velikoj meri vezuje za proteine plazme, dijalizom se verovatno neće odstraniti značajne količine ovog leka iz krvi.

Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna;
Laktoza, monohidrat;
Natrijum-laurilsulfat;
Kroskarmeloza-natrijum;
Hidroksipropilceluloza,
Magnezijum-stearat,
Voda, prečišćena.

Film obloga tablete:

Opadry Yellow 03B52155.

Sastav film obloge:

Hipromeloza (E464);
Titan-dioksid (E171);
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);
Makrogol 400.

Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

Rok upotrebe

30 meseci.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je PVC-aluminijumski blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.