

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Efavirenz SK, 600 mg, film tablete

INN: efavirenz

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka film tableta sadrži 600 mg efavirenta.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: svaka film tableta sadrži 10 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Efavirenz SK je indikovao 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 efavirenta 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.

4.2. 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 4.5).

Radi lakšeg podnošenja neželjenih reakcija koje se javljaju u nervnom sistemu, preporučuje se uzimanje leka pre spavanja (videti odeljak 4.8).

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 4.5) 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 4.5).

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 4.5).

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 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti sa blagim oboljenjem jetre mogu da se leče uobičajenom preporučenom dozom efavirenza. Pacijente treba pažljivo pratiti zbog dozo zavisnih neželjenih dejstava, naročito zbog simptoma koji se javljaju u nervnom sistemu (videti odeljke 4.3 i 4.4).

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 4.4 i 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

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

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 4.5).

Istovremena primena sa elbasvirom (EBR) i grazoprevirom (GZR) usled mogućnosti značajnog smanjenja koncentracije EBR i GZR u plazmi (videti odeljak 4.5).

Biljni preparati koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*) zbog rizika od smanjenih koncentracija efavirenza u plazmi i umanjenih kliničkih efekata efavirenza (videti odeljak 4.5).

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 ejekeijske 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.

4.4. 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).

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

Ne preporučuje se istovremena primena sofosbuvira/velpatasvira sa efavirenzom (videti odeljak 4.5). Ne preporučuje se istovremena primena velpatasvira/sofosbuvira/voksilaprevira sa efavirenzom (videti odeljak 4.5).

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 4.5).

Ne preporučuje se istovremena primena sa ekstraktima biljke *Ginkgo biloba* (videti odeljak 4.5).

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. Incidenca 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 4.8).

Iskustvo sa efavirenzom kod pacijenata kod kojih je prekinuta terapija drugim antiretrovirusnim lekovima iz NNRTI grupe je ograničeno (videti odeljak 4.8). 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 4.8).

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 4.8). 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 4.5). 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 4.8). 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 efavirenta (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Treba razmotriti alternative efavirentu 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 efavirenta uz hranu može povećati izloženost efavirentu (videti odeljak 5.2), što može dovesti do povećane učestalosti neželjenih dejstava (videti odeljak 4.8). Preporučuje se uzimanje efavirenta 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 izloženošću 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 4.3 i 5.2) 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 efavirenta kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre zbog intenzivnog metabolizma efavirenta 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 4.2).

Bezbednost i efikasnost efavirenta 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 efavirentom treba uporediti sa potencijalnim rizikom od znatne toksičnosti po jetru. Kod takvih pacijenata treba razmotriti ukidanje ili prekid terapije (videti odeljak 4.8).

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 efavirenza nije proučavana kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom; međutim, manje od 1% doze efavirenza izlučuje se urinom u nepromenjenom obliku, pa bi uticaj oštećenja funkcije bubrega na eliminaciju efavirenza trebalo da bude minimalan (videti odeljak 4.2). Nema iskustva kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem funkcije bubrega, pa se preporučuje pažljivo praćenje bezbednosti primene efavirenza 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 efavirenza 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 Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze.

4.5. 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).

Izloženost efavirenzom može se povećati kada se primenjuje sa lekovima (npr. ritonaviro) 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 efavirenza u plazmi. Istovremena primena sa kantarionom je kontraindikovana (videti odeljak 4.3). Ne preporučuje se istovremena primena sa ekstraktima biljke *Ginkgo biloba* (videti odeljak 4.4).

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 4.3).

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 4.3).

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 4.3).

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 4.3).

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/ritonavikom 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/ritonavikom 100 mg jednom dnevno uveče bez efavirenza. Ovo smanjenje C _{min} atazanavira može imati negativan uticaj na efikasnost atazanavira. **bazirano na istorijskim poređenjima	

<p>Darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg dva puta dnevno*/100 mg dva puta dnevno/600 mg jednom dnevno)</p> <p>*manje od preporučenih doza, slični nalazi su očekivani sa preporučenim dozama</p>	<p>Darunavir: PIK: ↓13% C_{min}: ↓31% C_{max}: ↓15% (indukcija CYP3A4)</p> <p>Efavirenz: PIK: ↑21% C_{min}: ↑17% C_{max}: ↑15% (inhibicija CYP3A4)</p>	<p>Efavirenz u kombinaciji sa darunavirom/ritonavikom 800 mg/100 mg jednom dnevno može dovesti do suboptimalne C_{min} darunavira. Ako se efavirenz primenjuje u kombinaciji sa darunavirom/ritonavikom, 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.</p>
<p>Fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg dva puta dnevno/100 mg dva puta dnevno/600 mg jednom dnevno)</p>	<p>Nema klinički značajne farmakokinetičke interakcije.</p>	<p>Nije potrebno prilagođavanje doze za bilo koji od ovih lekova. Takođe videti dole red o ritonaviru.</p>
<p>Fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz</p>	<p>Interakcije nisu proučavane.</p>	<p>Nije potrebno prilagođavanje doze ni za jedan od ovih lekova.</p>
<p>Fosamprenavir/sakvinavir/efavirenz</p>	<p>Interakcije nisu proučavane.</p>	<p>Nije preporučljivo, jer se očekuje da izloženost prema oba PI bude značajno smanjena.</p>
<p>Indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg jednom dnevno)</p>	<p>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)</p> <p>Efavirenz: Nema klinički značajne farmakokinetičke interakcije.</p>	<p>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.</p> <p>Nije potrebno prilagođavanje doze za efavirenz kada se daje sa indinavirom ili indinavir/ritonavir kombinacijom.</p>
<p>Indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg dva puta dnevno/100 mg dva puta dnevno/600 mg jednom dnevno)</p>	<p>Indinavir: PIK: ↓25% (↓16 do ↓32)^b C_{max}: ↓17% (↓6 do ↓26)^b C_{min}: ↓50% (↓40 do ↓59)^b</p> <p>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>Takođe videti dole red o ritonaviru.</p>

<p>Lopinavir/ritonavir meke kapsule ili oralni rastvor/efavirenz</p> <p>Lopinavir/ritonavir tablete/efavirenz</p> <p>(400 mg/100 mg dva puta dnevno/600 mg jednom dnevno)</p> <p>(500 mg/125 mg dva puta dnevno/600 mg jednom dnevno)</p>	<p>Značajno smanjenje izloženosti lopinaviru.</p> <p>Lopinavir koncentracije: ↓30-40%</p> <p>Lopinavir koncentracije: slično lopinavir/ritonavir kombinaciji 400 mg/100 mg dva puta dnevno bez efavirena</p>	<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.</p> <p>Takođe videti dole red o ritonaviru.</p>
<p>Nelfinavir/efavirenz</p> <p>(750 mg q8h/600 mg jednom dnevno)</p>	<p>Nelfinavir:</p> <p>PIK: ↑20% (↑8 do ↑34)</p> <p>C_{max}: ↑21% (↑10 do ↑33)</p> <p>Ova kombinacija se generalno dobro podnosi.</p>	<p>Nije potrebno podešavanje doze ni za jedan lek.</p>
<p>Ritonavir/efavirenz</p> <p>(500 mg dva puta dnevno/600 mg jednom dnevno)</p>	<p>Ritonavir:</p> <p>Jutarnji PIK: ↑18% (↑6 do ↑33)</p> <p>Večernji PIK: ↔</p> <p>Jutarnji C_{max}: ↑24% (↑12 do ↑38)</p> <p>Večernji C_{max}: ↔</p> <p>Jutarnji C_{min}: ↑42% (↑9 do ↑86)^b</p> <p>Večernji C_{min}: ↑24% (↑3 do ↑50)^b</p> <p>Efavirenz:</p> <p>PIK: ↑21% (↑10 do ↑34)</p> <p>C_{max}: ↑14% (↑4 do ↑26)</p> <p>C_{min}: ↑25% (↑7 do ↑46)^b</p> <p>(inhibicija oksidativnog metabolizma posredovanog CYP izoenzimima)</p> <p>Kada se efavirenz davao sa ritonavir 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 efavirena sa niskim dozama ritonavira (100 mg, jednom ili dva puta dnevno).</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>
<p>Sakvinavir/ritonavir/efavirenz</p>	<p>Interakcija nije proučavana.</p>	<p>Nisu dostupni podaci da bi se napravila preporuka doze. Takođe videti red o ritonaviru iznad. Primena efavirena u kombinaciji sa sakvinavirom kao jedinim inhibitorom proteaze nije preporučljiva.</p>
<p>Antagonisti CCR5</p>		

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% 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%.	Plazma koncentracije boceprevira su bile smanjene kada je primenjivan zajedno sa efavirentom. Klinički ishod ovog posmatranog smanjenja koncentracije boceprevira nije direktno procenjen.
Telaprevir/efavirenz (1125 mg q8h/600 mg jednom dnevno)	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)	Ukoliko se istovremeno primenjuju efavirenz i telaprevir, telaprevir treba primeniti u dozi od 1125 mg na svakih 8 sati.

	C_{\min} : ↓10% (↑1 do ↓19) (indukcija CYP3A efavirenzom)	
Simeprevir/efavirenz (150 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)	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)	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 efavirenta se ne preporučuje.
Sofosbuvir/velpatasvir	↔sofosbuvir ↓velpatasvir ↔efavirenz	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. Istovremena primena sofosbuvira/velpatasvira sa efavirenzom se ne preporučuje. Za više informacija pogledati podatke za propisivanje lekova sofosbuvir/velpatasvir.
Velpatasvir/sofosbuvir/voksilaprevir	↓velpatasvir ↓voksilaprevir	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/ voksilaprevira.
Inhibitor proteaze: elbasvir/grazoprevir	↓elbasvir ↓grazoprevir ↔efavirenz	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	Istovremena primena

	↓pibrentasvir	glekaprevira/pibrentasvira sa efavirenzom može značajno da umanji koncentracije glekaprevira i pibrentasvira u plazmi, dovodeći do smanjenog terapijskog efekta. Ne preporučuje se istovremena primena glekaprevira/pibrentasvira sa efavirenzom. 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) Klaritromicin 14-hidroksimetabolit: PIK: ↑34% (↑18 do ↑53) C _{max} : ↑49% (↑32 do ↑69) Efavirenz: PIK: ↔ C _{max} : ↑11% (↑3 do ↑19) (CYP3A4 indukcija) Osip se javio kod 46% neinficiranih dobrovoljaca koji su primali efavirenz i klaritromicin.	Klinički značaj ovih promena u plazma nivoima klaritromicina nije poznat. Alternativa klaritromicinu (npr. azitromicin) se može razmotriti. Nije potrebno podešavanje doze za efavirenz.
Ostali makrolidni antibiotici (npr. eritromicin)/efavirenz	Interakcije nisu proučavane.	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) Efavirenz: PIK: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓12% (↓24 do ↑1) (CYP3A4 indukcija)	Kada se primenjuje istovremeno sa efavirenzom potrebno je povećati dnevnu dozu rifabutina za 50%. Razmotriti udvostručavanje doze rifabutina u režimima gde se rifabutin daje 2 do 3 puta nedeljno u 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).
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)	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.
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 efavirenza, osim u slučajevima kada je korist terapije za pacijenta veća od njenog rizika.
Vorikonazol/efavirenz (200 mg dva puta dnevno/400 mg jednom dnevno) Vorikonazol/efavirenz (400 mg dva puta dnevno/300 mg jednom dnevno)	Vorikonazol: PIK: ↓77% C _{max} : ↓61% Efavirenz: PIK: ↑44% C _{max} : ↑38% Vorikonazol: PIK: ↓7% (↓23 do ↑13)* C _{max} : ↑23% (↓1 do ↑53)* Efavirenz: PIK: ↑17% (↑6 do ↑29)** C _{max} : ↔** *u poređenju sa 200 mg dva puta dnevno kao monoterapija **u poređenju sa 600 mg jednom dnevno kao monoterapija (kompetitivna inhibicija oksidativnog metabolizma)	Kada se efavirenz istovremeno primenjuje sa vorikonazolom, doza održavanja vorikonazola se mora povećati na 400 mg dva puta dnevno, a doza efavirenza se mora smanjiti za 50%, tj. na 300 mg jednom dnevno. Kada se terapija vorikonazolom prekine, inicijalna doza efavirenza se mora vratiti.
Flukonazol/efavirenz (200 mg jednom dnevno/400 mg jednom dnevno)	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	Artemeter: PIK: ↓51%	Kod istovremene primene efavirenza i

po 4 tablete svaka 3 dana/600 mg jednom dnevno)	C _{max} : ↓21% Dihidroartemisinin: PIK: ↓46% C _{max} : ↓38% Lumefantrin: PIK: ↓21% C _{max} : ↔ Efavirenz: PIK: ↓17% C _{max} : ↔ (CYP3A4 indukcija)	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 efavirenzom 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) 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	Ne može se dati preporuka za doziranje. Treba razmotriti primenu alternativnog antikonvulziva. Potrebno je periodično pratiti koncentraciju karbamazepina u plazmi.

	nepromenjeni. Istovremena primena viših doza bilo efavirena ili karbamazepina nije proučavana.	
Fenitoin, fenobarbital i ostali antikonvulzivi koji su supstrati CYP450 izoenzima	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 efavirenzom.	Kada se efavirenz istovremeno primenjuje sa antikonvulzivima koji su supstrati CYP450 izoenzima, treba sprovoditi periodični monitoring nivoa antikonvulziva.
Valproinska kiselina/efavirenz (250 mg dva puta dnevno/600 mg jednom dnevno)	Nema klinički značajnog efekta na farmakokinetiku efavirena. Ograničeni podaci ukazuju na to da nema klinički značajnog efekta na farmakokinetiku valproinske kiseline.	Nije potrebno prilagođavanje doze za efavirenz. Pacijente treba pratiti zbog kontrole epileptičnih napada.
Vigabatrin/efavirenz Gabapentin/efavirenz	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.	Nije potrebno podešavanje doze ni za jedan lek.
ANTIDEPRESIVI		
Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI)		
Sertralin/efavirenz (50 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)	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)	Povećanje doze setralina treba da bude vođeno kliničkim odgovorom. Nije potrebno podešavanje doze za efavirenz.
Paroksetin/efavirenz (20 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)	Bez klinički značajne farmakokinetičke interakcije.	Nije potrebno podešavanje doze ni za jedan lek.
Fluoksetin/efavirenz	Interakcije nisu proučavane. Pošto fluoksetin deli sličan metabolički put sa paroksetinom, tj. ima jak CYP2D6 inhibitorski efekat, slično odsustvo interakcije se očekuje i za fluoksetin.	Nije potrebno podešavanje doze ni za jedan lek.
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) Povećanje farmakokinetičkih parametara efavirenta se ne smatra klinički značajnim.	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	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: 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)	Nivoe holesterola treba povremeno pratiti. Podešavanje doze atorvastatina može biti potrebno (videti Sažetak karakteristika leka za atorvastatin). Nije potrebno podešavanje doze za efavirenz.
Pravastatin/efavirenz (40 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)	Pravastatin: PIK: ↓40% (↓26 do ↓57)	Vrednosti holesterola treba povremeno pratiti. Podešavanje

jednom dnevno)	C_{max} : ↓18% (↓59 do ↑12)	doze pravastatina može biti potrebno (videti Sažetak karakteristika leka za pravastatin). 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) Istovremena primena efavirenta sa atorvastatinom, pravastatinom ili simvastatinom nije uticala na PIK ili C_{max} vrednosti efavirenta.	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	Interakcije nisu proučavane. Ne očekuju se interakcije sa efavirentom 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).
Injekcija: Depo-medroksiprogesteron acetat (DMPA)/efavirenz (150 mg IM pojedinačna doza DMPA)	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	Zbog toga što su na raspolaganju ograničene informacije, pored hormonskih kontraceptiva, mora se koristiti i pouzdani metod barijerne kontracepcije (videti odeljak 4.6).

	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.	
Implantat: Etonogestrel/efavirenz	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.	Pored hormonskih kontraceptiva mora se koristiti i pouzdani metod barijerne kontracepcije (videti odeljak 4.6).
IMUNOSUPRESIVI		
Imunosupresivi koji se metabolišu preko CYP3A4 (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interakcije nisu proučavane. Može se očekivati smanjena izloženost imunosupresivima (CYP3A4 indukcija). Za ove imunosupresive se ne smatra da mogu uticati na izloženost efavirentu.	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.
OPIODI		
Metadon/efavirenz (stabilno održavanje, 35-100 mg jednom dnevno/600 mg jednom dnevno)	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.	Istovremenu primenu sa efavirentom treba izbegavati zbog rizika za produženje QTc intervala (videti odeljak 4.3).
Buprenorfin/nalokson/efavirenz	Buprenorfin: PIK: ↓50% Norbuprenorfin: PIK: ↓71% Efavirenz: Nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.	Uprkos smanjenju izloženosti buprenorfinu, ni kod jednog pacijenta nisu uočeni simptomi povlačenja leka. Prilikom istovremene primene možda nije potrebno da se prilagođavaju doze buprenorfina ili efavirenta.

^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.

4.6. 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 efavirenta, 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 efavirenta, 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 efavirenta 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 efavirentu 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).

Dojenje

Efavirenz se izlučuje u majčino mleko. Nema dovoljno podataka o uticaju efavirenta 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 efavirenta 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.

4.7. 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.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Efavirenz je ispitivan 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 efavirenz i to može da dovede do povećanja učestalosti neželjenih dejstava (videti odeljak 4.4).

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 dovela 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, nesanica*
Povremeno	afektna labilnost, agresija, stanje konfuzije, euforično raspoloženje, halucinacije, manija, paranoja, <i>psihoze</i> [†] , pokušaj samoubistva, suicidalna ideja, katatonija*
Retko	<i>deluzija</i> [†] , <i>neuroza</i> [†] , <i>samoubistvo</i> ^{†,*}
Poremećaji nervnog sistema	
Često	<i>poremećaji koordinacije i ravnoteže</i> [†] , poremećaj pažnje (3,6%), vrtoglavica (8,5%), glavobolja (5,7%), nesanica (2,0%)*
Povremeno	agitacija, amnezija, ataksija, poremećaj koordinacije,

	konvulzije, poremećaj razmišljanja*, tremor†
Poremećaji oka	
Povremeno	zamagljen vid
Poremećaji uha i labirinta	
Povremeno	tinitus‡, vertigo
Vaskularni poremećaji	
Povremeno	crvenilo†
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-glutamiltransferaze (GGT)*
Povremeno	akutni hepatitis
Retko	insuficijencija jetre‡**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	osip (11,6%)*
Često	pruritus
Povremeno	eritema multiforme, Stevens-Johnson-ov sindrom*
Retko	fotoalergijski dermatitis†
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 efavirentom. Osip se kod većine pacijenata povlači u toku terapije efavirentom 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 4.4).

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). 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 4.2). 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 4.4).

Osteonekroza

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, naročito kod pacijenata sa generalno priznatim faktorima rizika, uznapredovalim HIV oboljenjem ili dugotrajnom izloženošću kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji (CART). Učestalost osteonekroze nije poznata (videti odeljak 4.4).

Odstupanje od laboratorijskih testova:

Enzimi jetre: kod 3% pacijenata od 1008 pacijenata lečenih sa 600 mg efavirena (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 efavirena i kod 1,5-2% pacijenata lečenih kontrolnim režimima (7% pacijenata lečenih efavirenzom i 3% pacijenata lečenih kontrolnim režimom nakon dugotrajne terapije). Pojedinačna povišenja GGT kod pacijenata koji dobijaju efavirenz 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 efavirenzom 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 4.4).

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 efavirenzom) 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 efavirenzom.

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 efavirenz (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 efavirenzom 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 efavirenz i 2% pacijenata u kontrolnoj grupi prekinuli su lečenje zbog poremećaja funkcije jetre (videti odeljak 4.4).

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

4.9. 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 ugalj 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.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antivirusni lekovi za sistemsku primenu, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze

ATC šifra: J05AG03

Mehanizam dejstva

Efavirenz je NNRTI virusa HIV-1. Efavirenz je nekompetitivni inhibitor reverzne transkriptaze (RT) virusa HIV-1 i ne vrši znatnu inhibiciju HIV-2 RT ili ćelijskih DNK polimeraza (α , β , γ ili δ).

Elektrofiziologija srca

Efekat efavirenza na QTc interval je bio procenjen u otvorenoj, pozitivnoj, placebo kontrolisanoj ukrštenoj QT studiji 3 vrste terapije u 3 razdoblja sa fiksnim pojedinačnim ishodom na 58 zdravih ispitanika sa izraženim polimorfizmom CYP2B6. Srednja vrednost C_{max} efavirenza kod ispitanika sa genotipom CYP2B6 *6/*6 nakon primene dnevne doze od 600 mg tokom 14 dana bila je 2,25 puta veća od srednje vrednosti C_{max} koja je primećena kod ispitanika sa genotipom CYP2B6 *1/*1. Primećen je pozitivan odnos između koncentracije efavirenza i produženja QTc intervala. Na osnovu odnosa koncentracije i QTc intervala, srednja vrednost produženja QTc intervala i gornja granica intervala pouzdanosti od 90% iznose 8,7 ms i 11,3 ms kod ispitanika sa genotipom CYP2B6*6/*6 nakon primene dnevne doze od 600 mg tokom 14 dana (videti odeljak 4.5).

Antivirusna aktivnost

Slobodna koncentracija efavirenza potrebna za 90 do 95% inhibicije divljeg tipa ili laboratorijskih izolata rezistentnih na zidovudin i kliničkih izolata *in vitro* kretala se od 0,46 do 6,8 nanoM u limfoblastoidnim ćelijskim linijama, mononuklearnim ćelijama periferne krvi (PBMC) i kulturama makrofaga/monocita.

Rezistencija

Jačina efavirenza u kulturi ćelija u borbi protiv varijanti virusa sa supstitucijama aminokiselina na pozicijama 48, 108, 179, 181 ili 236 u RT ili varijanti sa supstitucijama aminokiselina u proteazi bila je slična jačini uočenoj protiv sojeva virusa divljeg tipa. Pojedinačne supstitucije koje su dovele do najveće

rezistencije na efavirenz u kulturi ćelija odgovaraju promeni leucina u izoleucin na poziciji 100 (L100I, rezistencija veća od 17 do 22 puta) i lizina u asparagin na poziciji 103 (K103N, rezistencija veća od 18 do 33 puta). Gubitak osetljivosti veći od 100 puta uočen je u borbi protiv varijanti HIV-a koje vrše ekspresiju K103N pored drugih supstitucija aminokiseline u RT.

K103N je najčešće uočena supstitucija RT kod izolata virusa od pacijenata koji su imali znatan povratak broja virusa (*“rebound”*) u toku kliničkih studija efavirenta u kombinaciji sa indinavirom ili zidovudinom+lamivudinom. Ova mutacija je uočena kod 90% pacijenata koji dobijaju efavirenz uz virološki neuspeh. Uočene su i supstitucije u RT na pozicijama 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ili 225, ali sa manjom učestalošću i često samo u kombinaciji sa K103N. Šema supstitucija aminokiseline u RT koja se dovodi u vezu sa rezistencijom na efavirenz bila je nezavisna od drugih antivirusnih lekova koji se koriste u kombinaciji sa efavirentom.

Ukrštena rezistencija

Profil ukrštene rezistencije efavirenta, nevirapina i delavirdina u kulturi ćelija pokazao je da supstitucija K103N prenosi gubitak osetljivosti na sva tri NNRTI. Dva od tri ispitana klinička izolata rezistentna na delavirdin bila su ukršteno rezistentna na efavirenz i sadržala su supstituciju K103N. Treći izolat koji je imao supstituciju na poziciji 236 u RT nije bio ukršteno rezistentan na efavirenz.

Izolati virusa dobijeni iz mononuklearnih ćelija periferne krvi pacijenata uključenih u kliničke studije efavirenta koji su imali dokazanu neuspešnu terapiju (*“rebound”* broja virusa) proučavani su u smislu osetljivosti na NNRTI. Trinaest izolata koji su prethodno bili okarakterisani kao otporni na efavirenz takođe su bili rezistentni na nevirapin i delavirdin. Kod pet od ovih izolata rezistentnih na NNRTI otkriveno je da imaju K103N ili supstituciju valin u izoleucin na poziciji 108 (V108I) u RT. Tri testirana izolata iz neuspele terapije efavirentom ostali su i dalje osetljivi na efavirenz u kulturi ćelija i bili su osetljivi i na nevirapin i delavirdin.

Mali je potencijal ukrštene rezistencije između efavirenta i inhibitora proteaze zbog različitih ciljnih mesta dejstva enzima. Mali je potencijal ukrštene rezistencije između efavirenta i NRTI zbog različitih mesta vezivanja za ciljna mesta dejstva i mehanizma dejstva.

Klinička efikasnost

Efavirenz nije ispitivan u kontrolisanim studijama na pacijentima sa uznapredovalim HIV oboljenjem, odnosno sa brojem CD4 <50 ćelija/mm³ ili kod pacijenata ranije lečenih sa PI ili NNRTI. Ograničeno je kliničko iskustvo u kontrolisanim studijama sa kombinacijama koje su uključivale didanozin ili zalcitabin.

Dve kontrolisane studije (006 i ACTG 364) efavirenta u kombinaciji sa NRTI i/ili PI u trajanju od oko godinu dana pokazale su smanjenje broja virusa ispod granice kvantifikacije testa i povećanje broja CD4 limfocita kod pacijenata koji ranije nisu dobijali antiretrovirusnu terapiju i kod pacijenata sa HIV infekcijom koji su ranije primali NRTI. Studija 020 pokazala je sličnu aktivnost kod pacijenata koji su ranije primali NRTI duže od 24 nedelje. Doza efavirenta u ovoj studiji iznosila je 600 mg jednom dnevno, doza indinavira bila je 1000 mg na 8 sati kada se koristi sa efavirentom, i 800 mg na 8 sati kada se koristi bez efavirenta. Doza nelfinavira iznosila je 750 mg i davala se tri puta dnevno. U obe ove studije korišćene su standardne doze NRTI koje se daju na 12 sati.

Studijom 006, randomizovanim, otvorenim ispitivanjem vršilo se upoređivanje efavirenta+zidovudina+lamivudina ili efavirenta+indinavira sa indinavirom+zidovudinom+lamivudinom kod 1266 pacijenata od kojih se zahtevalo da prilikom uključivanja u studiju prethodno nisu primali efavirenz, lamivudin, NNRTI i PI. Srednji početni broj CD4 ćelija iznosio je 341 ćelija/mm³, a srednji početni nivo HIV-RNK bio je 60250 kopija/mL. U Tabeli 2 prikazani su rezultati efikasnosti studije 006 na podgrupi od 614 pacijenata koji su bili prijavljeni najmanje 48 nedelja. Za pacijente u analizi stope odgovora (nezavršena studija jednako neuspešna analiza [NC=F]) koji su iz bilo kog razloga okončali svoje učešće u studiji pre vremena ili kojima nedostaje merenje HIV-RNK koje je ili nastavljeno ili kojem je usledilo

merenje iznad granice kvantifikacije testa smatralo se da imaju HIV-RNK iznad 50 ili iznad 400 kopija/mL u vremenskim tačkama koje nedostaju.

Tabela 2: Rezultati efikasnosti studije 006

		Stope odgovora (NC=F ^a) HIV-RNK u plazmi		Srednja razlika između početnog broja ćelija CD4 ćelije/mm ³ (S.E.M. ^c)
		<400 kopija/mL (95% C.I. ^b)	<50 kopija/mL (95% C.I. ^b)	
Terapijski režim ^d	n	48 nedelja	48 nedelja	48 nedelja
EFV+	202	67%	62%	187
ZDV+3TC		(60%, 73%)	(55%, 69%)	(11,8)
EFV+IDV	206	54%	48%	117
		(47%, 61%)	(41%, 55%)	(11,3)
IDV+	206	45%	40%	153
ZDV+3TC		(38%, 52%)	(34%, 47%)	(12,3)

^a NC=F – nezavršena studija=neuspeh

^b C.I. – interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

^c S.E.M. – standardna greška srednje vrednosti (engl. *standard error of mean*)

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

Dugoročni rezultati studije 006 u 168. nedelji (160 pacijenata je završilo studiju sa terapijom EFV+IDV, 196 pacijenata sa EFV+ZDV+3TC i 127 pacijenata sa IDV+ZDV+3TC) navode na zaključak o trajnosti odgovora u smislu procenta pacijenata sa <400 kopija/mL RNK HIV-a, <50 kopija/mL RNK HIV-a i u smislu srednje promene u odnosu na početni broj ćelija CD4.

U Tabeli 3 predstavljeni su rezultati efikasnosti studija ACTG 364 i 020. Za studiju ACTG 364 prijavilo se 196 pacijenata koji su lečeni sa NRTI ali ne i sa PI ili NNRTI. Za studiju 020 prijavilo se 327 pacijenata koji su lečeni sa NRTI ali ne i sa PI ili NNRTI. Lekarima je bilo dozvoljeno da promene režim NRTI svog pacijenta po prijavljivanju za studiju. Stope odgovora bile su najveće kod pacijenata koji su promenili NRTI.

Tabela 4: Rezultati efikasnosti studija ACTG 364 i 020

Broj studije/ Terapijski režimi ^b		Stope odgovora (NC=F ^a) HIV-RNK u plazmi				Srednja razlika u odnosu na početni broj CD4 ćelija	
		n	%	(95% C.I. ^c)	%	(95% C.I.)	ćelija/mm ³
e			<500 kopija/mL		<50 kopija/mL		
EFV+NFV+NRTI	65	70	(59,82)	---	---	107	(17,9)
EFV+NRTI	65	58	(46,70)	---	---	114	(21,0)
NFV+NRTI	66	30	(19,42)	---	---	94	(13,6)
Studija 020 24 nedelje			<400 kopija/mL		<50 kopija/mL		
EFV+IDV+NRTI	157	60	(52,68)	49	(41,58)	104	(9,1)
IDV+NRTI	170	51	(43,59)	38	(30,45)	77	(9,9)

^a NC=F – nezavršena studija=neuspeh

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

^c C.I. – interval pouzdanosti za procenat pacijenata koji su odgovarili na terapiju

^d S.E.M. – standardna greška srednje vrednosti

--- nije urađeno

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje AI266922 bilo je otvoreno ispitivanje za procenu farmakokinetike, bezbednosti, podnošljivosti i antivirusnog dejstva efavirenza u kombinaciji sa didanozinom i emtricitabinom kod pedijatrijskih pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni i kod onih koji su već lečeni antiretrovirusnim lekovima. Trideset sedmoro pacijenata starosti od 3 meseca do 6 godina (medijana 0,7 godina) lečeno je efavirenzom. Na početku ispitivanja je medijana HIV-1 RNK u plazmi iznosila 5,88 log₁₀ kopija/mL, medijana broja CD4+ ćelija iznosila je 1144 ćelija/mm³, a medijana procenta CD4+ iznosila je 25%. Medijana vremena provedenog u ispitivanom lečenju bila je 132 nedelje; 27% pacijenata je prekinulo lečenje pre 48. nedelje. Primenom ITT analize, ukupan udeo pacijenata sa HIV RNK <400 kopija/mL i <50 kopija/mL u 48. nedelji bio je 57% (21/37), odnosno 46% (17/37), ovim redom. Medijana porasta broja CD4+ ćelija od početne vrednosti do 48. nedelje iznosila je 215 ćelija/mm³, a medijana porasta procenata CD4+ ćelija iznosila je 6%.

Ispitivanje PACTG 1021 bilo je otvoreno ispitivanje za procenu farmakokinetike, bezbednosti, podnošljivosti i antivirusnog dejstva efavirenza u kombinaciji sa didanozinom i emtricitabinom kod pedijatrijskih pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni antivirusnim lekovima. Četrdeset tri pacijenta starosti od 3 meseca do 21 godine (medijana 9,6 godina) lečeno je efavirenzom. Na početku ispitivanja je medijana HIV-1 RNK u plazmi iznosila 4,8 log₁₀ kopija/mL, medijana broja CD4+ ćelija iznosila je 367 ćelija/mm³, a medijana procenta CD4+ iznosila je 18%. Medijana vremena provedenog u ispitivanom lečenju bila je 181 nedelja; 16% pacijenata je prekinulo lečenje pre 48. nedelje. Primenom ITT analize, ukupan udeo pacijenata sa HIV RNK <400 kopija/mL i <50 kopija/mL u 48-oj nedelji bio je 77% (33/43), odnosno 70% (30/43), ovim redom. Medijana porasta broja CD4+ ćelija od početne vrednosti do 48. nedelje iznosila je 238 ćelija/mm³, a medijana porasta procenata CD4+ ćelija iznosila je 13%.

Ispitivanje PACTG 382 bilo je otvoreno ispitivanje za procenu farmakokinetike, bezbednosti, podnošljivosti i antivirusnog dejstva efavirenza u kombinaciji sa nelfinavirom i NRTI lekovima kod pedijatrijskih pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni i kod onih koji su već lečeni NRTI lekovima. Stotinu dva pacijenta starosti od 3 meseca do 16 godina (medijana 5,7 godina) lečeno je efavirenzom. Osamdeset sedam posto pacijenata prethodno je primilo antiretrovirusnu terapiju. Na početku ispitivanja je medijana HIV-1 RNK u plazmi iznosila 4,57 log₁₀ kopija/mL, medijana broja CD4+ ćelija iznosila je 755 ćelija/mm³, a medijana procenta CD4+ iznosila je 30%. Medijana vremena provedenog u ispitivanom lečenju bila je 118 nedelja; 25% pacijenata je prekinulo lečenje pre 48. nedelje. Primenom ITT analize, ukupan udeo pacijenata sa HIV RNK <400 kopija/mL i <50 kopija/mL u 48. nedelji bio je 57% (58/102), odnosno 43% (44/102). Medijana porasta broja CD4+ ćelija od početne vrednosti do 48. nedelje iznosila je 128 ćelija/mm³, a medijana porasta procenata CD4+ ćelija iznosila je 5%.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Maksimalne koncentracije efavirenza u plazmi od 1,6-9,1 mikroM su dostignute za 5 sati nakon pojedinačnih oralnih doza od 100 mg do 1600 mg koje su date neinficiranim dobrovoljcima. Dozno zavisna povećanja C_{max} i PIK uočena su kod doza do 1600 mg; povećanja nisu bila proporcionalna što navodi na zaključak o smanjenoj resorpciji kod većih doza. Vreme do postizanja maksimalnih koncentracija u plazmi (od 3 do 5 sati) nije se promenilo nakon višestruke doze, a koncentracije u stanju ravnoteže u plazmi dostignute su za 6-7 dana.

Srednja C_{max}, srednja C_{min} i srednja PIK kod pacijenata inficiranih HIV-om a u stanju ravnoteže bile su jednake dnevnim dozama od 200 mg, 400 mg i 600 mg. C_{max} u stanju ravnoteže kod 35 pacijenata koji su dobijali 600 mg efavirenza jednom dnevno bila je 12,9 ± 3,7 mikroM (29%) [srednja vrednost ± S.D. (% C.V.)], C_{min} u stanju ravnoteže bila je 5,6 ± 3,2 mikroM (57%), a PIK je iznosila 184 ± 73 mikroM·h (40%).

Uticaj hrane

PIK i C_{max} jedne doze od 600 mg film tableta efavirenza kod neinficiranih dobrovoljaca bila je povećana za 28% (90% CI: 22-33%) i 79% (90% CI: 58-102%), ovim redom, kada je efavirenz dat uz obrok bogat masnoćama u odnosu na situaciju kada je dat bez masnoća (videti odeljak 4.4).

Distribucija

Efavirenz se u visokom procentu (oko 99,5 - 99,75%) vezuje za proteine iz ljudske plazme, prvenstveno za albumin. Koncentracije efavirenza u cerebrospinalnoj tečnosti kod pacijenata inficiranih vrusom HIV-1 (n=9) koji su dobijali efavirenz od 200 do 600 mg jednom dnevno barem mesec dana bile su u rasponu od 0,26 do 1,19% (u proseku 0,69%) odgovarajuće koncentracije u plazmi. Ovaj procenat je oko 3 puta veći od frakcije efavirenza u plazmi koja se ne vezuje za proteine (slobodne frakcije).

Biotransformacija

Studije na ljudima i *in vitro* studije na mikrozomima ljudske jetre pokazale su da se efavirenz uglavnom metaboliše sistemom citohroma P450 u hidrosilizovane metabolite uz naknadnu glukuronidaciju ovih hidrosilizovanih metabolita. Ovi metaboliti su u suštini neaktivni protiv HIV-1. Studije *in vitro* navode na zaključak da su CYP3A4 i CYP2B6 glavni izoenzimi zaduženi za metabolizam efavirenza i da je on inhibirao CYP450 izoenzime 2C9, 2C19 i 3A4. Efavirenz u studijama *in vitro* nije inhibirao CYP2E1, a inhibirao je CYP2D6 i CYP1A2 samo u koncentracijama koje su bile mnogo veće od onih koje se postižu u kliničkim uslovima.

Izloženost efavirentu u plazmi može se povećati kod pacijenata sa homozigotnom G516T genetskom varijantom izoenzima CYP2B6. Nisu poznate kliničke implikacije ovakvog povezivanja; međutim, ne može se isključiti potencijal povećane učestalosti i ozbiljnosti neželjenih dejstava udruženih sa efavirentom.

Pokazalo se da efavirenz indukuje enzime CYP3A4 i CYP2B6, dovodi do indukcije njegovog sopstvenog metabolizma, što može biti od kliničkog značaja za neke pacijente. Višestruke doze od 200 do 400 mg dnevno u toku 10 dana kod neinficiranih dobrovoljaca dovele su do manjeg obima akumulacije nego što je predviđeno (manje za 22 - 42%) i kraćeg poluvremena eliminacije u poređenju sa primenom pojedinačne doze (videti dole). Takođe je pokazano da indukuje UGT1A1. Izloženost raltegravira (supstrat za UGT1A1) je smanjena u prisustvu efavirenza (videti odeljak 4.5, tabela 1).

Iako *in vitro* podaci pokazuju da efavirenz inhibira CYP2C9 i CYP2C19, postoje kontradiktorni izveštaji i sa povećanom i sa smanjenom izloženošću supstratima ovih enzima pri istovremenoj primeni efavirenza *in vivo*. Ukupan efekat istovremene primene nije jasan.

Eliminacija

Efavirenz ima relativno dug terminalni poluživot od najmanje 52 sata nakon pojedinačnih doza i od 40 do 55 sati nakon višestrukih doza. Oko 14 - 34% radiološki obeležene doze efavirenza se nadoknađuje u urinu, a manje od 1% doze se izlučuje u urinu u obliku nepromenjenog efavirenza.

Oštećenje funkcije jetre

U studiji sa primenom jedne doze leka, došlo je do udvostručavanja poluvremena eliminacije leka kod jednog pacijenta sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh klasa C) što ukazuje na potencijal leka za mnogo veći stepen akumulacije. U studiji sa primenom višestrukih doza nije uočen nikakav značajan efekat na farmakokinetiku efavirenza kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh klasa A) u poređenju sa kontrolnom grupom. Na raspolaganju nema dovoljno podataka da bi se moglo utvrditi da li umereno do teško oštećenje funkcije jetre (Child Pugh klasa B ili C) imaju uticaj na farmakokinetiku efavirenza.

Pol, rasa, stariji pacijenti

Iako ograničeni podaci navode na zaključak da pacijenti iz Azije i sa pacifičkih ostrva mogu pokazivati veću izloženost efavirenz, izgleda da nisu manje tolerantni na efavirenz. Kod starijih pacijenata nisu sprovedene farmakokinetičke studije.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički parametri za efavirenz u stanju dinamičke ravnoteže kod pedijatrijskih pacijenata predviđeni su farmakokinetičkim modelom populacije i prikazani u tabeli 4 prema opsegu telesnih masa koje odgovaraju preporučenim dozama.

Tabela 4: Predviđena farmakokinetika u stanju dinamičke ravnoteže efavirenta (kapsule/posipanje sadržaja kapsule) kod pedijatrijske populacije zaražene virusom HIV-a

Telesna masa	Doza	Srednja vrednost PIK ₍₀₋₂₄₎ mikroM·h	Srednja vrednost C _{max} mikrogram/mL	Srednja vrednost C _{min} mikrogram/mL
3,5 – 5 kg	100 mg	220,52	5,81	2,43
5 – 7,5 kg	150 mg	262,62	7,07	2,71
7,5 – 10 kg	200 mg	284,28	7,75	2,87
10 – 15 kg	200 mg	238,14	6,54	2,32
15 – 20 kg	250 mg	233,98	6,47	2,3
20 – 25 kg	300 mg	257,56	7,04	2,55
25 – 32,5 kg	350 mg	262,37	7,12	2,68
32,5 – 40 kg	400 mg	259,79	6,96	2,69
>40 kg	600 mg	254,78	6,57	2,82

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Prilikom konvencionalnih testova genotoksičnosti efavirenz nije bio mutagen niti klastogen.

Efavirenz je izazvao resorpciju fetusa kod pacova. Malformacije su uočene kod 3 od 20 fetusa/novorodenčadi makaki majmuna lečenih efavirenzom kojima su davane doze koje su dovodile do koncentracija efavirenta u plazmi sličnih koncentracijama kod ljudi. Kod jednog fetusa su uočene anencefalija i jednostrana anoftalmija sa sekundarnim uvećanjem jezika, kod drugog je uočena mikrooftalmija a kod trećeg je uočen rasep nepca. Kod fetusa pacova i zečeva koji su lečeni efavirenzom nisu uočene malformacije.

Kod makaki majmuna kojima je davan efavirenz tokom ≥ 1 godine u dozi koja je dovela do srednjih vrednosti PIK koje su bile oko dva puta veće od doza kod ljudi kojima se daje preporučena doza uočena je bilijarna hiperplazija. Bilijarna hiperplazija se povukla nakon ukidanja doze. Kod pacova je uočena bilijarna fibroza. Povremene konvulzije uočene su kod nekih majmuna koji su dobijali efavirenz ≥ 1 godine u dozama koje su dovele do vrednosti PIK koje su bile od 4 do 13 puta veće od doza kod ljudi kojima je davana preporučena doza (videti odeljak 4.4 i 4.8).

Studije karcinogenosti su pokazale povećanu incidencu tumora jetre i pluća kod ženki miša, ali ne i kod mužjaka miša. Nije poznat mehanizam stvaranja tumora i njegov potencijalni značaj za ljude.

Studije karcinogenosti kod mužjaka miša i kod mužjaka i ženki pacova bile su negativne. Iako nije poznat karcinogeni potencijal kod ljudi, ovi podaci navode na zaključak da je klinička korist od efavirenta veća od potencijalnog karcinogenog rizika kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. 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.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

30 meseci.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. 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.

6.6. 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.

7. NOSILAC DOZVOLE

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

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-00330-18-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

09.08.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2019.