

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Efavirenz Teva 600 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg efavirenz.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 9,98 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Geltona kapsulės formos plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspaudas „Teva“, o kitoje – „7541“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Efavirenz skiriama žmogaus imunodeficito virusu - 1 (ŽIV-1) infekuotų suaugusiųjų, paauglių ir vaikų nuo 3 metų sudėtiniam antivirusiniam gydymui.

Efavirenz poveikis pacientams, sergantiems progresuojančia ŽIV liga, t. y. tiems, kuriems CD4 < 50 ląstelių/mm³ arba kurių gydymas pagal schemas su proteazės inhibitoriais (PI) buvo nesėkmingas, adekvačiai netirtas. Kryžminis atsparumas tarp efavirenz ir PI neaprašytas, tačiau dar nepakanka duomenų apie vėlesnį PI įjungimą į sudėtinį gydymą, kai schemas, kurių sudėtyje yra efavirenz, buvo neefektyvios.

Klinikinės ir farmakologinės informacijos santrauka pateikta 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

Efavirenz būtina vartoti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais (žr. 4.5 skyrių).

Kad geriau būtų toleruojamos nepageidaujamos reakcijos nervų sistemai, rekomenduojama vaistinį preparatą vartoti prieš miegą (žr. 4.8 skyrių).

Suaugusieji ir paaugliams, sveriantiems daugiau kaip 40 kg

Rekomenduojama geriamoji efavirenz, vartojamo kartu su nukleozido analogo atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi (NATI) bei su proteazės inhibitoriumi (PI) ar be jo (žr. 4.5 skyrių), dozė yra 600 mg vieną kartą per parą.

Efavirenz plėvele dengtos tabletės netinka vaikams, sveriantiems mažiau kaip 40 kg. Jiems yra išleisti kitų formų preparatai.

Dozės koregavimas

Jei efavirenas vartojamas kartu su vorikonazolu, palaikomąją vorikonazolo dozę reikia padidinti iki 400 mg kas 12 valandų ir efavireno dozę reikia sumažinti 50%, pvz., iki 300 mg vieną kartą per parą. Baigus gydymą vorikonazolu reikia skirti pradinę efavireno dozę (žr. 4.5 skyrių).

Jeigu 50 kg ir daugiau sveriančiam pacientui efavirenas skiriamas kartu su rifampicinu, reikia pagalvoti, ar nevertėtų efavireno dozę padidinti iki 800 mg per parą (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingos pacientų grupės

Inkstų pažeidimas

Efavireno farmakokinetika netirta pacientams, kuriems yra inkstų nepakankamumas, tačiau mažiau kaip 1% nepakitusio efavireno išsiskiria su šlapimu, todėl inkstų nepakankamumo įtaka efavireno šalinimui turėtų būti labai maža (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų pažeidimas

Pacientai, kuriems yra lengva kepenų liga, gali būti gydomi įprastine rekomenduojama efavireno doze. Dėl nuo dozės priklausomų nepageidaujamų reakcijų, ypač centrinės nervų sistemos, pacientus būtina atidžiai stebėti (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vartojimo metodas

Efavireno rekomenduojama vartoti nevalgius. Pavartojus efavireno su maistu, buvo stebima padidėjusi efavireno koncentracija. Dėl to gali dažniau pasireikšti nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai ar bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas (C klasės pagal *Child-Pugh*) (žr. 5.2 skyrių).

Nevartoti kartu su terfenadinu, astemizolu, cisapridu, midazolamu, triazolamu, pimozidu, bepridiliu ar skalsių alkaloidais (pavyzdžiui, ergotaminu, dihidroergotaminu, ergonovinu ir metilergonovinu), nes efavireno konkurencija dėl CYP3A4 gali slopinti metabolizmą ir sukelti sunkių ir (ar) pavojingų gyvybei nepageidaujamų reakcijų (pvz., širdies aritmijos, pailgėjusio slopinamojo poveikio ar kvėpavimo slopinimo) riziką (žr. 4.5 skyrių).

Negalima vartoti kartu su elbasviru (EBR) ir grazopreviru (GZR) dėl reikšmingo EBR ir GZR koncentracijos plazmoje sumažėjimo galimybės (žr. 4.5 skyrių).

Negalima vartoti jonažolės (*Hypericum perforatum*) turinčių preparatų, nes jie gali sumažinti efavireno koncentraciją kraujo plazmoje ir gydomąjį poveikį (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams:

- kurių šeimos anamnezėje užfiksuota staigi mirtis ar įgimtas pailgėjęs QTc intervalas elektrokardiogramoje, arba kuriems yra bet kuri kita klinikinė būklė, dėl kurios pailgėja QTc intervalas;
- kurių anamnezėje užfiksuota simptomatinė širdies aritmija, arba kuriems yra kliniškai reikšminga bradikardija arba stazinis širdies nepakankamumas esant sumažėjusiai kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijai;
- kurių elektrolitų pusiausvyrą sunkiai sutrikusi (pvz., yra hipokalemija arba hipomagnezemia).

Pacientams, vartojantiems QTc intervalą ilginančių (aritmijas skatinančių) vaistinių preparatų. Tai yra:

- IA ir III grupių klasių vaistiniai preparatai nuo aritmijos;
- neuroleptikai ir antidepresantai;
- tam tikri antibiotikai, įskaitant kai kuriuos makrolidus, fluorochinolonus, imidazolų ir triazolų grupės priešgrybelinius vaistinius preparatus;

- tam tikri sedacijos nesukeliantys antihistamininiai vaistiniai preparatai (terfenadinas, astemizolas);
- cisapridas;
- flekainidas;
- kai kurie vaistiniai preparatai nuo maliarijos;
- metadonas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vien efavirenu negalima gydyti ŽIV ligos arba juo negalima gydyti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie yra neveiksmingi. Kai gydoma tik efavirenu, greitai atsiranda atsparių virusų. Pasirenkant naują(-us) antiretrovirusinį(-ius) vaistą(-us) vartoti kartu su efavirenu, būtina nepamiršti apie galimą kryžminį viruso atsparumą (žr. 5.1 skyrių).

Efavireno nerekomenduojama vartoti kartu su fiksuoto derinio tabletėmis, kurių sudėtyje yra efavireno, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio, nebent to reikėtų dozės korekcijai (pvz., vartojant kartu su rifampicinu).

Su efavirenu nerekomenduojama kartu vartoti sofosbuviro / velpatasviro (žr. 4.5 skyrių).

Su efavirenu nerekomenduojama kartu vartoti velpatasviro / sofosbuviro / voksilapreviro (žr. 4.5 skyrių).

Glekaprevirą / pibrentasvirą vartojant kartu su efavirenu gali reikšmingai sumažėti glekapreviro ir pibrentasviro koncentracija plazmoje ir dėl to sumažėti gydomasis poveikis. Su efavirenu nerekomenduojama kartu vartoti glekapreviro / pibrentasviro (žr. 4.5 skyrių).

Vartoti kartu su ginkmedžio (Ginkgo biloba) ekstraktu nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Gydytojas, skirdamas su efavirenu kitų vaistinių preparatų, privalo perskaityti jų preparato charakteristikų santraukas.

Jei dėl įtariamo netoleravimo nustojama vartoti bet kurį antiretrovirusinį vaistinį preparatą iš vartojamo derinio, reikia spręsti ar kartu nenutraukti visų antiretrovirusinių vaistinių preparatų vartojimo. Išnykus netoleravimo simptomams, antiretrovirusinius vaistinius preparatus galima vėl pradėti vartoti vienu metu. Nerekomenduojama skirti intermituojančiąją (pertraukiamąją) monoterapiją ir laipsniškai vėl pradėti vartoti antiretrovirusinius vaistus, nes didėja galimybė atsirasti atsparių virusų.

Bėrimas

Nesunkus ir vidutinio sunkumo bėrimas, pasitaikęs efavireno klinikinių tyrimų metu, paprastai išnyko toliau gydant. Vartojant tinkamus antihistamininius vaistus ir (ar) kortikosteroidus gali pagerėti toleravimas ir greičiau išnykti bėrimas. Sunkus bėrimas, pasireiškęs pūslėmis, šlapiavimu ar išopėjimu, pasitaikė mažiau kaip 1% efavirenu gydytų pacientų, daugiaformė eritema ar *Stevens-Johnson* sindromas - maždaug 0,1%. Atsiradus sunkiam bėrimui, pasireiškusiam pūslėmis, odos lupimusi, gleivinės pažeidimu ar karščiavimu, gydymą efavirenu reikia nutraukti. Kai gydymas efavirenu nutraukiamas, reikia spręsti apie gydymo kitais antiretrovirusiniais vaistais pertrauką, kad neatsirastų atsparių virusų (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kurie nutraukė gydymą kitais antiretrovirusiniais NNATI grupės vaistais, efavireno vartojimo patirties yra nedaug (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems yra buvę gyvybei pavojingų odos reakcijų (pvz., *Stevens-Johnson* sindromas), kitų NNATI grupės vaistinių preparatų vartojimo metu efavireno skirti nerekomenduojama.

Psichikos sutrikimai

Efavirenu gydytiems pacientams pasitaikė nepageidaujamų psichikos reakcijų. Pacientams, kuriems anksčiau buvo psichikos sutrikimų, yra didesnė sunkių nepageidaujamų psichikos reakcijų rizika. Sunki depresija buvo daug dažnesnė ja sirgusiems asmenims. Vaistą įdiegus į rinką, gauta pranešimų apie sunkią depresiją, mirtį dėl savižudybės, deliuzijas, į psichozę panašų elgesį ir katatoniją. Pacientus būtina įspėti, kad, atsiradus sunkių depresijos, psichozės požymių ar minčių apie savižudybę, nedelsdami kreiptis į

gydytoją, nes šie reiškiniai gali būti susiję su efavirenzo vartojimu. Jeigu tai pasitvirtina, reikia spręsti, ar tolesnio gydymo rizika nėra didesnė už naudą (žr. 4.8 skyrių).

Nervų sistemos sutrikimo požymiai

Klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems ir 600 mg efavirenzo per parą vartojusiems pacientams dažnos nepageidaujamos reakcijos buvo galvos svaigimas, nemiga, mieguistumas, pablogėjęs dėmesingumas, nenormalūs sapnai ir kt. (žr. 4.8 skyrių). Nervų sistemos sutrikimo požymių dažniausiai atsiranda per pirmąsias 1-2 gydymo dienas ir jie paprastai išnyksta po pirmųjų 2-4 savaitių. Pacientus būtina įspėti, kad atsiradę šie dažni simptomai turėtų išnykti gydantis, jie nesusiję su vėliau prasidedančiais retesniais psichikos sutrikimais.

Traukuliai

Efavirenzą vartojusiems pacientams, suaugusiems ir vaikams, pasitaikė traukulių, paprastai tiems, kuriems jau jų yra buvę. Pacientams, kurie kartu vartoja prieštraukulinius vaistinius preparatus, daugiausia metabolizuojamus kepenyse, pvz., fenitoiną, karbamazepiną ir fenobarbitalį, gali tekti periodiškai tirti vaistų koncentraciją kraujo plazmoje. Tiriant vaistų tarpusavio sąveiką, karbamazepino koncentracija kraujo plazmoje sumažėdavo, kai karbamazepinas būdavo kartu vartojamas su efavirenzu (žr. 4.5 skyrių). Pacientams, kuriems yra buvę traukulių, vaistinį preparatą skirti atsargiai.

Kepenų reiškiniai

Vaistiniam preparatui esant rinkoje buvo pastebėti keli kepenų veiklos nepakankamumo atvejai pacientams, kurie kepenų liga nesirgo arba kitų nustatytų rizikos veiksnių neturėjo (žr. 4.8 skyrių). Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų pacientams, kurių kepenų veikla nesutrikusi arba nėra kitų rizikos veiksnių, stebėti kepenų fermentų kiekius.

QTc intervalo pailgėjimas

Užfiksuota QTc intervalo pailgėjimo atvejų vartojant efavirenzą (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Jeigu pacientas vartoja vaistinių preparatų, keliančių *Torsade de Pointes* riziką, arba *Torsade de Pointes* rizika padidėjusi dėl kitos priežasties, reikia įvertinti galimybę vietoje efavirenzo skirti kitą vaistinį preparatą.

Maisto poveikis

Efavirenzą vartojant su maistu, gali padidėti efavirenzo kiekis organizme (žr. 5.2 skyrių), ir dėl to gali dažniau pasireikšti nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama efavirenzą vartoti nevalgius, geriau prieš miegą.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis SARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jiroveci* (anksčiau vadinta *Pneumocystis carinii*) sukelta pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti. Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninį hepatitą) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems sudėtiniais antiretrovirusiniais vaistiniaisiais preparatais (SARG). Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Ypatingos pacientų grupės

Kepenų liga

Pacientams, sergantiems sunkiu kepenų nepakankamumu, efavireno skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius), o pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo kepenų liga, efavireno skirti nerekomenduojama, nes nepakanka duomenų nuspręsti, ar reikia koreguoti dozę. Atsižvelgiant į ekstensyvų citochromo P450 sukeltą efavireno metabolizmą ir nedidelę lėtine kepenų liga sergančių ligonių gydymo patirtį, pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų pažeidimas, efavirenzą reikia skirti atsargiai. Šiuos pacientus būtina atidžiai stebėti, ar neatsiranda nuo dozės priklausomų nepageidaujamų reakcijų, ypač nervų sistemos. Jiems būtina periodiškai atlikti laboratorinius tyrimus kepenų funkcijai įvertinti (žr. 4.2 skyrių).

Efavireno saugumas ir veiksmingumas nenustatytas pacientams, kuriems yra reikšmingų kepenų sutrikimų. Didesnė sunkių ir galimai mirtinų kepenų nepageidaujamų reakcijų rizika yra pacientams, kuriems diagnozuotas lėtinis hepatitas B ar C, taip pat gaunantiems sudėtinį antiretrovirusinį gydymą. Pacientams, kuriems yra predisponuojantis kepenų funkcijos sutrikimas, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą, dažniau būna kepenų funkcijos sutrikimų sudėtinio antiretrovirusinio gydymo metu. Todėl juos reikia atitinkamai stebėti. Jei kepenų ligos eiga blogėja ar transaminazių koncentracija kraujyje nuolat daugiau kaip 5 kartus viršija viršutinę normos ribą, būtina įvertinti tolesnio gydymo efavirenu naudą ir galimą reikšmingo toksinio poveikio kepenims riziką. Tokiems pacientams reikia pagalvoti apie dalinį arba visišką gydymo nutraukimą (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, gydytiems kitais hepatotoksinais vaistiniaisiais preparatais, taip pat rekomenduojama stebėti kepenų fermentų koncentraciją. Jei kartu vartojami ir vaistiniai preparatai nuo hepatito B ar C, žiūrėkite atitinkamų preparatų informaciją.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Efavireno farmakokinetika netirta pacientams, kuriems yra inkstų nepakankamumas. Tačiau su šlapimu išsiskiria mažiau kaip 1% nepakitusio efavireno, todėl inkstų nepakankamumas neturėtų veikti efavireno išsiskyrimo (žr. 4.2 skyrių). Nėra patirties apie vaistinio preparato poveikį pacientams, kuriems yra sunkus inkstų nepakankamumas, todėl vaisto saugumą jiems būtina atidžiai stebėti.

Senyvi pacientai

Senyvų žmonių ištirta per mažai, kad būtų galima nustatyti, ar jų atsakas į gydymą skiriasi nuo jaunesnių pacientų.

Vaikų populiacija

Efavirenz Teva plėvele dengtos tabletės netinka vaikams, jaunesniems nei 3 metų arba sveriantiems mažiau kaip 40 kg.

Bėrimas pasireiškė 59 iš 182 (32 %) efavirenu gydytų vaikų, šešiams iš jų – sunkus. Vaikams, prieš pradėdant gydymą efavirenu, profilaktiškai galima paskirti tinkamų antihistamininių vaistų.

Pagalbinės medžiagos

Laktozė

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Efavirenzas yra CYP3A4, CYP2B6 ir UGT1A1 induktorius *in vivo*. Kartu su efavirenzu vartojant junginius, kurie yra šių fermentų substratai, gali sumažėti jų koncentracija plazmoje. Be to, efavirenzas yra CYP3A4 inhibitorius *in vitro*. Teoriškai, dėl to efavirenzas gali iš pradžių padidinti CYP3A4 substratų ekspoziciją, taigi, CYP3A4 substratus, kurių terapinis indeksas yra siauras, skirti reikia atsargiai (žr. 4.3 skyrių). Efavirenzas gali indukuoti CYP2C19 ir CYP2C9, tačiau *in vitro* taip pat buvo stebėtas jų slopinimas, o suminis vartojimo kartu su šių fermentų substratais poveikis nėra aiškus (žr. 5.2 skyrių).

Ekspozicija efavirenzui gali padidėti vartojant jį kartu su vaistais (pavyzdžiui, ritonaviru) ar maistu (pavyzdžiui, greipfrutų sultimis), kurie slopina CYP3A4 ar CYP2B6 aktyvumą. Šiuos fermentus indukuojantys junginiai arba augaliniai preparatai (pavyzdžiui, Ginkgo biloba ekstraktas ar jonažolė) gali sąlygoti efavirenzui koncentracijos plazmoje sumažėjimą. Skirti kartu su jonažolės preparatais draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Skirti kartu su Ginkgo biloba ekstraktu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

QT pailginantys vaistiniai preparatai

Efavirenzui negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti QTc intervalo pailgėjimą ir *Torsade de Pointes*, t.y. priklausančiais IA ar III antiaritminių vaistinių preparatų grupei, neuroleptikais ir antidepresantais, tam tikrais antibiotikais (kai kuriais makrolidais, fluorochinolonais, imidazolų ir triazolų grupių priešgrybeliniais vaistiniais preparatais), tam tikrais sedacijos nesukeliantiais antihistamininiais vaistiniais preparatais (terfenadinu, astemizolu), cisapridu, flekainidu, kai kuriais vaistiniais preparatais nuo maliarijos ir metadonu (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

Kontraindikacijos vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais

Efavirenzui negalima vartoti kartu su terfenadinu, astemizolu, cisapridu, midazolamu, triazolamu, pimozidu, bepridiliu ar skalsių alkaloidais (pavyzdžiui, ergotaminu, dihidroergotaminu, ergonovinu ir metilergonovinu), kadangi dėl jų metabolizmo slopinimo gali pasireikšti sunkių gyvybei pavojingų reiškinių (žr. 4.3 skyrių).

Elbasviras / grazopreviras

Efavirenzui draudžiama kartu vartoti su elbasviru / grazopreviru, nes gali būti prarastas virusologinis atsakas į elbasvirą / grazoprevirą. Taip yra todėl, kad dėl CYP3A4 indukcijos reikšmingai sumažėja elbasviro ir grazopreviro koncentracija plazmoje (žr. 4.3 skyrių).

Jonažolė (Hypericum perforatum)

Efavirenzui vartoti kartu su jonažole arba augaliniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolės, negalima. Efavirenzui koncentraciją plazmoje gali sumažinti kartu vartojamas jonažolių preparatas. Taip esti dėl to, kad jonažolė sužadina vaistinius preparatus metabolizuojančius fermentus ir (arba) transportinius baltymus. Augalinių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės, vartoti kartu su efavirenzui negalima. Jeigu pacientas jau vartoja jonažolę, reikia jos vartojimą nutraukti bei iširti virusų kiekį ir, jei įmanoma, efavirenzui koncentraciją. Nutraukus jonažolės vartojimą, efavirenzui koncentracija gali padidėti ir gali prireikti koreguoti efavirenzui dozę. Indukuojamasis jonažolės poveikis gali išlikti mažiausiai 2 savaites po gydymo nutraukimo (žr. 4.3 skyrių).

Kitokia sąveika

Sąveika tarp efavireno ir proteazių inhibitorių, antiretrovirusinių vaistinių preparatų ne proteazių inhibitorių ir kitų neantiretrovirusinių vaistinių preparatų yra žemiau pateiktoje 2 lentelėje (padidėjimas žymimas “↑”, sumažėjimas “↓”, nėra pokyčio žymima “↔”, kas 8 arba 12 valandų - “q8h” arba “q12h”). Jei yra, skliausteliuose pateikiamas 90% arba 95% pasikliautinis intervalas. Tyrimai atlikti su sveikais tiriamaisiais, jeigu nenurodyta kitaip.

1 lentelė: Efavireno sąveika su kitais vaistiniais preparatais suaugusiųjų organizme

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} . vidutinis procentinis pokytis kartu su pasikliautiniais intervalais, jei yra ^a (mechanizmas)	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su efavirenu
ANTIINFEKGINIAI		
Priešvirusiniai nuo ŽIV		
Proteazių inhibitoriai (PI)		
Atazanaviras, ritonaviras ir efavirenas (400 mg vieną kartą per parą, 100 mg vieną kartą per parą ir 600 mg vieną kartą per parą, visi vartojami valgio metu) Atazanaviras, ritonaviras ir efavirenas (400 mg vieną kartą per parą, 200 mg vieną kartą per parą ir 600 mg vieną kartą per parą, visi vartojami valgio metu)	Atazanaviro (dienos): AUC: ↔* (↓ 9 iki ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 iki ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 iki ↓ 51) Atazanaviras (dienos): AUC: ↔*/** (↓ 10 iki ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 iki ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 iki ↑ 49) (CYP3A4 indukcija). * Palyginus su 300 mg atazanaviro kartu su 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą vakare vartojimu be efavireno. Šis atazanaviro C _{min} sumažėjimas gali neigiamai paveikti atazanaviro veiksmingumą. ** remiantis istoriniu palyginimu	Efavireno vartoti kartu su atazanaviru ir ritonaviru nerekomenduojama. Jeigu atazanavirą reikia vartoti kartu su NNATI, atidžiai stebint kliniką turbūt tikslinga tiek atazanaviro, tiek ritonaviro dozę atitinkamai padidinti iki 400 mg ir 200 mg vartojant kartu su efavirenu.
Darunaviras, ritonaviras ir efavirenas (300 mg du kartus per parą*, 100 mg du kartus per parą ir 600 mg vieną kartą per parą) *mažiau už rekomenduojamas dozes, tačiau vartojant rekomenduojamomis dozėmis yra tikėtini panašūs radiniai	Darunaviro: AUC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15 % (CYP3A4 indukcija) Efavireno: AUC : ↑21% C _{min} : ↑17% C _{max} : ↑ 15 % (CYP3A4 inhibicija)	Efavireną vartojant kartu su darunaviru 800 mg ir ritonaviro 100 mg doze vieną kartą per parą, darunaviro C _{min} gali tapti suboptimali. Jeigu efavirenas skiriamas kartu su darunaviru ir ritonaviru, darunavirą ir ritonavirą reikia skirti atitinkamai po 600 mg ir 100 mg du kartus per parą. Šį derinį reikia vartoti atsargiai. Taip pat žiūrėkite žemiau eilutę apie ritonavirą.
Fozamprenaviras, ritonaviras ir efavirenas (700 mg du kartus per parą, 100 mg du kartus per parą ir 600 mg vieną kartą per parą)	Klinikai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nėra.	Nei vieno iš šių vaistinių preparatų dozės koreguoti nereikia. Taip pat žiūrėkite žemiau eilutę apie ritonavirą.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min}. vidutinis procentinis pokytis kartu su pasikliautiniais intervalais, jei yra^a (mechanizmas)	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su efavirensu
Fozamprenaviras, nelfinaviras ir efavirensas	Sąveika netirta	Nei vieno iš šių vaistinių preparatų dozės koreguoti nereikia.
Fozamprenaviras, sakvinaviras ir efavirensas	Sąveika netirta	Vartoti nerekomenduojama, kadangi manoma, jog abiejų PI ekspozicija reikšmingai sumažės.
Indinaviras ir efavirensas (800 mg q8h ir 200 mg vieną kartą per parą)	<p>Indinaviro: AUC : ↓ 31% (↓ 8 iki ↓ 47) C_{min} : ↓ 40% Panašus indinaviro ekspozicijos sumažėjimas stebėtas 1000 mg q8h indinaviro vartojant kartu su 600 mg efavirensu per parą. (CYP3A4 indukcija)</p> <p>Efavirensas: Klinikai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nėra.</p>	<p>Kol dar sumažėjusios indinaviro koncentracijos klinikinė reikšmė nenustatyta, į šią farmakokinetinę sąveiką reikia atsižvelgti pasirenkant gydymo schemą, kurioje yra ir efavirensas, ir indinaviro.</p> <p>Vartojant kartu su indinaviru arba indinaviru ir ritonaviru, efavirensas dozės koreguoti nereikia.</p>
Indinaviras, ritonaviras ir efavirensas (800 mg du kartus per parą, 100 mg du kartus per parą ir 600 mg vieną kartą per parą)	<p>Indinaviro: AUC: ↓ 25% (↓ 16 iki ↓ 32)^b C_{max}: ↓ 17% (↓ 6 iki ↓ 26)^b C_{min}: ↓ 50% (↓ 40 iki ↓ 59)^b Efavirensas: Klinikai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nėra. Vidutinė geometrinė indinaviro C_{min} (0,33 mg/l), kai jo buvo vartojama kartu su ritonaviru ir efavirensu, buvo didesnė už vidutinę ankstesnių tyrimų C_{min} (0,15 mg/l), kai buvo vartojama vieno indinaviro po 800 mg kas 8 val. ŽIV-1 infekuotiems pacientams (n = 6) indinaviro ir efavirensas farmakokinetika apskritai buvo panaši į sveikų savanorių.</p>	<p>Taip pat žiūrėkite žemiau eilutę apie ritonavirą.</p>
<p>Lopinaviro ir ritonaviro minkštos kapsulės arba geriamasis tirpalas, efavirensas</p> <p>Lopinaviro ir ritonaviro tabletės, efavirensas 400 mg ir 100 mg du kartus per parą, 600 mg vieną kartą per parą 500 ir 125 mg du kartus per parą, 600 mg vieną kartą per parą</p>	<p>Reikšmingas lopinaviro ekspozicijos sumažėjimas.</p> <p>Lopinaviro koncentracija: ↓ 30 – 40%</p> <p>Lopinaviro koncentracija: panaši kaip vartojant lopinaviro 400 mg ir ritonaviro 100 mg be efavirensas</p>	<p>Vartojant kartu su efavirensu, turbūt tikslinga lopinaviro ir ritonaviro minkštų kapsulių arba geriamojo tirpalo dozės padidinti 33% (4 kapsulės arba ~6,5 ml du kartus per parą vietoj 3 kapsulių arba 5 ml du kartus per parą). Reikia imtis atsargumo priemonių, nes tokio dozės koregavimo kai kuriems pacientams gali nepakakti. Lopinaviro ir ritonaviro dozės reikia</p>

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} , vidutinis procentinis pokytis kartu su pasikliautiniais intervalais, jei yra ^a (mechanizmas)	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su efavirenzu
		padidinti atitinkamai iki 500 mg ir 125 mg du kartus per parą, kai vartojama kartu su 600 mg efavirenzo vieną kartą per parą. Taip pat žiūrėkite žemiau eilutę apie ritonavirą.
Nelfinaviras ir efavirenzas (750 mg q8h ir 600 mg vieną kartą per parą)	Nelfinaviro: AUC: ↑ 20% (↑ 8 iki ↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10 iki ↑ 33) Derinys paprastai gerai toleruojamas.	Abiejų vaistinių preparatų dozių koreguoti nereikia.
Ritonaviras ir efavirenzas (500 mg du kartus per parą ir 600 mg vieną kartą per parą)	Ritonaviro: Ryto AUC: ↑ 18% (↑ 6 iki ↑ 33) Vakaro AUC: ↔ Ryto C _{max} : ↑ 24% (↑ 12 iki ↑ 38) Vakaro C _{max} : ↔ Ryto C _{min} : ↑ 42% (↑ 9 iki ↑ 86) ^b Vakaro C _{min} : ↑ 24% (↑ 3 iki ↑ 50) ^b Efavirenzo: AUC: ↑ 21% (↑ 10 iki ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 iki ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 iki ↑ 46) ^b (su CYP susijusio oksidacinio metabolizmo slopinimas) Kai efavirenzo buvo vartojama kartu su 500 mg arba 600 mg ritonaviro du kartus per parą, derinys toleruotas blogai (pavyzdžiui, pasireiškė galvos svaigimas, pykinimas, parestzija ir padidėjo kepenų fermentų koncentracija). Duomenų apie efavirenzo ir mažos ritonaviro dozės (100 mg vieną arba du kartus per parą) derinio toleravimą nepakanka.	Vartojant efavirenzą kartu su mažomis ritonaviro dozėmis, reikia pagalvoti apie galimus dažnesnius su efavirenzo vartojimu susijusius nepageidaujamus reiškinius dėl galimos farmakokinetinės sąveikos.
Sakvinaviras, ritonaviras ir efavirenzas	Sąveika netirta	Duomenų sudaryti dozavimo rekomendacijoms nėra. Taip pat žiūrėkite aukščiau eilutę apie ritonavirą. Vartoti efavirenzo kartu su sakvinaviru, kaip vieninteliu proteazių inhibitoriumi, nerekomenduojama.
CCR5 antagonistas		
Maravirokas ir efavirenzas (100 mg du kartus per parą ir 600 mg vieną kartą per parą)	Maraviroko: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 iki ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 iki ↓ 62)	Žiūrėkite vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra maraviroko Preparato charakteristikų

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} , vidutinis procentinis pokytis kartu su pasikliautiniais intervalais, jei yra ^a (mechanizmas)	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su efavirenzu
	Efavirenzo koncentracijos nebuvo matuotos, poveikio nesitikima.	santrauką.
Integrazės gijos pernešimo inhibitorius		
Raltegraviras ir efavirenzas (400 mg vienkartinė dozė ir --)	AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1 indukcija)	Raltegraviro dozės koreguoti nereikia.
NATI ir NNATI		
NATI ir efavirenzas	Su efavirenzu ir NATI, išskyrus lamivudiną, zidovudiną ir tenofoviro dizoproksilį, specifiniai sąveikos tyrimai neatlikti. Klinikai reikšminga sąveika nėra tikėtina, nes NATI metabolizuojami kitu negu efavirenzas būdu, todėl jie neturėtų konkuruoti dėl tų pačių metabolizmo fermentų ir eliminacijos būdų.	Abiejų vaistinių preparatų dozių koreguoti nereikia.
NNATI ir efavirenzas	Sąveika netirta.	Kadangi dviejų NNATI skyrimo saugumas ir veiksmingumas nepasitvirtino, vartoti efavirenzo kartu su kitu NNATI nerekomenduojama.
Priešvirusiniai nuo hepatito C		
Bocepreviras ir efavirenzas (po 800 mg 3 kartus per parą ir 600 mg vieną kartą per parą)	Bocepreviro: AUC: ↔ 19 %* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44 % Efavirenzo: AUC: ↔ 20 % C _{max} : ↔ 11 % (CYP3A indukcija - poveikis boceprevirui) *0-8 valandos “Nėra poveikio” (↔) prilygsta apytikriai apskaičiuoto dažnio vidurkio sumažėjimas ≤ 20 % ar apytikriai apskaičiuoto dažnio vidurkio padidėjimas ≤ 25 %	Skiriant kartu su efavirenzu bocepreviro mažiausios koncentracijos plazmoje sumažėdavo. Šio stebėto bocepreviro mažiausios koncentracijos plazmoje sumažėjimo klinikinė baigtis tiesiogiai nėra įvertinta.
Telapreviras ir efavirenzas (po 1125 mg kas 8 valandas ir 600 mg vieną kartą per parą)	Telapreviro (lyginant su 750 mg kas 8 valandas): AUC: ↓ 18 % (nuo ↓ 8 iki ↓ 27) C _{max} : ↓ 14 % (nuo ↓ 3 iki ↓ 24) C _{min} : ↓ 25 % (nuo ↓ 14 iki ↓ 34) Efavirenzo: AUC: ↓ 18 % (nuo ↓ 10 iki ↓ 26) C _{max} : ↓ 24 % (nuo ↓ 15 iki ↓ 32) C _{min} : ↓ 10 % (nuo ↑ 1 iki ↓ 19) (CYP3A indukcija efavirenzu)	Skiriant efavirenzo ir telapreviro derinį, telapreviras vartojamas po 1125 mg kas 8 valandas

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} , vidutinis procentinis pokytis kartu su pasikliautiniais intervalais, jei yra ^a (mechanizmas)	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su efavirenzu
Simepreviras ir efavirenzas (150 mg vieną kartą per parą ir 600 mg vieną kartą per parą)	<p>Simepreviro: AUC: ↓ 71 % (nuo ↓ 67 iki ↓ 74) C_{max}: ↓ 51 % (nuo ↓ 46 iki ↓ 56) C_{min}: ↓ 91 % (nuo ↓ 88 iki ↓ 92) Efavirenzos: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>“Nėra poveikio” (↔) prilygsta apytikriai apskaičiuoto dažnio vidurkio sumažėjimas ≤ 20 % ar apytikriai apskaičiuoto dažnio vidurkio padidėjimas ≤ 25 %</p> <p>(CYP3A4 fermento indukcija)</p>	Simepreviro vartojant kartu su efavirenzu dėl CYP3A indukcijos efavirenzus reikšmingai sumažėjo simepreviro koncentracija plazmoje, dėl ko gali išnykti simepreviro gydymasis poveikis. Simeprevirą skirti kartu su efavirenzu nerekomenduojama.
Sofosbuviras / velpatasviras	↔sofosbuviras ↓velpatasviras ↔efavirenzas	Sofosbuvirą / velpatasvirą vartojant kartu su efavirenzus sumažėjo (maždaug 50 %) sisteminė velpatasviro ekspozicija. Poveikio velpatasvirui mechanizmas yra efavirenzos sukelta CYP3A ir CYP2B6 indukcija. Su efavirenzus nerekomenduojama kartu vartoti sofosbuviro / velpatasviro. Daugiau informacijos rasite sofosbuviro / velpatasviro skyrimo informacijoje.
Velpatasviras / sofosbuviras / voksilapreviras	↓velpatasviras ↓voksilapreviras	Su efavirenzus nerekomenduojama kartu vartoti velpatasviro / sofosbuviro / voksilapreviro, nes tai gali sumažinti velpatasviro ir voksilapreviro koncentraciją. Daugiau informacijos rasite velpatasviro / sofosbuviro / voksilapreviro skyrimo informacijoje.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min}. vidutinis procentinis pokytis kartu su pasikliautinaisiais intervalais, jei yra^a (mechanizmas)	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su efavirenzu
Proteazės inhibitorius: Elbasviras / grazopreviras	↓elbasviras ↓grazopreviras ↔efavirenzas	Efavirenzo draudžiama kartu vartoti su elbasviru / grazopreviru, nes gali būti prarastas virusologinis atsakas į elbasvirą / grazoprevirą. Taip yra todėl, kad dėl CYP3A4 indukcijos reikšmingai sumažėja elbasviro ir grazopreviro koncentracija plazmoje. Daugiau informacijos rasite elbasviro / grazopreviro skyrimo informacijoje.
Glekapreviras / pibrentasviras	↓glekapreviras ↓pibrentasviras	Glekaprevirą / pibrentasvirą vartojant kartu su efavirenzu gali reikšmingai sumažėti glekapreviro ir pibrentasviro koncentracija plazmoje ir dėl to sumažėti gydomasis poveikis. Su efavirenzu nerekomenduojama kartu vartoti glekapreviro / pibrentasviro. Daugiau informacijos rasite glekapreviro / pibrentasviro skyrimo informacijoje.
Antibiotikai		
Azitromicinas ir efavirenzas (600 mg vienkartinė dozė ir 400 mg vieną kartą per parą)	Klinikai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nėra.	Abiejų vaistinių preparatų dozių koreguoti nereikia.
Klaritromicinas ir efavirenzas (500 mg q12h ir 400 mg vieną kartą per parą)	Klaritromicino: AUC: ↓ 39% (↓ 30 iki ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 iki ↓ 35) Klaritromicino 14-hidroksimetabolito: AUC: ↑ 34% (↑ 18 iki ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 iki ↑ 69) Efavirenzo: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 iki ↑ 19) (CYP3A4 indukcija) 46% sveikų savanorių, vartojusių efavirenzą ir klaritromiciną, pasireiškė bėrimas.	Klinikinė šio klaritromicino koncentracijos kraujo plazmoje pokyčio reikšmė nežinoma. Patartina rinktis klaritromicino alternatyvą (pvz., azitromiciną). Efavirenzo dozės koreguoti nereikia.
Kiti makrolidų grupės antibiotikai (pvz., eritromicinas) ir efavirenzas	Sąveika netirta.	Duomenų sudaryti dozavimo rekomendacijoms nėra.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} , vidutinis procentinis pokytis kartu su pasikliautiniais intervalais, jei yra ^a (mechanizmas)	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su efavirenzu
Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai		
Rifabutinas ir efavirenasas (300 mg vieną kartą per parą ir 600 mg vieną kartą per parą)	<p>Rifabutino: AUC: ↓ 38% (↓ 28 iki ↓ 47) C_{max}: ↓ 32% (↓ 15 iki ↓ 46) C_{min}: ↓ 45% (↓ 31 iki ↓ 56)</p> <p>Efavireno: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12% (↓ 24 iki ↑ 1) (CYP3A4 indukcija)</p>	Su efavirenzu vartojamo rifabutino paros dozė reikia padidinti 50%. Kai rifabutinas vartojamas pagal 2-ų arba 3-ų kartų per savaitę schemą kartu su efavirenzu, reikia pagalvoti apie rifabutino dozės padvigubinimą. Tokio dozės keitimo klinikinis poveikis nėra pakankamai ištirtas. Keičiant dozę reikia turėti omenyje individualų toleravimą ir virusologinį atsaką (žr. 5.2 skyrių).
Rifampicinas ir efavirenasas (600 mg vieną kartą per parą ir 600 mg vieną kartą per parą)	<p>Efavireno: AUC: ↓ 26% (↓ 15 iki ↓ 36) C_{max}: ↓ 20% (↓ 11 iki ↓ 28) C_{min}: ↓ 32% (↓ 15 iki ↓ 46) (CYP3A4 ir CYP2B6 indukcija)</p>	50 kg ar daugiau sveriančiam pacientui kartu su rifampicinu vartojamo efavireno paros dozė padidinus iki 800 mg, ekspozicija gali būti panaši, kaip vartojant 600 mg per parą dozę be rifampicino. Šio dozės koregavimo poveikis klinikai nėra pakankamai ištirtas. Koreguojant dozę reikia atsižvelgti, ar pacientas ją toleruoja ir į virusologinį atsaką (žr. 5.2 skyrių). Rifampicino dozės (įskaitant 600 mg) koreguoti nereikia.
Priešgrybeliniai vaistiniai preparatai		
Itrakonazolas ir efavirenasas (200 mg q12h ir 600 mg vieną kartą per parą)	<p>Itrakonazolo: AUC: ↓ 39% (↓ 21 iki ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 iki ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 iki ↓ 58) (itakonazolo koncentracijos sumažėjimas dėl CYP3A4 indukcijos)</p> <p>Hidroksiitakonazolo: AUC: ↓ 37% (↓ 14 iki ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 iki ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 iki ↓ 60)</p> <p>Efavireno: Klinikai reikšmingo farmakokinetinio pokyčio nėra.</p>	Kadangi intrakonazolo dozavimo rekomendacijų sudaryti negalima, reikia pagalvoti apie alternatyvų priešgrybelinį gydymą.
Pozakonazolas ir efavirenasas (-- ir 400 mg vieną kartą per parą ir)	<p>Pozakonazolo: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 45% (UDP-G indukcija)</p>	Reikėtų vengti pozakonazolą vartoti kartu su efavirenzu, išskyrus kai nauda pacientui yra didesnė už riziką.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min}, vidutinis procentinis pokytis kartu su pasikliautinaisiais intervalais, jei yra^a (mechanizmas)	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su efavirenzu
<p>Vorikonazolas ir efavirenasas (200 mg du kartus per parą ir 400 mg vieną kartą per parą)</p> <p>Vorikonazolas ir efavirenasas (400 mg du kartus per parą ir 300 mg vieną kartą per parą)</p>	<p>Vorikonazolo: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61%</p> <p>Efavirensas: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38%</p> <p>Vorikonazolo: AUC: ↓ 7% (↓ 23 iki ↑ 13)* C_{max}: ↑ 23% (↓ 1 iki ↑ 53)*</p> <p>Efavirensas: AUC: ↑ 17% (↑ 6 iki ↑ 29)** C_{max}: ↔** * lyginant su vien 200 mg du kartus per parą doze ** lyginant su vien 600 mg vieną kartą per parą doze (konkurencinis oksidacinio metabolizmo slopinimas)</p>	<p>Efavirenzą vartojant kartu su vorikonazolu, palaikomąją vorikonazolo dozę reikia padidinti iki 400 mg du kartus per parą, o efavirensas dozę reikia sumažinti 50%, t.y. iki 300 mg vieną kartą per parą. Nutraukus gydymą vorikonazolu reikia skirti pradinę efavirensas dozę.</p>
<p>Flukonazolas ir efavirensas (200 mg vieną kartą per parą ir 400 mg vieną kartą per parą)</p>	<p>Klinikai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nėra.</p>	<p>Abiejų vaistinių preparatų dozių koreguoti nereikia.</p>
<p>Ketokonazolas ir kiti imidazolo grupės priešgrybeliniai vaistiniai preparatai</p>	<p>Sąveika netirta.</p>	<p>Duomenų sudaryti dozavimo rekomendacijoms nėra.</p>
Antimaliariniai vaistiniai preparatai		
<p>Artemeteras/lumefantrinas ir efavirensas (20/120 mg tabletės, 6 dozės po 4 tabletes per 3 dienas, ir 600 mg vieną kartą per parą)</p>	<p>Artemeteras: AUC: ↓ 51 % C_{max}: ↓ 21 % Dihidroartemisinas: AUC: ↓ 46 % C_{max}: ↓ 38 % Lumefantrinas: AUC: ↓ 21 % C_{max}: ↔ Efavirensas: AUC: ↓ 17 % C_{max}: ↔ (CYP3A4 indukcija)</p>	<p>Kadangi sumažėjusi artemetero, dihidroartemisino ar lumefantrino koncentracija gali sąlygoti priešmaliarinio veiksmingumo sumažėjimą, efavirenzą skirti kartu su artemetero/lumefantrino tabletėmis rekomenduojama atsargiai</p>
<p>Atovakvonas, proguanilio hidrokloridas ir efavirensas (250 mg ar 100 mg vienkartinė dozė bei 600 mg vieną kartą per parą dozė)</p>	<p>Atovakvono: AUC: ↓ 75 % (nuo ↓ 62 iki ↓ 84) C_{max}: ↓ 44% (nuo ↓ 20 iki ↓ 61) Proguanilio: AUC: ↓ 43 % (nuo ↓ 7 iki ↓ 65) C_{max}: ↔</p>	<p>Reikia vengti atovakvoną / proguanilį skirti kartu su efavirenzu.</p>

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} , vidutinis procentinis pokytis kartu su pasikliautiniais intervalais, jei yra ^a (mechanizmas)	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su efavirenzu
Antiparazitiniai vaistai		
Prazikvantelis	Reikšmingas prazikvantelio koncentracijos plazmoje sumažėjimas, nes efavirenzas sustiprina metabolizmą kepenyse ir kyla rizika, kad gydymas bus neveiksmingas.	Vartoti kartu su prazikvanteliu nerekomenduojama. Jeigu reikia skirti šių vaistinių preparatų derinį, reikia apsvarstyti galimybę skirti didesnę prazikvantelio dozę.
RŪGŠTINGUMĄ MAŽINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Aluminio hidroksido – magnio hidroksido – simetikono turintys antacidiniai vaistiniai preparatai ir efavirenzas (30 ml vienkartinė dozė ir 400 mg vienkartinė dozė) Famotidinas ir efavirenzas (40 mg vienkartinė dozė ir 400 mg vienkartinė dozė)	Nei aliuminio/magnio hidroksido turintys antacidiniai vaistiniai preparatai, nei famotidinas efavirenzos absorbcijos nekeičia.	Nesitikima, kad kartu su efavirenzu vartojami vaistiniai preparatai, keičiantys skrandžio pH, paveiktų efavirenzos absorbciją.
ANKSIOLITIKAI		
Lorazepamas ir efavirenzas (2 mg vienkartinė dozė ir 600 mg vieną kartą per parą)	Lorazepamo: AUC: ↑ 7% (↑ 1 iki ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 iki ↑ 32) Manoma, kad šie pokyčiai nėra klinikai reikšmingi.	Abiejų vaistinių preparatų dozių koreguoti nereikia.
ANTIKOAGULIANTAI		
Varfarinas ir efavirenzas Acenokumarolis ir efavirenzas	Sąveika netirta. Efavirenzas galimai didina arba mažina varfarino ar acenokumarolio koncentraciją plazmoje ir jo poveikį.	Varfarino ar acenokumarolio dozę gali reikėti koreguoti.
PRIŠTRAUKULINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Karbamazepinas ir efavirenzas (400 mg vieną kartą per parą ir 600 mg vieną kartą per parą)	Karbamazepino: AUC: ↓ 27% (↓ 20 iki ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 iki ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 iki ↓ 44) Efavirenzos: AUC: ↓ 36% (↓ 32 iki ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 iki ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 iki ↓ 53) (karbamazepino koncentracija sumažėja dėl CYP3A4 indukcijos; efavirenzos koncentracija sumažėja dėl CYP3 ir CYP2B6 indukcijos). Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai veiklaus karbamazepino epoksido metabolito AUC, C _{max} ir C _{min} nepakito. Tiek efavirenzos, tiek karbamazepino didesnių dozių	Dozavimo rekomendacijų sudaryti negalima. Reikia pagalvoti apie alternatyvų prieštraukulinį gydymą. Karbamazepino koncentraciją plazmoje reikia periodiškai stebėti.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min}. vidutinis procentinis pokytis kartu su pasikliautinaisiais intervalais, jei yra^a (mechanizmas)	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su efavirenzu
	vartojimas kartu nebuvo tirtas.	
Fenitoinas, fenobarbitalis ir kiti prieštraukuliniai vaistiniai preparatai, kurie yra CYP450 izofermento substratai	Sąveika netirta. Efavirenzą vartojant kartu su fenitoinu, fenobarbitaliu ar kitais prieštraukuliniais vaistiniais preparatais, kurie yra CYP450 izofermentų substratai, gali sumažėti arba padidėti kiekvieno preparato koncentracija plazmoje.	Efavirenzą vartojant kartu su prieštraukuliniais vaistiniais preparatais, kurie yra CYP450 izofermentų substratai, reikia periodiškai tirti jų koncentraciją kraujo plazmoje.
Valproinė rūgštis ir efavirenasas (250 mg du kartus per parą ir 600 mg vieną kartą per parą)	Klinikai reikšmingo poveikio efavirenaso farmakokinetikai nėra. Negausūs duomenys rodo, kad klinikai reikšmingo poveikio valproinės rūgšties farmakokinetikai nėra.	Efavirenaso dozės koreguoti nereikia. Reikia stebėti kaip pacientui kontroliuojami traukuliai.
Vigabatrinas ir efavirenasas Gabapentinas ir efavirenasas	Sąveika netirta. Klinikai reikšmingos sąveikos nesitikima, kadangi vigabatrinas ir gabapentinas pašalinami išimtinai su šlapimu nepakitę, todėl nesitikima, kad jie konkuruotų dėl tų pačių metabolizmo fermentų ir šalinimo būdų kaip efavirenasas.	Nei vieno iš šių vaistinių preparatų dozės koreguoti nereikia.
ANTIDEPRESANTAI		
Selektyvūs serotonino atgalinio sugražinimo inhibitoriai (SSAI)		
Sertralinas ir efavirenasas (50 mg vieną kartą per parą ir 600 mg vieną kartą per parą)	Sertralino: AUC: ↓ 39% (↓ 27 iki ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 iki ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 iki ↓ 58) Efavirenaso: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 iki ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 indukcija)	Sertralino dozę reikia didinti vadovaujantis klinikiniu atsaku. Efavirenaso dozės koreguoti nereikia.
Paroksetinas ir efavirenasas (20 mg vieną kartą per parą ir 600 mg vieną kartą per parą)	Klinikai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nėra	Abiejų vaistinių preparatų dozių koreguoti nereikia.
Fluoksetinas ir efavirenasas	Sąveika netirta. Kadangi fluoksetino ir paroksetino metabolizmas yra panašus, t.y. pasireiškia stiprus CYP2D6 slopinamasis poveikis, tikėtina, kad nebus sąveikos ir su fluoksetinu.	Abiejų vaistinių preparatų dozių koreguoti nereikia.
Norepinefrino ir dopamino atgalinio įsiurbimo inhibitoriai		
Bupropionas ir efavirenasas (150 mg vienkartinė dozė (pailginto atpalaidavimo) ir 600 mg vieną kartą per parą dozė)	Bupropiono: AUC: ↓ 55 % (nuo ↓ 48 iki ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (nuo ↓ 21 iki ↓ 47) Hidroksibupropiono: AUC: ↔	Bupropiono dozę didinti reikia pagal klinikinį atsaką, tačiau didžiausios rekomenduojamos bupropiono dozės viršyti negalima. Efavirenaso dozės

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} , vidutinis procentinis pokytis kartu su pasikliautinaisiais intervalais, jei yra ^a (mechanizmas)	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su efavirenzu
	C _{max} : ↑ 50 % (nuo ↑ 20 iki ↑ 80) (CYP2B6 indukcija)	koreguoti nereikia.
ANTIISTAMININIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Cetirizinas ir efavirensas (10 mg vienkartinė dozė ir 600 mg vieną kartą per parą)	Cetirizino: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 iki ↓ 30) Manoma, kad šie pokyčiai klinikai nereikšmingi. Efavirensas: Klinikai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nėra.	Abiejų vaistinių preparatų dozių koreguoti nereikia.
ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ SISTEMĄ VEIKIANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Kalcio kanalų blokatoriai		
Diltiazemas ir efavirensas (240 mg vieną kartą per parą ir 600 mg vieną kartą per parą)	Diltiazemo: AUC: ↓ 69% (↓ 55 iki ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 iki ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 iki ↓ 75) Dezacetildiltiazemo: AUC: ↓ 75% (↓ 59 iki ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 iki ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 iki ↓ 75) N-monodezmetildiltiazemo: AUC: ↓ 37% (↓ 17 iki ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 iki ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 iki ↓ 52) Efavirensas: AUC: ↑ 11% (↑ 5 iki ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 iki ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 iki ↑ 26) (CYP3A4 indukcija) Manoma, kad efavirensas farmakokinetinių rodmenų padidėjimas klinikai nereikšmingas.	Diltiazemo dozę koreguoti reikia vadovaujantis klinikiniu atsaku (žiūrėkite diltiazemo Preparato charakteristikų santrauką). Efavirensas dozės koreguoti nereikia.
Verapamilis, felodipinas, nifedipinas ir nikardipinas	Sąveika netirta. Efavirensą vartojant kartu su kalcio kanalų blokatoriumi, kuris yra fermento CYP3A4 substratas, gali sumažėti kalcio kanalų blokatoriaus koncentracija kraujo plazmoje.	Kalcio kanalų blokatoriaus dozę koreguoti reikia vadovaujantis klinikiniu atsaku (žiūrėkite kalcio kanalų blokatoriaus Preparato charakteristikų santrauką).
LIPIDŲ KIEKĮ MAŽINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
HMG Ko-A reduktazės inhibitoriai		
Atorvastatinas ir efavirensas (10 mg vieną kartą per parą ir 600 mg vieną kartą per parą)	Atorvastatino: AUC: ↓ 43% (↓ 34 iki ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 iki ↓ 26) 2-hidroksiatorvastatino:	Reikia periodiškai stebėti cholesterolio koncentraciją. Gali reikėti koreguoti atorvastatino dozę (žiūrėkite atorvastatino Preparato

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min}. vidutinis procentinis pokytis kartu su pasikliautiniais intervalais, jei yra^a (mechanizmas)	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su efavirenzu
	<p>AUC: ↓ 35% (↓ 13 iki ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 iki ↓ 23)</p> <p>4-hidroksiatorvastatino: AUC: ↓ 4% (↓ 0 iki ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 iki ↓ 51)</p> <p>Bendrojo aktyvių HMG Ko-A reduktazės inhibitorių kiekio: AUC: ↓ 34% (↓ 21 iki ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 iki ↓ 26)</p>	<p>charakteristikų santrauką). Efavirenzo dozės koreguoti nereikia.</p>
<p>Pravastatinas ir efavirenasas (40 mg vieną kartą per parą ir 600 mg vieną kartą per parą)</p>	<p>Pravastatino: AUC: ↓ 40% (↓ 26 iki ↓ 57) C_{max}: ↓ 18% (↓ 59 iki ↑ 12)</p>	<p>Reikia periodiškai stebėti cholesterolio koncentraciją. Gali reikėti koreguoti pravastatino dozę (žiūrėkite pravastatino Preparato charakteristikų santrauką). Efavirenzo dozės koreguoti nereikia.</p>
<p>Simvastatinas ir efavirenasas (40 mg vieną kartą per parą ir 600 mg vieną kartą per parą)</p>	<p>Simvastatino: AUC: ↓ 69% (↓ 62 iki ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 iki ↓ 79)</p> <p>Simvastatino rūgšties: AUC: ↓ 58% (↓ 39 iki ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 iki ↓ 58)</p> <p>Bendrojo aktyvių HMG Ko-A reduktazės inhibitorių kiekio: AUC: ↓ 60% (↓ 52 iki ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 iki ↓ 78) (CYP3A4 indukcija) Efavirenzą vartojant kartu su atorvastatinu, pravastatinu ar simvastatinu, efavirenzo AUC ar C_{max} dydžiai nepakito.</p>	<p>Reikia periodiškai stebėti cholesterolio koncentraciją. Gali reikėti koreguoti simvastatino dozę (žiūrėkite simvastatino Preparato charakteristikų santrauką). Efavirenzo dozės koreguoti nereikia.</p>
<p>Rozuvastatinas ir efavirenasas</p>	<p>Sąveika netirta. Rozuvastatinas daugiausia nepakitęs išsiskiria su išmatomis, todėl sąveikos su efavirenzu nesitikima.</p>	<p>Abiejų vaistinių preparatų dozių koreguoti nereikia.</p>
HORMONINIAI KONTRACEPTIKAI		
<p>Geriamieji: Etinilestradiolis+Norgestimatas/efavirenasas (0,035 mg+0,25 mg vieną kartą per parą/600 mg vieną kartą per parą)</p>	<p>Etinilestradiolio: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8% (↑ 14 iki ↓ 25)</p> <p>Norelgestromino (aktyvaus metabolito): AUC: ↓ 64% (↓ 62 iki ↓ 67) C_{max}: ↓ 46% (↓ 39 iki ↓ 52) C_{min}: ↓ 82% (↓ 79 iki ↓ 85)</p>	<p>Be hormoninių kontraceptikų, būtinai reikia naudoti papildomas patikimas barjerinės kontracepcijos priemones (žr. 4.6 skyrių).</p>

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min}. vidutinis procentinis pokytis kartu su pasikliautinaisiais intervalais, jei yra^a (mechanizmas)	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su efavirenzu
	<p>Levonorgestrelis (aktyvaus metabolito): AUC: ↓ 83% (↓ 79 iki ↓ 87) C_{max}: ↓ 80% (↓ 77 iki ↓ 83) C_{min}: ↓ 86% (↓ 80 iki ↓ 90) (metabolizmo indukcija)</p> <p>Efavirenzo: klinikai reikšmingos sąveikos nėra. Klinikinė šių poveikių reikšmė nežinoma.</p>	
<p>Injekciniai: Depomedroksiprogesterono acetatas (DMPA)/efavirenzas (150 mg vienkartinė DMPA dozė į raumenis)</p>	<p>3 mėnesių trukmės vaistinio preparato sąveikos tyrimo metu reikšmingų MPA farmakokinetikos parametru skirtumų tarp tiriamųjų, gavusių antiretrovirusinį gydymą, kurio sudėtyje buvo efavirenzas, ir antiretrovirusinio gydymo negavusių tiriamųjų, nebuvo nustatyta. Kiti tyrėjai gavo panašius rezultatus, nors antrojo tyrimo metu MPA kiekis kraujo plazmoje buvo labiau nepastovus. Abiejų tyrimų metu efavirenzo ir DMPA vartojusioms tiriamosioms progesterono kiekis kraujo plazmoje išliko mažas ir atitiko ovuliacijos slopinimą.</p>	<p>Kadangi informacijos nepakanka, be hormoninių kontraceptikų, būtina reikia naudoti papildomas patikimas barjerinės kontracepcijos priemones (žr. 4.6 skyrių).</p>
<p>Implantai: etonogestrelis/efavirenzas</p>	<p>Galimas etonogestrelis ekspozicijos sumažėjimas (CYP3A4 indukcija). Vaistiniams preparatui patekus į rinką retkarčiais buvo gauta pranešimų, kad etonogestrelis neapsaugojo nuo nėštumo pacienčių, vartojusių efavirenzo.</p>	<p>Be hormoninių kontraceptikų, būtina reikia naudoti papildomas patikimas barjerinės kontracepcijos priemones (žr. 4.6 skyrių).</p>
IMUNOSUPRESANTAI		
<p>CYP3A4 metabolizuojami imunosupresantai (pvz., ciklosporinas, takrolimuzas, sirolimuzas) ir efavirenzas</p>	<p>Sąveika netirta. Tikėtina, kad imunosupresanto ekspozicija sumažėja (CYP3A4). Nesitikima, kad imunosupresantai paveiktų efavirenzo ekspoziciją.</p>	<p>Gali reikėti koreguoti imunosupresanto dozę. Pradedant arba nutraukiant gydymą efavirenzu, rekomenduojama mažiausiai dvi savaites atidžiai stebėti imunosupresanto koncentraciją (iki pasiekama pastovi koncentracija).</p>
NEOPIOIDINIAI ANALGETIKAI		
<p>Metamizolis ir efavirenzas</p>	<p>Efavirenzą vartojant kartu su metamizoliu, kuris yra metabolizuojančių fermentų,</p>	<p>Todėl kartu vartojant metamizolį ir efavirenzą reikia būti atsargiems; reikia</p>

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} , vidutinis procentinis pokytis kartu su pasikliautinaisiais intervalais, jei yra ^a (mechanizmas)	Rekomendacijos dėl vartojimo kartu su efavirenzu
	įskaitant CYP2B6 ir CYP3A4, induktorių, gali sumažėti efavirenzo koncentracija plazmoje ir klinikinis veiksmingumas.	tinkamai stebėti klinikinį poveikį ir (arba) vaisto koncentraciją.
OPIOIDAI		
Metadonas ir efavirenas (pastovi palaikomoji dozė, 35-100 mg vieną kartą per parą ir 600 mg vieną kartą per parą)	Metadono: AUC: ↓ 52% (↓ 33 iki ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 iki ↓ 59) (CYP3A4 indukcija) Tiriant ŽIV infekuotus intraveninių narkotikų vartotojus nustatyta, kad efavirenas, vartojamas kartu su metadonu, sumažina pastarojo koncentraciją kraujo plazmoje ir sukelia opiatų nutraukimo simptomų. Nutraukimo požymiams pašalinti metadono dozė buvo padidinta vidutiniškai 22%.	Dėl QTc intervalo pailgėjimo rizikos būtina vengti vartojimo kartu su efavirenzu (žr. 4.3 skyrių).
Buprenorfinas, naloksonas ir efavirenas	Buprenorfino: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfino: AUC: ↓ 71% Efavirenzo: Klinikai reikšmingos farmakokinetikos sąveikos nėra.	Nepaisant buprenorfino ekspozicijos sumažėjimo, nei vienam iš pacientų nepasireiškė nutraukimo simptomų. Buprenorfiną ir efavirenzą vartojant kartu dozės koreguoti nebūtina.

^a 90% pasikliautinis intervalas, jeigu nenurodyta kitaip.

^b 95% pasikliautinis intervalas.

Kitokia sąveika: prie kanabinoidų receptorių efavirenas nesijungia. Yra pastebėti kai kurių atrankinės patikros metodų klaidingai teigiami kanabinoidų tyrimo šlapime rezultatai, juos atlikus efavirenzo vartojusiems ŽIV užsikrėtusiems ir neužsikrėtusiems pacientams. Tokiais atvejais rekomenduojama atlikti patvirtinamąjį tyrimą specifiskesniu metodu, tokiu kaip dujų chromatografija ar masių spektrometrija.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Žr. žemiau ir 5.3 skyriuje. Nėštumo metu efavirenzo skirti negalima, nebent tokio gydymo reikalauja pacientės klinikinė būklė. Prieš paskiriant efavirenzą vaisingoms moterims reikia atlikti nėštumo testą.

Vyrų ir moterų kontracepcija

Barjerinės kontracepcinės priemonės visada turi būti naudojamos kartu su kitais kontracepcijos būdais (pvz., geriamaisiais ar kitokiais hormoniniais kontraceptikais, žr. 4.5 skyriuje). Kadangi efavirenzo pusinės eliminacijos laikas ilgas, rekomenduojama naudoti tinkamas kontracepcijos priemones dar 12 savaičių po gydymo efavirenzu nutraukimo.

Nėštumas

Retrospektyviai iš viso buvo nustatyti septyni atvejai, kurių duomenys atitiko nervinio vamzdelio defektus, įskaitant meningomielocelę, visų šių naujagimių motinos pirmąjį nėštumo trimestrą buvo veikiamos efavirenzū kartu su kitais vaistiniais preparatais (išskyrus vartojusias bet kokias fiksuotas dozės derinio tabletes, kurių sudėtyje yra efavirenzū). Vartojusiosioms fiksuotas dozės derinio tabletes, kurių sudėtyje yra efavirenzū, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio fumarato, yra pastebėti du papildomi atvejai (1 prospektyvinis ir 1 retrospektyvinis), įskaitant reiškinis, atitinkančius nervinio vamzdelio defektus. Priežastinis ryšys tarp šių reiškinis ir efavirenzū vartojimo nėra nustatytas, jų bendras vardiklis nežinomas. Kadangi nervinio vamzdelio defektai atsiranda per pirmąsias 4 vaisiaus vystymosi savaites (tuo metu nervinis vamzdelis užsidaro), šis galimas pavojus turėtų būti aktualus pirmąjį nėštumo trimestrą efavirenzū veikiamoms moterims.

Iki 2013 metų liepos mėnesio nėščiąjų antiretrovirusinio gydymo registras (angl. *Antiretroviral Pregnancy Registry, APR*) buvo gavęs prospektyvinius duomenis apie daugiau negu 904 nėštumų, kurie pirmojo trimestro metu buvo veikiami efavirenzū kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, pasibaigusį 766 gyvų naujagimių gimimu. Vienam naujagimiui buvo pastebėtas nervinio vamzdelio defektas, o kitų apsigimimų pobūdis ir dažnis buvo panašūs, kaip ir naujagimiams, kurie iki gimimo buvo paveikti vaistinių preparatų deriniais be efavirenzū, arba kurių motinos nebuvo užsikrėtusios ŽIV. Nervinio vamzdelio defekto dažnis bendrojoje populiacijoje yra 0,5 – 1 atvejis 1000 gyvų gimusiųjų.

Buvo pastebėta efavirenzū gydytų beždžionių vaisiaus apsigimimų (žr. 5.3 skyrių).

Žindymo laikotarpis

Nustatyta, kad efavirenzū išsiskiria į moters pieną. Informacijos apie efavirenzū poveikius naujagimiams ir kūdikiams nepakanka. Rizikos naujagimiui paneigti negalima. Gydymo efavirenzū metu žindymas turi būti nutrauktas. Siekiant išvengti ŽIV perdavimo, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Efavirenzū poveikis žiurkių patelių ir patinėlių vaisingumui buvo vertintas tik naudojant jį dozėmis, kuriomis pasiekta sisteminė vaistinio preparato ekspozicija buvo tokia pati arba mažesnė, negu pasiekama žmonėms vartojant rekomenduojamas efavirenzū dozes. Šiuose tyrimuose efavirenzū (dozėmis iki 100 mg/kg du kartus per parą) žiurkių patinėlių ir patelių poravimuisi ar vaisingumui nepakenkė ir gydytų žiurkių patinų spermą ar palikuonių nepaveikė (dozės iki po 200 mg du kartus per parą). Efavirenzū gavusių žiurkių patelių jaunikių reprodukcinei elgsenai poveikio nebuvo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Šis vaistinis preparatas gali sukelti galvos svaigimą, pabloginti dėmesingumą ir (ar) sukelti mieguistumą. Pacientus reikia įspėti, kad, pasireiškus šių požymių, jie vengtų galimai pavojingų veiksmų, pvz., vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

Efavirenzū tirtas daugiau kaip 9000 pacientų. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų, per kuriuos 1008 suaugę pacientai vartojo 600 mg efavirenzū per parą kartu su PI ir (ar) NATI, metu dažniausios bent vidutinio sunkumo nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios mažiausiai 5% asmenų, buvo bėrimas (11,6%), galvos svaigimas (8,5%), pykinimas (8,0%), galvos skausmas (5,7%) ir nuovargis (5,5%). Ryškiausios su efavirenzū vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo bėrimas ir nervų sistemos pažeidimo simptomai. Pradėjus gydymą nervų sistemos simptomai paprastai atsiranda greit ir po 2-4 gydymo savaičių išnyksta. Efavirenzū gydytiems pacientams buvo pastebėtos sunkios odos reakcijos, tokios kaip *Stevens-Johnson* sindromas ir daugiaformė eritema, nepageidaujamos psichikos reakcijos, tarp jų depresija,

savižudybė ar į psichozę panašus elgesys, ir traukuliai. Efavireno vartojant su maistu gali padidėti efavireno kiekis organizme, ir dėl to gali dažniau pasireikšti nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.4 skyrių).

Ilgalaikis gydymo schemų, kuriose yra efavireno, saugumo pobūdis buvo įvertintas kontroliuojamame tyrime (006), kurio metu pacientai vartojo efavireną + zidovudiną + lamivudiną (n = 412, vidutinė gydymo trukmė 180 savaičių), efavireną + indinavirą (n = 415, vidutinė gydymo trukmė 102 savaitės) arba indinavirą + zidovudiną + lamivudiną (n = 401, vidutinė gydymo trukmė 76 savaitės). Ilgalaikis efavireno vartojimas šiame tyrime nebuvo susijęs su kokiais nors naujais saugumo klausimais.

Nepageidajamų reakcijų sąrašas lentelėje

Vidutinio sunkumo ar sunkesnės nepageidajamos reakcijos bent galimai susijusios su gydymu (remiantis tyrėjų priskyrimu), pasireiškusios klinikiniuose tyrimuose efavireną vartojant rekomenduojamomis dozėmis sudėtinio gydymo metu (n = 1008), išvardytos toliau. Be to, su efavireno turinčiu antiretrovirusiniu gydymu susijusios nepageidajamos reakcijos, pastebėtos vaistui esant rinkoje, pateiktos pasvirusiu šriftu. Dažnis apibrėžiamas remiantis tokiu susitarimu: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), nedažni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) arba labai reti ($< 1/10000$), tarp jų pavieniai atvejai.

<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
nedažni	Padidėjęs jautrumas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
dažni	hipertrigliceridemija*
nedažni	hipercholesterolemija*
<i>Psichikos sutrikimai</i>	
dažni	nenormalūs sapnai, nerimas, depresija, nemiga*
nedažni	afektinis labilumas, agresija, sumišimas, euforiška nuotaika, haliucinacijos, manija, paranoja, <i>psichožė</i> [†] , mėginimas nusižudyti, mintys apie savižudybę, katatonija*
reti	<i>haliucinacija</i> [†] , <i>neurozė</i> [†] , <i>pavykusi savižudybė</i> ^{†,*}
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
dažni	<i>smegenėlių kilmės koordinacijos ir pusiausvyros sutrikimai</i> [†] , pablogėjęs dėmesingumas (3,6%), galvos svaigimas (8,5%), galvos skausmas (5,7%), mieguistumas (2,0%)*
nedažni	sujaudinimas, amnezija, ataksija, sutrikusi koordinacija, traukuliai, nenormalus mąstymas*, <i>drebulys</i> [†]
<i>Akių sutrikimai</i>	
nedažni	neryškus matymas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	
nedažni	<i>spengimas ausyse</i> [†] , galvos sukimasis
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	
nedažni	<i>kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą</i> [†]
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
dažni	pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas
nedažni	pankreatitas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
dažni	padidėjęs aspartato aminotransferazės (ASAT) kiekis*, padidėjęs alanino aminotransferazės (ALAT) kiekis*, padidėjęs gamagliutamiltansferazės (GGT) kiekis*
nedažni	ūminis hepatitas
reti	<i>kepenų nepakankamumas</i> ^{†,*}
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
labai dažni	bėrimas (11,6%)*
dažni	niežėjimas
nedažni	daugiaformė eritema, <i>Stevens-Johnson sindromas</i> *
reti	<i>fotoalerginis dermatitas</i> [†]
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	
nedažni	ginekomastija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
dažni	nuovargis

*†‡ Daugiau informacijos rasite skyriuje *Kai kurių pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas*.

Kai kurių pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Informacija apie poregistracinę stebėjimą

† Šios nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos poregistracinės stebėsenos metu, tačiau jų dažniai apskaičiuoti naudojant 16 klinikinių tyrimų duomenis (n = 3 969).

‡ Šios nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos poregistracinės stebėsenos metu, tačiau 16 klinikinių tyrimų efavirenzų gydytiems pacientams nebuvo pranešti kaip su vaistu susiję reiškiniai. Dažnio kategorija "reti" buvo apibrėžta vadovaujantis preparato charakteristikų santraukos (PCS) rengimo gairėmis (rev. 2, 2009 rugsėjis), remiantis apytikriai apskaičiuota viršutine 95% pasikliautinojo intervalo riba 0 reiškinų priskiriant šiuose klinikiniuose tyrimuose efavirenzų gydytų tiriamųjų skaičių (n = 3969).

Bėrimas

Klinikinių tyrimų metu 26% pacientų, gydytų 600 mg efavirenzų, išbėrė odą lyginant su 17% kontrolinės grupės pacientų. Manoma, kad 18% efavirenzą vartojusių pacientų odos bėrimas buvo susijęs su gydymu. Sunkus odos bėrimas pasitaikė mažiau kaip 1% efavirenzų gydytų pacientų, o 1,7% dėl bėrimo gydymą nutraukė. Daugiaformės eritemos ir *Stevens-Johnson* sindromo dažnis buvo maždaug 0,1%.

Dažniausiai būna lengvas ar vidutinio sunkumo makulopapulinis odos bėrimas, kuris atsiranda per pirmąsias dvi gydymo efavirenzų savaites. Daugumai pacientų toliau vartojant efavirenzą per vieną mėnesį jis išnyksta. Jeigu dėl bėrimo efavirenzų vartojimas buvo nutrauktas, tai jį galima vėl pradėti vartoti. Vėl pradėjus gerti efavirenzą, rekomenduojama vartoti tinkamą antihistamininį vaistinį preparatą ir (arba) kortikosteroidą.

Pacientų, kurie nutraukė kitų antiretrovirusinių NNATI grupės vaistų vartojimą, gydymo efavirenzų patirties yra mažai. Grįžtamojo bėrimo dažnis dėl gydymo nevirapinu pakeitimo gydymu efavirenzų, nustatytas visų pirma remiantis literatūroje paskelbtais retrospektyviais kohortos duomenimis, buvo nuo 13 iki 18%, t.y. buvo panašus į dažnį pacientams, gydytiems efavirenzų klinikinių tyrimų metu. (žr. 4.4 skyrių).

Psichikos sutrikimai

Efavirenzų gydytiems pacientams pasitaikė sunkių psichikos nepageidaujamų reakcijų. Kontroliuojamųjų tyrimų metu pastebėtų specifinių sunkių psichikos reiškinų dažnis buvo:

	Efavirenzą vartojusių pacientų (n=1,008)	Kontrolinės grupės pacientų (n=635)
- Sunki depresija	1,6%	0,6%
- Mintys apie savižudybę	0,6%	0,3%
- Nepavykęs bandymas nusižudyti	0,4%	0%
- Agresyvus elgesys	0,4%	0,3%
- Paranojinės reakcijos	0,4%	0,3%
- Manijos reakcijos	0,1%	0%

Pacientams, kuriems yra buvę psichikos sutrikimų, šių sunkių psichikos nepageidaujamų reakcijų rizika yra didesnė, o kiekvieno iš aukščiau paminėtų reiškinų dažnis svyruoja nuo 0,3% (manijos reakcijos) iki 2,0% (sunki depresija ir mintys apie savižudybę). Pateikus vaistą į rinką, taip pat gauta pranešimų apie mirtį dėl savižudybės, kliesdusius, į psichozę panašų elgesį ir katatoniją.

Nervų sistemos simptomai

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu dažnos nepageidaujamos reakcijos buvo galvos svaigimas, nemiga, mieguistumas, pablogėjęs dėmesingumas, nenormalūs sapnai ir kitos. Vidutinio sunkumo ir sunkių nervų sistemos sutrikimų pasireiškė 19% (2,0% sunkūs) efavirenzą vartojusių pacientų, lyginant su 9,0% (1,0% sunkūs) kontrolinės grupės pacientų. Klinikinių tyrimų metu 2% pacientų dėl šių sutrikimų gydymą nutraukė.

Nervų sistemos simptomai dažniausiai prasideda per pirmąsias dvi gydymo dienas ir paprastai po pirmųjų 2-4 savaitių išnyksta. Tyrimo su neinfekuotais savanoriais metu laiko iki būdingų nervų sistemos simptomų pradžios po dozės pavartojimo mediana buvo 1 valanda, o jų trukmės mediana – 3 valandos. Nervų sistemos sutrikimų gali būti dažniau, kai efavirenzas vartojamas valgio metu, tikėtina, dėl didesnės efavirenzo koncentracija kraujo plazmoje (žr. 5.2 skyrių). Vaistą vartojant prieš miegą, šie simptomai geriau toleruojami, todėl taip vaistą vartoti rekomenduojama pirmosiomis gydymo savaitėmis, o asmenims, kuriems šie poveikiai neišnyksta, – visą laiką (žr. 4.2 skyrių). Sumažinti ar padalyti paros dozę nenaudinga.

Ilgalaikių duomenų analizė įrodė, kad po 24 gydymo savaitių naujai atsiradusių nervų sistemos simptomų dažnumas efavirenzų gydytiems pacientams apskritai buvo panašus į kontrolinės grupės pacientų.

Kepenų nepakankamumas

Vaistiniam preparatui esant rinkoje buvo pastebėti keli kepenų nepakankamumo atvejai, tarp jų pacientams, nesirgusiems kepenų liga ar neturėjusiems kitų nustatytų rizikos veiksnių, pasižymėję žaibine eiga ir kai kuriais atvejais progresavę iki transplantacijos ar mirties.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomės arba likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. skyrių 4.4).

Kaulų nekrozė

Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba ilgai taikomas sudėtinis antiretrovirusinis gydymas (SARG). Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Laboratorinių tyrimų pokyčiai

Kepenų fermentai. Daugiau kaip 5 kartus viršijančios viršutinę normos ribą ASAT ir ALAT koncentracijos nustatytos 3% iš 1008 pacientų, gydytų 600 mg efavirenzo per parą (5-8% po ilgalaikio gydymo tyrime 006). Panašiai fermentų koncentracija padidėjo ir kontrolinės grupės pacientams (5% po ilgalaikio gydymo). 4% visų 600 mg efavirenzo vartojusių pacientų ir 1,5-2% kontrolinės grupės pacientų (7% efavirenzų gydytų pacientų ir 3% kontrolinės grupės pacientų po ilgalaikio gydymo) GGT daugiau kaip 5 kartus viršijo viršutinę normos ribą. Izoliuotai padidėjusi GGT koncentracija efavirenzą vartojantiems pacientams gali rodyti fermento indukciją. Ilgalaikiame tyrime (006) 1% pacientų kiekvienoje gydymo šakoje nutraukė gydymą dėl kepenų arba tulžies sistemos sutrikimų.

Amilazė. Klinikiniame tyrime 1008 pacientų pogrupyje be simptomų amilazės koncentracija serume padidėjo daugiau kaip 1,5 karto aukščiau viršutinės normos ribos 10% pacientų, gydytų efavirenzų, lyginant su 6% kontrolinės grupės pacientų. Be simptomų amilazės koncentracijos serume padidėjimo klinikinė reikšmė yra nežinoma.

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Vaikai

Nepageidaujamas poveikis vaikams buvo panašus kaip suaugusiesiems. Jiems dažniau pasireiškė bėrimas (59 iš 182 (32 %), gydytų efavirenzų), kuris dažniau negu suaugusiesiems buvo sunkesnis (sunkus bėrimas pasireiškė 6 iš 182 (3,3 %) vaikų). Vaikams bėrimo profilaktikai, prieš pradėdant gydyti efavirenzų, galima skirti tinkamą antihistamininį vaistą.

Kitos ypatingos pacientų grupės

Kepenų fermentai hepatitu B arba C koinfektuotų pacientų organizme

Remiantis ilgalaikiais tyrimo 006 duomenimis, 137 pacientai, kurių gydymo schemose buvo efavireno (vidutinė gydymo trukmė 68 savaitės), ir 84 pacientai, gydyti kontroline schema (vidutinė gydymo trukmė 56 savaitės), atrankos metu buvo serologiškai teigiami hepatitui B (teigiamas paviršinis antigenas) ir (arba) hepatitui C (rasti antikūnai prieš hepatito C virusą). Koinfektuotų tyrimo 006 pacientų organizme ASAT koncentracija daugiau kaip 5 kartus viršutinę normos ribą viršijo 13% efavireno gydytų pacientų ir 7% kontrolinių grupių pacientų. ALAT koncentracija daugiau kaip 5 kartus viršutinę normos ribą viršijo 20% efavireno gydytų pacientų ir 7% kontrolinės grupės pacientų. 3% koinfektuotų pacientų, gydytų efavireno, ir 2% kontrolinės grupės koinfektuotų pacientų dėl kepenų sutrikimų dalyvavimą tyrime nutraukė (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Kai kurie pacientai, atsitiktinai suvartoję po 600 mg 2 kartus per parą vaisto, pranešė, kad padaugėjo nervų sistemos sutrikimo simptomų. Vienam pacientui buvo nevalingas raumenų susitraukimas.

Apsinuodijus efavireno, reikia taikyti bendrąsias pagalbos priemones, stebėti gyvybines funkcijas ir paciento klinikinę būklę. Neabsorbuotam efavireno pašalinti galima vartoti aktyvintos anglies. Specifinio efavireno antidoto nėra. Efavirenas stipriai jungiasi su baltymais, todėl mažai tikėtina, kad dializės metu iš kraujo pašalinus reikšmingas jo kiekis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio priešvirusiniai vaistai, ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai. ATC kodas: J05AG03.

Veikimo mechanizmas

Efavirenas yra ŽIV-1 NNATI. Jis yra nekonkurencinis ŽIV-1 atvirkštinės transkriptazės (AT) inhibitorius ir reikšmingai neslopina ŽIV-2 AT ar ląstelių DNR polimerazių (α , β , γ ar δ).

Širdies elektrofiziologija

Efavireno poveikis QTc intervalui vertintas atviro, pozityviai ir placebo kontroliuoto vienos fiksuotos sekos 3 periodų, 3 gydymo būdų kryžminio QT tyrimo metu. Jame dalyvavo 58 sveiki tiriamieji, turėję CYP2B6 polimorfizmą. Efavireno vidutinė C_{max} CYP2B6 *6/*6 genotipo tiriamiesiems, 14 dienų gėrusiems efavireno po 600 mg per parą, buvo 2,25 karto didesnė negu CYP2B6 *1/*1 genotipo. Nustatytas pozityvus ryšys tarp efavireno koncentracijos ir QTc pailgėjimo. Remiantis ryšiu tarp efavireno koncentracijos ir QTc trukmės, vidutinis QTc pailgėjimas CYP2B6 *6/*6 genotipo tiriamiesiems, 14 dienų gėrusiems efavireno po 600 mg per parą, yra 8,7 msek., o jo 90 % pasikliautinąjo intervalo viršutinė riba – 11,3 msek. (žr. 4.5 skyrių).

Antivirusinis aktyvumas

Laisvojo efavireno koncentracija, kurios reikia -95% nuslopinti natūralų viruso tipą ar zidovudinui atsparų laboratorinį ar klinikinį tipą *in vitro*, yra nuo 0,46 nM iki 6,8 nM limfoblastoidinėse ląstelėse, periferinio kraujo vienbranduolėse ląstelėse ir makrofagų/monocitų kultūrose.

Atsparumas

Efavireno aktyvumas ląstelių kultūroje prieš viruso variantus, kurių AT 48, 108, 179, 181 ar 236 padėtyse pakeistos aminorūgštys, ar variantus, kurių pakeistos proteazės aminorūgštys, buvo panašus kaip ir prieš natūralias (nepakitusias) viruso padermes. Vieninteliai aminorūgščių pakaitai, sukėlę didžiausią atsparumą efavirenui ląstelių kultūroje, buvo 100-ojoje padėtyje leucino pakeitimas izoleucinu (L100I, 17-22 kartus atsparesnis) ir 103-iojoje padėtyje lizino pakeitimas asparaginu (K103N, 18-33 kartus atsparesnis). ŽIV variantų, ekspresuojančių K103N kartu su kita pakitusia AT aminorūgštimi, jautrumas sumažėjo daugiau kaip 100 kartų.

K103N buvo dažniausiai nustatytas virusų AT pokytis pacientams, kuriems klinikinių efavireno derinio su indinaviru ar zidovudinu + lamivudinu tyrimų metu ryškiai kartotinau padidėjo viruso kiekis. Ši mutacija nustatyta 90% pacientų, kurių gydymas efavirenu buvo virusologiskai neveiksmingas. Taip pat nustatyta AT pakaitų 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ar 225 padėtyse, tačiau rečiau ir dažnai tik kartu su K103N. AT aminorūgščių pakaitų pobūdis, susijęs su atsparumu efavirenui, nepriklausė nuo kitų kartu su efavirenu vartotų priešvirusinių vaistinių preparatų.

Kryžminis atsparumas

Kryžminis atsparumas efavirenui, nevirapinui ir delavirdinui ląstelių kultūroje rodo, kad dėl K103N pasikeitimo išnyksta jautrumas visiems trims NNATI. Dvi iš trijų tirtų delavirdinui atsparių klinikinių padermių buvo kryžmiškai atsparios efavirenui ir turėjo K103N pakaitą. Trečioji padermė, kurios AT buvo pakitusi 236 padėtyje, nebuvo kryžmiškai atspari efavirenui.

Buvo tirtas virusų padermių, išskirtų klinikinių efavireno tyrimų metu iš pacientų, kurių gydymas buvo neefektyvus (vėl padidėjo viruso kiekis), periferinio kraujo vienbranduolių ląstelių, jautrumas NNATI. 13 padermių, kurių atsparumas efavirenui jau buvo nustatytas, buvo atsparūs ir nevirapinui bei delavirdinui. Penkių iš šių NNATI atsparių padermių AT nustatytas K103N pakaitas arba valino pasikeitimas izoleucinu 108 padėtyje (V108I). Trijų pacientų, kurių gydymas efavirenu buvo neefektyvus, viruso padermės išliko jautrios šiam vaistui ląstelių kultūroje ir taip pat buvo jautrios nevirapinui bei delavirdinui.

Kryžminio atsparumo tarp efavireno ir PI tikimybė yra maža, nes jie veikia skirtingus fermentus. Taip pat maža kryžminio atsparumo tarp efavireno ir NATI tikimybė, nes jų yra skirtingos jungimosi prie taikinio vietos bei skirtingas veikimo mechanizmas.

Klinikinis veiksmingumas

Kontroliuojamųjų klinikinių efavireno tyrimų su pacientais, kurių ŽIV liga progresavusi, t. y. kurių CD4 < 50 ląstelių/mm³, ar vartojančiais PI ar NNATI, neatlikta. Mažai klinikinės kontroliuojamųjų tyrimų patirties apie derinius, į kurių sudėtį įeina didanosinas ar zalcitabinas.

Dviejų kontroliuojamųjų efavireno derinio su NATI ir (ar) PI tyrimų (006 ir ACTG 364), trukusių maždaug vienerius metus, metu nustatytas sumažėję viruso kiekis žemiau ribos, kurią galima įvertinti kiekybiškai, ir padidėjęs CD4 limfocitų skaičius ŽIV infekuotiems pacientams, anksčiau negydytiems antiretrovirusiniais vaistais, taip pat vartojusiems NATI. Tyrimas 020 parodė, kad vaisto efektyvumas buvo panašus ilgiau negu 24 savaites gydant NATI vartojusius pacientus. Šiuose tyrimuose efavireno dozė buvo 600 mg vieną kartą per parą; indinaviro, vartoto kartu su efavirenu, dozė buvo 1000 mg kas 8 val., be efavireno - 800 mg kas 8 val. Nelfinaviro dozė buvo 750 mg 3 kartus per parą. Kiekvieno šio tyrimo metu buvo skiriama standartinė NATI dozė, vartojama kas 12 val.

Tyrimas 006 yra randomizuotas atviras lyginamasis tyrimas, kuriame buvo lyginamas efavirenas + zidovudinas + lamivudinas arba efavirenas + indinaviras ir indinaviras + zidovudinas + lamivudinas. Jame

dalyvavo 1266 pacientai, anksčiau negydyti efavirenzu, lamivudinu, NNATI ar PI. Vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 341 ląstelė/mm³ ir vidutinis pradinis ŽIV-RNR lygis buvo 60250 kopijų/ml. 614 pacientų, kurie buvo įtraukti į tyrimą 006 mažiausiai 48 savaites prieš analizę, pogrupyje efektyvumo rodikliai nurodyti 2-oje lentelėje. Analizuojant atsako į gydymą laipsnį (gydymo nebaigusieji prilyginti tiems, kurių gydymas buvo neefektyvus [NC = F]), pacientai, kurie tyrimą dėl bet kurios priežasties baigė anksčiau ar kuriems trūko ŽIV RNR įvertinimo prieš matavimą, viršijusį nustatymo ribą, ar po jo, buvo vertinami kaip turintys ŽIV RNR daugiau kaip 50 arba daugiau kaip 400 kopijų/ml trūkstamo tyrimo metu.

2 lentelė. Tyrimo 006 veiksmingumo rodikliai

Gydymo schema ^d	n	Atsako dažnis (NC = F ^a) ŽIV RNR plazmoje		Vidutinis CD4 ląstelių skaičiaus pokytis nuo pradinio ląstelės/mm ³ (SVP ^c) 48 savaitės
		< 400 kopijų/ml (95% PI ^b)	< 50 kopijų/ml (95% PI ^b)	
		48 savaitės	48 savaitės	
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12,3)

^a NC = F – nebaigusieji = nereagavusieji.

^b PI – patikimumo intervalas.

^c SVP – standartinė vidurkio paklaida.

^d EFV – efavirenzas, ZDV – zidovudinas, 3TC – lamivudinas, IDV – indinaviras.

Ilgalaikiai tyrimo 006 duomenys 168-ąją savaitę (tyrimą baigė atitinkamai 160 pacientų, gydytų EFV + IDV, 196 pacientai, gydyti EFV + ZDV + 3TC, ir 127 pacientai, gydyti IDV + ZDV + 3TC) rodė atsako patvarumą, išreiškiamą pacientų, kuriems ŽIV RNR buvo < 400 kopijų/ml, < 50 kopijų/ml, proporcija ir vidutiniu CD4 ląstelių skaičiaus pokyčiu nuo pradinio.

Tyrimų ACTG 364 ir 020 veiksmingumo rodikliai nurodyti 3 lentelėje. ACTG 364 tyrime dalyvavo 196 pacientai, kurie buvo gydyti NATI, bet ne PI ar NNATI. Tyrime 020 dalyvavo 327 pacientai, kurie buvo gydyti NATI, bet ne PI ar NNATI. Gydytojai galėjo pakeisti įtrauktų į tyrimą pacientų vartojamą NATI. Daugiausia reagavo pacientų, kuriems buvo pakeistas NATI.

3 lentelė. Tyrimų ACTG 364 ir 020 veiksmingumo rodikliai

Tyrimo numeris / Gydymo schemos ^b	n	Atsako dažnis (NC = F ^a) ŽIV RNR plazmoje				Vidutinis CD4 ląstelių skaičiaus pokytis nuo pradinio	
		% (95% PI ^c)	% (95% PI ^c)	% (95% PI ^c)	% (95% PI ^c)	ląstelės/mm ³	(SVP ^d)
Tyrimas ACTG 364 48 savaitės		< 500 kopijų/ml		< 50 kopijų/ml			
EFV + NFV + NRTIs	65	70 (59, 82)	---	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTIs	65	58 (46, 70)	---	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTIs	66	30 (19, 42)	---	---	---	94	(13,6)
Tyrimas 020 24 savaitės		< 400 kopijų/ml		< 50 kopijų/ml			
EFV + IDV + NRTIs	157	60 (52, 68)	49 (41, 58)	---	---	104	(9,1)
IDV + NRTIs	170	51 (43, 59)	38 (30, 45)	---	---	77	(9,9)

^a NC = F – nebaigusieji = nereagavusieji.

^b EFV – efavirenzas, ZDV – zidovudinas, 3TC – lamivudinas, IDV – indinaviras, NATI – nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius, NFV – nelfinaviras.

^c PI – patikimumo intervalas pacientų atsako proporcijai.

^d SVP – standartinė vidurkio paklaida.

---, neatlikta.

Vaikai

Tyrimas AI266922 buvo atvirasis tyrimas, skirtas įvertinti efavirenzo farmakokinetiką, saugumą, toleravimą ir priešvirusinį veiksmingumą, jį skiriant kartu su didanozinu ir emtricitabinu pacientams vaikams, anksčiau negydytiems ir gydytiems antiretrovirusiniais preparatais. Efavirenu buvo gydyti trisdešimt septyni nuo 3 mėnesių iki 6 metų amžiaus pacientai (vidurkis – 0,7 metų). Pradinio įvertinimo metu ŽIV-1 RNR plazmoje vidutiniškai buvo 5,88 log₁₀ kopijų/ml, vidutinis CD4+ ląstelių skaičius buvo 1 144 ląstelės/mm³, o vidutinė CD4+ procentinė dalis – 25 %. Vidutinė tiriamojo gydymo trukmė buvo 132 savaitės; 27 % pacientų pasitraukė iš tyrimo iki 48 savaitės. Taikant ITT analizę nustatyta, kad bendra dalis pacientų, kurių ŽIV RNR buvo < 400 kopijų/ml ir < 50 kopijų/ml 48 savaitę atitinkamai buvo 57 % (21/37) ir 46 % (17/37). Vidutinis CD4+ kiekio padidėjimas nuo pradinio rodiklio 48 savaitę buvo 215 ląstelių/mm³, o vidutinis CD4+ procentinės dalies padidėjimas – 6 %.

Tyrimas PACTG 1021 buvo atvirasis tyrimas, skirtas įvertinti efavirenzo farmakokinetiką, saugumą, toleravimą ir priešvirusinį veiksmingumą, jį skiriant kartu su didanozinu ir emtricitabinu pacientams vaikams, anksčiau negydytiems antiretrovirusiniais preparatais. Efavirenu buvo gydyti keturiasdešimt trys nuo 3 mėnesių iki 21 metų amžiaus pacientai (vidurkis – 9,6 metų). Pradinio įvertinimo metu ŽIV-1 RNR plazmoje vidutiniškai buvo 4,8 log₁₀ kopijų/ml, vidutinis CD4+ ląstelių skaičius buvo 367 ląstelės/mm³, o vidutinė CD4+ procentinė dalis – 18 %. Vidutinė tiriamojo gydymo trukmė buvo 181 savaitė; 16 % pacientų pasitraukė iš tyrimo iki 48 savaitės. Taikant ITT analizę nustatyta, kad bendra dalis pacientų, kurių ŽIV RNR buvo < 400 kopijų/ml ir < 50 kopijų/ml 48 savaitę atitinkamai buvo 77 % (33/43) ir 70 % (30/43). Vidutinis CD4+ kiekio padidėjimas nuo pradinio rodiklio 48 savaitę buvo 238 ląstelės/mm³, o vidutinis CD4+ procentinės dalies padidėjimas – 13 %.

Tyrimas PACTG 382 buvo atvirasis tyrimas, skirtas įvertinti efavirenzo farmakokinetiką, saugumą, toleravimą ir priešvirusinį veiksmingumą, jį skiriant kartu su nelfinaviru ir NRTI pacientams vaikams, anksčiau negydytiems antiretrovirusiniais preparatais ir gydytiems NRTI. Efavirenu buvo gydyti šimtas du nuo 3 mėnesių iki 16 metų amžiaus pacientai (vidurkis – 5,7 metų). Aštuoniasdešimt septyni procentai pacientų anksčiau buvo gydyti antiretrovirusiniais preparatais. Pradinio įvertinimo metu ŽIV-1 RNR plazmoje vidutiniškai buvo 4,57 log₁₀ kopijų/ml, vidutinis CD4+ ląstelių skaičius buvo 755 ląstelės/mm³, o vidutinė CD4+ procentinė dalis – 30 %. Vidutinė tiriamojo gydymo trukmė buvo 118 savaičių; 25 % pacientų pasitraukė iš tyrimo iki 48 savaitės. Taikant ITT analizę nustatyta, kad bendra dalis pacientų, kurių ŽIV RNR buvo < 400 kopijų/ml ir < 50 kopijų/ml 48 savaitę atitinkamai buvo 57 % (58/102) ir 43 % (44/102). Vidutinis CD4+ kiekio padidėjimas nuo pradinio rodiklio 48 savaitę buvo 128 ląstelės/mm³, o vidutinis CD4+ procentinės dalies padidėjimas – 5 %.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Po vienkartinės geriamosios 100-1600 mg dozės neinfekuotiems savanoriams didžiausia efavirenzo 1,6-9,1 mikroM koncentracija buvo pasiekta po 5 valandų. Su doze susijęs C_{max} ir AUC didėjimas buvo nustatytas iki 1600 mg dozės; didėjimas buvo ne visai proporcingas dozei; tai rodo, kad, didėjant dozei, absorbcija mažėja. Laikas iki didžiausios koncentracijos plazmoje (3-5 val.) nesikeičia po kartotinių dozių, pastovi koncentracija plazmoje susidaro po 6-7 dienų.

ŽIV infekuotiems pacientams vartojant 200 mg, 400 mg ir 600 mg paros dozes, pasiekus pastovią koncentraciją, vidutinė C_{max}, vidutinė C_{min} ir vidutinis AUC buvo linijiniai. 35 pacientų, vartojusių 600 mg efavirenzo kartą per parą, pasiekus pastovią koncentraciją, C_{max} buvo 12,9 ± 3,7 mikroM (29%), C_{min} - 5,6 ± 3,2 mikroM (57%) ir AUC - 184 ± 73 mikroM h (40%) [vidurkiai ± S.D. (% C.V.)].

Maisto poveikis

Neinfekuotų savanorių vienkartinės 600 mg efavirenzo plėvele dengtos tabletės AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai 28% (90% PI: 22 - 33%) ir 79% (90% PI: 58 - 102%), kai vaisto buvo vartojama su riebiu maistu lyginant su jo vartojimu nevalgius (žr. 4.4 skyrių).

Pasiskirstymas

Efavirenas stipriai (maždaug 99,5 - 99,75%) jungiasi su žmogaus plazmos baltymais, daugiausiai albuminu. ŽIV-1 infekuotiems pacientams ($n=9$), kurie vartojo 200 - 600 mg efavirenzo vieną kartą per parą mažiausiai vieną mėnesį, koncentracija smegenų skystyje buvo nuo 0,26% iki 1,19% (vidutiniškai 0,69%) koncentracijos kraujo plazmoje. Šis santykis yra maždaug 3 kartus didesnis negu su baltymais nesusijungusio (laisvo) efavirenzo frakcijos plazmoje.

Biotransformacija

Tyrimai su žmonėmis ir *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis parodė, kad daugiausiai efavirenzo metabolizuoja citochromo P450 sistema iki hidroksilintų metabolitų, kurie paskui gliukuroninami. Šie metabolitai neveikia ŽIV-1. Tyrimų *in vitro* duomenys leidžia teigti, kad CYP3A4 ir CYP2B6 yra pagrindiniai efavirenzą metabolizuojantys izofermentai. Jis slopina P450 izofermentus 2C9, 2C19 ir 3A4. Tyrimuose *in vitro* efavirenas neslopina CYP2E1, o CYP2D6 ir CYP1A2 slopina tik koncentracijos, viršijančios kliniškai pasiekiamas koncentracijas.

Efavirenzo ekspozicija plazmoje gali padidėti pacientams, kurie turi CYP2B6 izofermento homozigotinį G516T genetinį variantą. Tokio ryšio klinikinė reikšmė nėra žinoma. Tačiau negalima atmesti didesnio dažnio ir sunkumo su efavirenu susijusių nepageidaujamų reakcijų galimybes.

Nustatyta, kad efavirenas sužadina CYP3A4 ir CYP2B6. Tai sukelia paties efavirenzo metabolizmo sužadinimą, kuris kai kuriems pacientams gali būti kliniškai svarbus.. Neinfekuotiems savanoriams 10 dienų vartojamos kartotinės 200 - 400 mg dozės per parą sukėlė mažesnę (22-42%) negu numatyta kumuliaciją ir trumpesnį galutinį pusinės eliminacijos periodą, palyginti su vienkartinės dozės vartojimu (žr. žemiau). Be to, nustatyta, kad efavirenas indukuoja UGT1A1. Vartojant efavirenzą ekspozicija raltegraviru (UGT1A substratu) sumažėja (žr. 4.5 skyrių, 1 lentelę).

Nors *in vitro* duomenys rodo, kad efavirenas slopina CYP2C9 ir CYP2C19, tačiau yra gauta prieštaringų pranešimų tiek apie padidėjusią, tiek apie sumažėjusią ekspoziciją šių fermentų substratais, *in vivo* vartotais kartu su efavirenu. Derinio vartojimo suminis poveikis nėra aiškus.

Išsiskyrimas

Efavirenzo galutinis pusinės eliminacijos periodas yra santykinai ilgas: mažiausiai 52 val. po vienkartinės dozės ir 40-55 val. po kartotinių dozių. Apie 14 - 34% žymėtojo efavirenzo dozės išsiskyrė su šlapimu ir mažiau kaip 1% šios dozės – su šlapimu nepakitusio vaisto pavidalu.

Kepenų pažeidimas

Vienkartinės dozės tyrimo metu vienam tirtam pacientui, kuriam buvo sunkus kepenų nepakankamumas (C klasės pagal *Child-Pugh*), pusinės eliminacijos periodas buvo du kartus ilgesnis, o tai rodo galimą daug didesnę kumuliaciją. Kartotinių dozių tyrime reikšmingo poveikio efavirenzo farmakokinetikai pacientų, kuriems buvo lengvas kepenų pažeidimas (A klasės pagal *Child-Pugh*), lyginant su kontrolinės grupės pacientais, nenustatyta. Ar vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų pažeidimas (B ar C klasės pagal *Child-Pugh*) keičia efavirenzo farmakokinetiką, nustatyti duomenų nepakako.

Lytis, rasė, senyvi žmonės

Negausūs duomenys rodo, kad ir moterims, ir Azijos ir Ramiojo vandenyno salų pacientams efavirenzo ekspozicija didesnė, tačiau jie efavirenzą toleruoja ne blogiau. Vaisto farmakokinetika senyvų žmonių organizme netirta.

Vaikai

Stabilios būsenos efavireno farmakokinetiniai parametrai pacientams vaikams buvo numatyti pagal populiacijos farmakokinetinį modelį ir 4 lentelėje pateikta jų suvestinė pagal svorio intervalus, kurie atitinka rekomenduojamas dozes.

4 lentelė. Numatoma efavireno (kapsulės / išbertas kapsulių turinys) farmakokinetika nusistovėjus pusiausvyrinei būsenai ŽIV užkrėstiems pacientams vaikams

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastinių genotoksiškumo tyrimų metu efavirenas neveikė mutageniškai ar klastogeniškai.

Šis vaistinis preparatas sukėlė žiurkių vaisių rezorbciją. *Cynomolgus* beždžionėms davus efavireno dozę, sukėlusią panašią į žmonių koncentraciją plazmoje, apsigimimų nustatyta 3 iš 20 jų vaisių ir naujagimių. Vienam vaisiui nustatyta anencefalija, vienpusė anoftalmija su antriniu liežuvio padidėjimu, kitam - mikroftalmija ir trečiajam - nesuaugęs gomurys. Efavireno gavusių žiurkių ir triušių vaisių sklaidos defektų nepastebėta.

Biliarinė hiperplazija buvo nustatyta *cynomolgus* beždžionėms, ≥ 1 metus gavusioms efavireno dozę, kurios vidutinis AUC buvo maždaug dvigubai didesnis negu žmonių, vartojančių rekomenduojamą dozę. Vaisto nebevartojant biliarinė hiperplazija regresavo. Žiurkėms nustatyta biliarinė fibrozė. Neilgalaikių traukulių pasitaikė kai kurioms beždžionėms, ≥ 1 metus gavusioms efavireno dozę, kurios AUC buvo 4-13 kartų didesnė negu žmonių, vartojančių rekomenduojamą dozę (žr. 4.4 ir 4.8. skyrius).

Kancerogenezės tyrimai parodė padažnėjusius kepenų ir plaučių navikus pelių patelėms, bet ne patinams. Navikų susidarymo mechanizmas ir galima šių duomenų reikšmė žmonėms nežinoma.

Pelių patinų, žiurkių patinų ir patelių kancerogeniškumo tyrimų rezultatai buvo neigiami. Kancerogeninis poveikis žmogui nežinomas. Šie duomenys rodo, kad klinikinė efavireno nauda viršija kancerogenezės riziką žmogui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė
Hidroksipropilceliuliozė
Natrio laurilsulfatas
Karboksietilkrakmolo A natrio druska

Poloksameras 407
Magnio stearatas

Plėvelė

Hipromeliozė 6cP (HPMC 2910)
Laktozė monohidratas
Titano dioksidas
Makrogolis/PEG 3350
Triacetinas 3
Geltonasis geležies oksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Baltos matinės PVC/PVdC-aliuminio arba aliuminio-aliuminio lizdinės plokštelės, supakuotos į kartono dėžutes po 30 arba 90 plėvele dengtų tablečių.

30 x 1 plėvele dengta tabletė baltose matinėse PVC/PVdC-aliuminio arba aliuminio-aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

90 x 1 plėvele dengta tabletė baltose matinėse PVC/PVdC-aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Sudėtinė pakuotė (paketas), kurioje yra 90 plėvele dengtų tablečių (3 pakuotės po 30 x 1 plėvele dengtą tabletę) baltose matinėse PVC/PVdC-aliuminio arba aliuminio-aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Sudėtinė pakuotė (kartono dėžutė), kurioje yra 90 plėvele dengtų tablečių (3 pakuotės po 30 x 1 plėvele dengtą tabletę) baltose matinėse PVC/PVdC-aliuminio arba aliuminio-aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/742/001-011

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. sausio 9 d.

Paskutinio perregistravimo data 2016 m. rugsėjo 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.)

Prilaz baruna Filipovića 25

10000 Zagreb

Kroatija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP).**

Nereikia.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**KARTONO DĖŽUTĖ LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS, KURIOSE YRA <30><30 x 1><90><90 x 1>
EFAVIRENZ TEVA 600 mg PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Efavirenz Teva 600 mg plėvele dengtos tabletės
efavirenzas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg efavirenzos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
30 x 1 plėvele dengta tabletė
90 x 1 plėvele dengta tabletė
90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/742/001 (30 x 1 –PVC/PVDC/aliuminio lizdinė plokštelė)
EU/1/11/742/002 (30 –PVC/PVDC/aliuminio lizdinė plokštelė)
EU/1/11/742/003 (90 –PVC/PVDC/aliuminio lizdinė plokštelė)
EU/1/11/742/006 (30 x 1 – aliuminio/aliuminio lizdinė plokštelė)
EU/1/11/742/007 (30 – aliuminio/aliuminio lizdinė plokštelė)
EU/1/11/742/008 (90 – aliuminio/aliuminio lizdinė plokštelė)
EU/1/11/742/011 (90 x 1 – PVC/PVDC/aliuminio lizdinė plokštelė)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Efavirenz Teva 600 mg plėvele dengtos tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKETO ETIKETĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI 90 (3 PAKUOTĖS PO 30 x 1 PLĖVELE DENGTA TABLETĖ) – SU MĒLYNAJA DĒŽUTE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Efavirenz Teva 600 mg plėvele dengtos tabletės
efavirenzas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg efavirenzos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė: 90 (3 pakuotės po 30 x 1) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/742/004 (sudėtinė pakuotė (paketas) –PVC/PVDC/aliuminio lizdinė plokštelė)
EU/1/11/742/009 (sudėtinė pakuotė (paketas) – aliuminio/aliuminio lizdinė plokštelė)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Efavirenz Teva 600 mg plėvele dengtos tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI 90 (3 PAKUOTĖS PO 30 x 1 PLĖVELE DENGTA TABLETĖ) – SU MĖLYNAJA DĖŽUTE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Efavirenz Teva 600 mg plėvele dengtos tabletės
efavirenzas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg efavirenzos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė: 90 (3 pakuotės po 30 x 1) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/742/005 (sudėtinė pakuotė (kartono dėžutė) –PVC/PVDC/aliuminio lizdinė plokštelė)
EU/1/11/742/010 (sudėtinė pakuotė (kartono dėžutė) – aliuminio/aliuminio lizdinė plokštelė)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Efavirenz Teva 600 mg plėvele dengtos tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS 90 (3 PAKUOTĖS PO 30 x 1 PLĖVELE DENGTA TABLETĖ) DALIS – BE MĒLYNOSIOS DĖŽUTĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Efavirenz Teva 600 mg plėvele dengtos tabletės
efavirenzas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg efavirenzas.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 x 1 plėvele dengta tabletė. Sudėtinės pakuotės dalys neparduodamos atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/742/001 (30 x 1 –PVC/PVDC/aliuminio lizdinė plokštelė)
EU/1/11/742/006 (30 x 1 –aliuminio/aliuminio lizdinė plokštelė)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Efavirenz Teva 600 mg plėvele dengtos tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ
EFAVIRENZ TEVA 600 mg PLĖVELE DENGTOŠ TABLETĖS: LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Efavirenz Teva 600 mg plėvele dengtos tabletės
efavirenzas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Teva

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Efavirenz Teva 600 mg plėvele dengtos tabletės efavirenzas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Efavirenz Teva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Efavirenz Teva
3. Kaip vartoti Efavirenz Teva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Efavirenz Teva
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Efavirenz Teva ir kam jis vartojamas

Efavirenz Teva, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos efavirenz, priklauso antiretrovirusinių vaistų, vadinamų ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NNATI), grupei. Tai yra **antiretrovirusinis vaistas, kuris kovoja su žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-1) infekcine liga**, mažindamas viruso kiekį kraujyje. Jis skiriamas suaugusiesiems, paaugliams bei 3 metų amžiaus ir vyresniems vaikams.

Gydytojas Jums paskyrė Efavirenz Teva, nes esate užsikrėtęs ŽIV. Efavirenz Teva, vartojamas kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, mažina viruso kiekį kraujyje. Tai sustiprins Jūsų imuninę sistemą ir sumažins pavojų susirgti su ŽIV infekcija susijusiomis ligomis.

2. Kas žinotina prieš vartojant Efavirenz Teva

Efavirenz Teva draudžiama

- **jeigu yra alergija** efavirenzui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką patarimo.
- **jeigu sergate sunkia kepenų liga.**
- **jeigu Jūsų širdis nesveika, pvz., pakitęs jos ritmas arba susitraukimų dažnis, širdies susitraukimai yra reti arba sergate sunkia širdies liga;**
- jeigu kas nors iš Jūsų šeimos narių (tėvų, senelių, brolių arba seserų) staiga mirė nuo širdies sutrikimo arba gimė su nesveika širdimi;
- jeigu gydytojas Jums sakė, kad padidėjęs arba sumažėjęs elektrolitų (pvz., kalio arba magnio) kiekis kraujyje;
- **jeigu šiuo metu vartojate bet kurį iš šių vaistų (taip pat žr. „Kiti vaistai ir Efavirenz Teva“):**
 - **astemizolą arba terfenadiną** (vartojami alergijos simptomams gydyti);
 - **bepiridilį** (vartojamas širdies ligai gydyti);
 - **cisapridą** (vartojamas rėmeniui gydyti);
 - **skalsių alkaloidus** (pavyzdžiui, ergotaminą, dihidroergotaminą, ergonoviną ir metilergonoviną) (vartojami migrenai ir klasterinio tipo galvos skausmams gydyti);
 - **midazolamą arba triazolamą** (vartojami miegui gerinti);

- **pimozidą, imipraminą, amitriptiliną arba klomipraminą** (vartojami tam tikriems psichikos sutrikimams gydyti);
- **elbasvirą arba grazoprevirą** (vartojami hepatitui C gydyti);
- **jonažolę** (*Hypericum perforatum*) (augalinis vaistinis preparatas, vartojamas depresijai ir nerimui gydyti);
- **flekainidą, metoprololį** (vartojami nereguliariam širdies ritmui koreguoti);
- **tam tikrų antibiotikų** (makrolidų, fluorochinolonų, imidazolo);
- **triazolo grupės vaistų nuo grybelio;**
- **tam tikrų vaistų nuo maliarijos;**
- **metadoną** (vartojamas priklausomybei nuo opiatų gydyti).

Jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų, nedelsiant pasakykite gydytojui. Kartu su Efavirenz Teva vartojami šie vaistai gali sukelti sunkų ir (arba) gyvybei pavojingą šalutinį poveikį arba dėl jų Efavirenz Teva gali nepakankamai veikti.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Efavirenz Teva.

- **Efavirenz Teva būtina vartoti kartu su kitais ŽIV slopinančiais vaistais.** Jei paskirtas gydymas neapsaugojo nuo viruso dauginimosi ir pradėdama gydyti Efavirenz Teva, kartu pradėti vartoti ir kitokį ŽIV slopinantį anksčiau dar nevartotą vaistą.
 - Šis vaistas neišgydo nuo ŽIV infekcinės ligos, ir ji gali vėl progresuoti ar prasidėti su ŽIV susijusi liga.
 - Jus, vartojantį Efavirenz Teva, ir toliau stebės gydytojas.
- Pasakykite gydytojui:**
- **jeigu sirgote ar sergate psichikos liga,** įskaitant depresiją, priklausomybę nuo narkotinių medžiagų ar alkoholio. Jeigu Jūs jaučiatės nusiminęs, mąstote apie savižudybę ar turite keistų minčių, nedelsiant pasakykite gydytojui (žr. 4 skyrių, "*Galimas šalutinis poveikis*").
 - **jeigu Jums yra buvę traukulių priepuolių** arba buvote gydytas vaistais nuo traukulių, pavyzdžiui, karbamazepinu, fenobarbitaliu ar fenitoinu. Jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų, gydytojui gali tekti patikrinti prieštraukulinio vaisto kiekį Jūsų kraujyje, kad įsitikintų jog jis nepakitęs kol vartojate Efavirenz Teva. Gydytojas Jums gali paskirti kitą vaistą nuo traukulių.
 - **jeigu sirgote ar sergate kepenų liga, įskaitant aktyvų lėtinį hepatitą.** Didesnė sunkių ir galimai gyvybei pavojingų kepenų funkcijos sutrikimų rizika yra pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu B ar C ir gydomiems antiretrovirusinių vaistų deriniu. Jūsų gydytojas gali atlikti kraujo tyrimus, kad įvertintų Jūsų kepenų veiklą, arba gali vietoje šio vaisto paskirti kitokį vaistą. **Jeigu sergate sunkia kepenų liga, Efavirenz Teva nevertokite** (žr. 2 skyrių "*Efavirenz Teva vartoti draudžiama*").
 - **jeigu Jūs sergate širdies liga, pvz., sutrikęs elektrinio signalo sklaidymas (pailgėjęs QT intervalas).**
- **Pradėję vartoti Efavirenz Teva, būkite atidūs dėl:**
 - **galvos svaigimo, pablogėjusio miego, mieguistumo, pablogėjusio dėmesingumo arba nenormalių sapnų požymių.** Šie nepageidaujami poveikiai gali atsirasti pirmąją ar antrąją gydymo parą ir dažniausiai pranyksta po pirmųjų 2 – 4 savaičių.
 - **bet kokių odos bėrimo požymių.** Jeigu pastebėjote bet kokių ūminio bėrimo požymių kartu su pūslių atsiradimu ar karščiavimu, Efavirenz Teva nebevertokite ir nedelsiant pasakykite gydytojui. Jeigu Jums yra buvę bėrimų kito NNATI vartojimo metu, Jums gali būti padidėjęs išbėrimų pavojus, vartojant Efavirenz Teva.
 - **bet kokių uždegimo arba infekcijos požymių.** Kai kuriems pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) ir anksčiau sirgusiems oportunistine infekcija, pradėjus gydymą nuo ŽIV, greitai gali pasireikšti ankstesnių infekcijų uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, leidžiančio organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galėjo būti jame išlikusios, nesukeldamos akivaizdžių simptomų. Jeigu jūs pastebėjote bet kokius infekcijos simptomus, nedelsdami pasakykite gydytojui. Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei

sistamai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.

- **kaulų sutrikimų.** Taikant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą, kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama kaulų nekroze (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti sudėtinio antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas (antsvoris). Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių sąnarių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite apie tai savo gydytojui.

Vaikams ir paaugliams

Efavirenz Teva plėvele dengtos tablečių nerekomenduojama skirti jaunesniems nei 3 metų arba sveriantiems mažiau nei 40 kg vaikams.

Kiti vaistai ir Efavirenz Teva

Su Efavirenz Teva negalima vartoti tam tikrų vaistų. Jie nurodyti 2 skyriaus pradžioje "Efavirenz Teva vartoti negalima". Tai kai kurie dažnai vartojami vaistai ir augalinis vaistinis preparatas (jonažolė), kurie gali sukelti sunkią sąveiką.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite savo gydytojui** arba vaistininkui.

Galima Efavirenz Teva sąveika ir su kitais vaistais, įskaitant augalinius vaistus, tokius kaip *Ginkgo biloba* ekstraktas. Dėl to gali pakisti Efavirenz Teva ar kitų vaistų kiekis kraujyje. Tai gali sutrikdyti tinkamą vaistų veikimą arba pasunkinti bet kurį šalutinį poveikį. Esant reikalui, gydytojas gali koreguoti vaisto dozę arba iširti kiekį Jūsų kraujyje. **Jeigu vartojate kurį nors iš toliau išvardytų vaistų, būtinai pasakykite gydytojui arba vaistininkui:**

- **Kiti vaistai, vartojami ŽIV infekcijai gydyti:**
 - proteazių inhibitoriai: darunaviras, indinaviras, lopinaviras ir ritonaviras, ritonaviras, ritonaviras kartu su atazanaviru, sakvinaviras arba fozamprenaviras ir sakvinaviras. Gydytojas gali nuspręsti skirti Jums kitą vaistą arba pakeisti proteazių inhibitorių dozę.
 - maravirokas.
 - sudėtinio vaisto, kurio sudėtyje yra efavirenz, emtricitabino ir tenofoviro negalima vartoti kartu su Efavirenz Teva (nebent kitaip rekomendavo Jūsų gydytojas), nes jo sudėtyje yra Efavirenz Teva veikliosios medžiagos efavirenz.
- **Vaistai, vartojami hepatito C viruso infekcijai gydyti:** bocepreviras, telapreviras, elbasviras / grazopreviras, simepreviras, sofosbuviras / velpatasviras, sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras, glekapreviras / pibrentasviras.
- **Vaistai, vartojami bakterinės kilmės infekcijoms gydyti,** įskaitant tuberkuliozę ir su AIDS susijusį *Mycobacterium avium* kompleksą: klaritromicinas, rifabutinas, rifampicinas. Gydytojas gali nuspręsti pakeisti dozę arba paskirti Jums kitą antibiotiką. Be to, gydytojas gali Jums paskirti didesnę Efavirenz Teva dozę.
- **Vaistai, vartojami grybelinėms infekcijoms gydyti (priešgrybeliniai):**
 - vorikonazolas. Efavirenz Teva gali sumažinti vorikonazolo kiekį kraujyje ir vorikonazolas gali padidinti efavirenz kiekį kraujyje. Jeigu šiuos du vaistus vartojate kartu, vorikonazolo dozę reikia padidinti, o efavirenz dozę – sumažinti. Pirmiausia būtina pasitarti su Jūsų gydytoju.
 - itrakonazolas. Efavirenz Teva gali sumažinti itrakonazolo kiekį kraujyje.
 - pozakonazolas. Efavirenz Teva gali sumažinti pozakonazolo kiekį kraujyje.
- **Vaistai, vartojami maliarijai gydyti:**
 - artemeteras/lumefantrinas. Efavirenz Teva gali sumažinti artemetero ar lumefantrino kiekį Jūsų kraujyje.

- atovakvonas ar proguanilis. Efavirenz Teva gali sumažinti atovakvono ar proguanilio kiekį Jūsų kraujyje.
- **Prazikvantelis** (vaistas vartojamas parazitinėms infekcijoms gydyti). Efavirenz Teva gali sumažinti prazikvantelio kiekį Jūsų kraujyje.
- **Vaistai, vartojami traukuliams gydyti (prieštraukuliniai):** karbamazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis. Efavirenz Teva gali sumažinti arba padidinti prieštraukulinio vaisto kiekį kraujyje. Karbamazepinas gali sumažinti Efavirenz Teva veiksmingumą. Jūsų gydytojui gali reikėti nuspręsti dėl kito vaisto nuo traukulių skyrimo.
- **Vaistai, vartojami riebalų kiekiui kraujyje mažinti (kitais dar vadinami statinai):** atorvastatinas, pravastatinas, simvastatinas. Efavirenz Teva gali sumažinti statinų kiekį kraujyje. Gydytojas išters Jūsų cholesterolio kiekį ir nuspręs, ar reikia koreguoti Jūsų vartojamo statino dozę.
- **Metadonas,** (priklausomybei nuo opiatų gydyti vartojamas vaistas). Gydytojas gali rekomenduoti kitą vaistą.
- **Metamizolis,** vaistas, vartojamas skausmui ir karščiavimui gydyti.
- **Sertralinas,** (depresijai gydyti vartojamas vaistas). Gydytojas gali pakeisti Jūsų vartojamą sertralino dozę.
- **Bupropionas** (depresijai ar priklausomybei nuo rūkymo gydyti vartojamas vaistas). Gydytojas gali pakeisti Jūsų vartojamą bupropiono dozę.
- **Diltiazemas arba jį panašūs vaistai (vadinami kalcio kanalo blokatoriais ir įprastai vartojami padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti arba širdies ligoms gydyti):** pradėjus vartoti Efavirenz Teva, Jūsų gydytojui gali reikėti vartojamą kalcio kanalų blokatoriaus dozę koreguoti.
- **Imunosupresantai, pavyzdžiui, ciklosporinas, sirolimuzas arba takrolimuzas** (vaistai, vartojami apsaugoti nuo transplantuoto organo atmetimo): pradėjus arba nustojus vartoti Efavirenz Teva, gydytojas atidžiai patikrins imunosupresanto kiekį Jūsų kraujyje ir galbūt koreguos jo dozę.
- **Hormoniniai kontraceptikai, pavyzdžiui, tabletės nuo nėštumo, švirksčiami kontraceptikai (pavyzdžiui, Depo-Provera) arba implantuojami kontraceptikai (pavyzdžiui, Implanon):** jums taip pat reikia naudoti patikimą barjerines kontracepcijos būdą (žr. Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas). Efavirenz Teva gali sumažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą. Nustatyta pastojimo atvejų moterims, kurios vartojo Efavirenz Teva kontraceptinio implanto vartojimo metu, nors nebuvo pripažinta, kad gydymas Efavirenz Teva susilpnintų kontraceptiko poveikį.
- **Varfarinas ar acenokumarolis** (kraujo krešėjimui mažinti vartojami vaistai). Gydytojas gali koreguoti Jūsų vartojamą varfarino ar acenokumarolio dozę.
- **Ginkgo biloba ekstraktas** (augalinis preparatas).
- **Vaistai, kurie gali keisti širdies ritmą:**
 - vaistai nuo širdies ritmo sutrikimų, pvz., flekainidas arba metoprololis;
 - vaistai nuo depresijos, pvz., imipraminas, amitriptilinas arba klomipraminas;
 - antibiotikai (makrolidai, fluorochinolonai, imidazolo dariniai).

Efavirenz Teva vartojimas su maistu ir gėrimais

Efavirenz Teva vartojant nevalgius gali sumažėti nepageidaujamas poveikis. Vartojant Efavirenz Teva reikia vengti gerti greipfrutų sulčių.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Gydymo Efavirenz Teva metu ir 12 savaičių po jo moteriai pastoti negalima. Jūsų gydytojas norėdamas įsitikinti, kad prieš gydymą Efavirenz Teva nesate nėščia, gali pareikalauti, kad atliktumėte nėštumo testą.

Jeigu galite pastoti Efavirenz Teva vartojimo metu, Jums reikia naudoti patikimas barjerines kontracepcijos priemones (pvz., prezervatyvus) kartu su kitais kontracepcijos būdais, įskaitant geriamuosius kontraceptikus (tabletes) arba kitus hormoninius kontraceptikus (pvz., implantus ar injekcijas). Baigus gydymą efavirenzas kuriam laikui gali išlikti kraujyje, todėl, kaip aprašyta aukščiau, turite ir toliau vartoti kontraceptines priemones dar 12 savaičių baigus vartoti Efavirenz Teva.

Nedelsdama pasakykite gydytojui, jeigu esate nėščia ar ketinate pastoti. Nėščioji Efavirenz Teva gali vartoti tik tada, kai gydytojas nusprendžia, kad tai neišvengiama. Prieš vartojant bet kokį vaistą, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nėštumo metu efavirenz ar sudėtinu vaistu, kurio sudėtyje yra efavirenz, emtricitabino ir tenofoviro, gydytų gyvūnų palikuonims ir moterų naujagimiams stebėti sunkūs apsigimimai. Jeigu nėštumo metu vartojate Efavirenz Teva ar sudėtinę tabletę, kurios sudėtyje yra efavirenz, emtricitabino ir tenofoviro, gydytojas gali pareikalauti periodiškai atlikti kraujo ir kitus diagnostikos tyrimus Jūsų vaisiaus vystymuisi stebėti.

Vartodama Efavirenz Teva, **kūdikio nežindykite.**

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Efavirenz Teva sudėtyje yra efavirenz, kuris gali sukelti galvos svaigimą, pablogėjusį dėmesingumą arba mieguistumą. Jeigu Jūsų būklė yra pakitusi, nevairuokite ir nesinaudokite jokiais įrankiais arba mechanizmais.

Efavirenz Teva sudėtyje yra laktozės

Žindyti **nerekomenduojama** ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV. Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju.**

Tabletėje yra 9,98 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Jei gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kai kurių cukraus rūšių, kreipkitės į savo gydytoją prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Efavirenz Teva sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tableteje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Efavirenz Teva

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Gydytojas paskirs Jums tinkamą dozę.

- Suaugusiesiems skiriama 600 mg dozė vieną kartą per parą.
- Efavirenz Teva dozė gali reikėti padidinti arba sumažinti, jeigu taip pat vartojate tam tikrų vaistų (žr. Kiti vaistai ir Efavirenz Teva).
- Efavirenz Teva vartojamas per burną. Efavirenz Teva rekomenduojama vartoti nevalgius, t.y. 1 valanda prieš valgį arba 2 valandos po valgio, geriau prieš miegą. Tai gali palengvinti kai kuriuos šalutinius poveikius (pavyzdžiui, galvos svaigimą, mieguistumą).
- Rekomenduojama nuryti visą tabletę, užsigeriant vandeniu.
- Efavirenz Teva reikia vartoti kasdien.
- ŽIV ligai gydyti niekada nevartokite vieno Efavirenz Teva. Visada jį reikia vartoti kartu su kitais nuo ŽIV vartojamais vaistais.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

- Efavirenz Teva plėvele dengtos tabletės netinkamos mažiau nei 40 kg sveriantiems vaikams.
- Daugiau kaip 40 kg sveriantiems vaikams skiriama 600 mg dozė vieną kartą per parą.

Ką daryti pavartojus per didelę Efavirenz Teva dozę?

Jei išgėrėte per daug Efavirenz Teva, konsultacijos kreipkitės į gydytoją ar artimiausią skubios pagalbos skyrių. Vaisto pakuotę pasiimkite kartu su savimi, kad būtų lengviau apibūdinti ką išgėrėte.

Pamiršus pavartoti Efavirenz Teva

Stenkitės nepraleisti dozės. Jei ją praleidote, kitą išgerkite kuo greičiau, bet nevartokite dvigubos dozės tam, kad kompensuoti praleistą dozę. Jei Jums reikia padėti pasirinkti tinkamiausią laiką vaistui vartoti, klauskite gydytojo ar vaistininko.

Nustojus vartoti Efavirenz Teva

Jeigu pakuotėje liko nedaug Efavirenz Teva tablečių, įsigykite daugiau vaisto iš gydytojo arba vaistininko. Tai labai svarbu, nes net trumpam nustojus vartoti vaistą, virusų kiekis gali pradėti didėti. Tuomet gali būti sunkiau gydyti virusinę ligą.

Jeigu kiltų daugiau kokių klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Gydant ŽIV infekciją, nevisada įmanoma pasakyti, ar kai kurie iš nepageidaujamų poveikių yra sukelti Efavirenz Teva ar kitų tuo pačiu metu vartojamų vaistų, ar pačios ŽIV ligos.

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių. Ryškiausi nepageidaujami poveikiai, susiję su efavirenz, vartojamu kartu su kitais nuo ŽIV vaistais, yra odos bėrimas ir nervų sistemos pažeidimo simptomai.

Jeigu Jums atsirado bėrimas, pasitarkite su gydytoju, nes bėrimas gali būti sunkus; tačiau dažniausiai jis išnyksta nenutraukus gydymo Efavirenz Teva. Bėrimas dažniau pasitaikė efavirenz gydytiems vaikams negu suaugusiesiems.

Nervų sistemos pažeidimo požymių dažniausiai būna pirmą kartą pradėjusiems gydytis šiuo vaistu, bet paprastai per pirmąsias savaites jų mažėja. Vieno tyrimo metu nervų sistemos simptomai dažnai pasireiškėdavo per pirmąsias 1-3 valandas po dozės pavartojimo. Jei Jums atsirado šių požymių, gydytojas gali patarti Efavirenz Teva vartoti prieš miegą ir nevalgius. Kai kuriems pacientams būna sunkesnių sutrikimų, kurie gali veikti nuotaiką ar gebėjimą aiškiai mąstyti. Kai kurie pacientai iš tikrųjų nusižudo. Šios problemos dažnesnės asmenims, kuriems anksčiau buvo psichikos sutrikimų. Nedelsdami praneškite gydytojui apie šiuos bei kitus poveikius, pasireiškusius vartojant Efavirenz Teva.

Jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau išvardytų šalutinių poveikių, pasakykite gydytojui:

Labai dažni (pasireiškia daugiau kaip 1 iš 10 pacientų)

- odos bėrimas.

Dažni (pasireiškia nuo 1 iki 10 iš 100 pacientų)

- nenormalūs sapnai, pablogėjęs dėmesingumas, galvos svaigimas, galvos skausmas, pablogėjęs miegas, mieguistumas, sutrikusi koordinacija ar pusiausvyra;
- skrandžio skausmas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas;
- niežulys;
- nuovargis;
- nerimas, depresija;

Kraujo tyrimai gali rodyti:

- padidėjusį kepenų fermentų kiekį kraujyje;
- padidėjusį trigliceridų (riebiųjų rūgščių) kiekį kraujyje.

Nedažni (pasireiškia nuo 1 iki 10 iš 1000 pacientų)

- nervingumas, užmaršumas, sumišimas, traukuliai, nenormalus mąstymas;
- neryškus matymas;
- sukimosi ar svyravimo pojūtis (svaigulys);
- kasos uždegimo sukeltas pilvo (skrandžio) skausmas;
- alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas), kuri gali sukelti sunkias odos reakcijas (daugiaformę eritemą, Stevens-Johnson sindromą);

- kepenų uždegimo sukeltas odos arba akių pageltimas, niežulys arba pilvo (skrandžio) skausmas;
- krūtų padidėjimas vyrams;
- piktas elgesys, bloga nuotaika, matymas ar girdėjimas dalykų, kurių iš tikrųjų nėra (haliucinacijos), manija (psichikos būklė, apibūdinama per didelio aktyvumo, pakilios nuotaikos arba dirglumo epizodais), paranoja, mintys apie savižudybę, katatonija (būklė, kai pacientas tam tikrą laiką negali judėti ir kalbėti);
- zvimbimas ar skambėjimas ar kitoks pastovus triukšmas ausyse;
- drebulys;
- kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą.

Kraujo tyrimai gali rodyti:

- padidėjusį cholesterolio kiekį kraujyje.

Reti (pasireiškia nuo 1 iki 10 iš 10 000 pacientų)

- saulės šviesos sukeltas niežtintis bėrimas;
- kepenų nepakankamumas, kai kuriais atvejais nulėmęs mirtį ar kepenų persodinimą. Dažniausiai tai pasireiškė kepenų ligomis sergantiems pacientams, tačiau pastebėti ir keli atvejai kepenų ligomis nesirgusiems pacientams.
- nepaaiškinamas baimės jausmas, kuris nėra susijęs su haliucinacijomis, bet dėl jo gali būti sunku aiškiai ar protingai mąstyti;
- savižudybė.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite <gydytojui> <arba> <,> <vaistininkui> <arba slaugytojai>. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Efavirenz Teva

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės po „Tinka iki“ ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinka vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Efavirenz Teva sudėtis

- Kiekvienoje Efavirenz Teva plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg veikliosios medžiagos efavirenz.
- Pagalbinės medžiagos tabletės branduolyje yra mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė, natrio laurilsulfatas, karboksietilkrakmolo A natrio druska, poloksameras 407 ir magnio stearatas. Tabletės plėvelės medžiagą sudaro hipromeliozė, laktozė monohidratas, titano dioksidas, makrogolis/PEG 3350, triacetinas ir geltonasis geležies oksidas.

Efavirenz Teva išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Plėvele dengta tabletė: geltona kapsulės formos plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspaudas „Teva“, o kitoje – „7541“.
- Efavirenz Teva išleidžiamas pakuotėse, kuriose yra 30, 90 plėvele dengtų tablečių arba 30 x 1 plėvele dengta tabletė (perforuotose vienadozėse lizdinėse plokštelėse) arba sudėtinėje pakuotėje - pakete arba kartono dėžutėje, kurioje yra 90 plėvele dengtų tablečių (3 pakuotės po 30 x 1 plėvele dengtą tabletę). Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tél/Tel: +32 38207373	Lietuva UAB Teva Baltics Tel: +370 52660203
България Тева Фарма ЕАД Тел: +359 24899585	Luxembourg/Luxemburg Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Belgique/Belgien Tél/Tel: +32 38207373
Česká republika Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Tel: +420 251007111	Magyarország Teva Gyógyszergyár Zrt. Tel: +36 12886400
Danmark Teva Denmark A/S Tlf: +45 44985511	Malta Teva Pharmaceuticals Ireland L-Irlanda Tel: +44 2075407117
Deutschland TEVA GmbH Tel: +49 73140208	Nederland Teva Nederland B.V. Tel: +31 8000228400
Eesti UAB Teva Baltics Eesti filiaal Tel: +372 6610801	Norge Teva Norway AS Tlf: +47 66775590
Ελλάδα Specifar A.B.E.E. Τηλ: +30 2118805000	Österreich ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Tel: +43 1970070
España Teva Pharma, S.L.U. Tel: +34 913873280	Polska Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Tel: +48 223459300
France Teva Santé Tél: +33 155917800	Portugal Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: +351 214767550
Hrvatska Pliva Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 13720000	România Teva Pharmaceuticals S.R.L. Tel: +40 212306524
Ireland Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +44 2075407117	Slovenija Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 15890390

Ísland Teva Pharma Iceland ehf. Sími: +354 5503300	Slovenská republika TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Tel: +421 257267911
Italia Teva Italia S.r.l. Tel: +39 028917981	Suomi/Finland Teva Finland Oy Puh/Tel: +358 201805900
Κύπρος Specifar A.B.E.E. Ελλάδα Τηλ: +30 2118805000	Sverige Teva Sweden AB Tel: +46 42121100
Latvija UAB Teva Baltics filiāle Latvijā Tel: +371 67323666	United Kingdom (Northern Ireland) Teva Pharmaceuticals Ireland Ireland Tel: +44 2075407117

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.