

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Efavirenz Teva 600 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg efavirensia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 9,98 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Keltainen, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti 'Teva' painatus toisella puolella ja '7541' toisella puolella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Efavirensia käytetään antiviraaliseen yhdistelmähoitoon aikuisilla, nuorilla ja yli 3-vuotiailla lapsilla, joilla on ihmisen immuunikatovirus 1 (HIV-1-infektio).

Efavirensia ei ole tutkittu riittävästi potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio eli joiden CD4-arvo on < 50 solua/mm³, tai proteaasinestäjähoidon epäonnistuttua. Vaikka ristiresistenssiä efavirensin ja proteaasinestäjien kesken ei ole dokumentoitu, tällä hetkellä ei ole riittävästi tietoa proteaasinestäjään perustuvan yhdistelmähoiton tehosta efavirensia sisältävän hoidon epäonnistuttua. Yhteenveto kliinisistä ja farmakodynaamisista tiedoista, ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

HIV-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin tulisi aloittaa hoito.

Annostus

Efavirensia tulee käyttää yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Hermostollisten haittavaikutusten sietokykyä voidaan parantaa ottamalla lääke nukkumaan mentäessä (ks. kohta 4.8).

Aikuiset ja yli 40 kg nuoret

Efavirensin suositeltu annos on 600 mg päivässä suun kautta yhdistelmähoitona käänteiskopioijaentsyymiä estävien nukleosidianalogien (Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors, NRTIs) kanssa, joko ilman proteaasinestäjää tai sen kanssa (ks. kohta 4.5).

Efavirenz kalvopäällysteiset tabletit eivät sovellu alle 40 kg painaville lapsille. Efavirenz kovat kapselit sopivat paremmin tälle potilasryhmälle.

Annoksen säätäminen

Jos efavirensia annetaan yhdessä vorikonatsolin kanssa, vorikonatsolin ylläpitoannos on suurennettava 400 mg:aan joka 12. tunti ja efavirensi-annosta on pienennettävä 50 % eli 300 mg:aan kerran vuorokaudessa. Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, efavirensin alkuperäinen annos tulisi palauttaa (ks. kohta 4.5).

Jos efavirensia annetaan yhdessä rifampisiinin kanssa vähintään 50 kg painaville potilaille, voidaan harkita efavirensi-annoksen suurentamista tasolle 800 mg/vrk (ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Efavirensin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, Efavirensiannoksesta 1 % erittyy muuttumattomana virtsaan, joten munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksen efavirensin eliminaatioon pitäisi olla minimaalinen (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Potilaita, joilla on lievä maksasairaus, voidaan hoitaa tavanomaisilla suositelluilla efavirensiannoksilla. Potilaita tulee seurata huolellisesti annoksesta riippuvien haittavaikutusten, erityisesti hermosto-oireiden varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Antotapa

Efavirensi suositellaan otettavaksi tyhjään vatsaan. Kun efavirensi on otettu aterian yhteydessä, on havaittu efavirensipitoisuuksien nousua, mikä voi johtaa haittavaikutusten esiintyvyytiheyden lisääntymiseen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh -luokka C) (ks. kohta 5.2).

Samanaikainen terfenadiinin, astemitsolin, sisapridin, midatsolaamin, triatsolaamin, pimotsiidin, bepridiilin eikä ergotalkaloidien (esim. ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini ja metyyliergonoviini) kanssa, koska efavirensin kilpaillessa CYP3A4:sta metabolian estyminen voi aiheuttaa vakavien ja/tai hengenvaarallisten haittavaikutusten vaaran (esimerkiksi sydämen rytmihäiriöt, pitkittynyt sedaatio tai hengityksen lamaantuminen) (ks. kohta 4.5).

Rohdosvalmisteet, jotka sisältävät mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), koska samanaikainen käyttö voi alentaa efavirensin pitoisuutta plasmassa ja johtaa kliinisten vaikutusten heikkenemiseen (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Efavirensia ei saa käyttää HIV:n hoitoon ainoana lääkkeenä eikä ainoana lisälääkkeenä lääkityksen tehon vähentyessä. Resistenttejä viruskantoja ilmaantuu nopeasti, kun efavirensia käytetään monoterapiana. Viruksen ristiresistenssin mahdollisuus tulee ottaa huomioon valittaessa efavirensin kanssa yhdistelmänä käytettäviä uusia retroviruslääkkeitä (ks. kohta 5.1).

Efavirensin käyttö samanaikaisesti tämän efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia sisältävän kiinteän yhdistelmävalmisteen kanssa ei ole suositeltavaa, ellei se ole tarpeen annosta säädettäessä (esim. rifampisiinin kanssa).

Neidonhiuspuu (*Ginkgo biloba*) -uutteiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Efavirensin kanssa samanaikaisesti käytettäviä lääkkeitä määrätessään lääkärin tulee tarkistaa ohjeet valmisteyhteenvedosta.

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi

Jos yhdistelmälääkityksen jonkin retroviruslääkkeen käyttö keskeytetään epäiltäessä huonoa siedettävyyttä, tulee kaikkien annettavien retroviruslääkkeiden käytön samanaikaista keskeyttämistä harkita vakavasti. Kaikki retroviruslääkkeet tulisi aloittaa uudelleen samanaikaisesti, kun intoleranssioireet ovat loppuneet. Jaksottaista monoterapiaa ja retroviruslääkkeiden aloittamista peräkkäin uudelleen ei suositella, koska siihen liittyy lisääntynyt resistentin viruksen valikoitumisen vaara.

Ihottuma

Efavirensilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on esiintynyt lievää tai kohtalaista ihottumaa, joka yleensä häviää hoidon jatkuessa. Sopiva antihistamiini- ja/tai kortikosteroidilääkitys voi parantaa siedettävyyttä ja nopeuttaa ihottuman häviämistä. Vaikeaa ihottumaa, johon liittyy rakkalamuodostusta, vetistävää hilseilyä tai haavaumia, on raportoitu alle 1%:lla efavirensihoitoa saaneista potilaista. Erythema multiformen tai Stevens-Johnsonin oireyhtymän insidenssi oli noin 0,1%. Efavirensihoito tulee keskeyttää potilailla, joilla esiintyy vaikeaa rakkulaista, hilseilevää ihottumaa, limakalvo-oireita tai kuumetta. Jos efavirensilääkitys keskeytetään, muidenkin retroviruslääkkeiden käytön keskeyttämistä tulee harkita, jotta resistentin viruksen kehittymiseltä vältytään (ks. kohta 4.8). Kokemus efavirensihoidosta muiden NNRTI-lääkkeiden käytön keskeyttäneillä potilailla on vähäistä (ks. kohta 4.8). Efavirensin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on ilmennyt hengenvaarallinen ihoreaktio (esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä) muiden NNRTI-lääkkeiden käytön yhteydessä.

Psykiatriset oireet

Efavirensihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu psykiatrisia haittavaikutuksia. Vakavien psykiatristen haittavaikutusten vaara näyttää olevan keskimääräistä suurempi potilailla, joilla on aikaisemmin ollut jokin psykiatrinen sairaus. Etenkin vakava masennus oli yleisempää potilailla, joilla on aikaisemmin todettu masennus. Lääkkeen markkinoilletulon jälkeen on myös raportoitu vakavaa masennusta, itsemurhia, harhaluuloisuushäiriöitä ja psykoosityypistä käyttäytymistä. Potilaita tulee kehottaa ottamaan heti yhteys lääkäriin, jos heillä esiintyy vakavan masennuksen tai psykoosin kaltaisia oireita tai itsemurha-ajatuksia, jolloin lääkäri voi arvioida oireiden mahdollisen yhteyden efavirensin käyttöön ja tarpeen mukaan punnita ylittääkö hoidon jatkamiseen liittyvä vaara hoidosta saatavan hyödyn (ks. kohta 4.8).

Hermosto-oireet

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joille on annettu efavirensia 600 mg/vrk, on todettu yleisesti mm. seuraavia haittavaikutuksia: huimaus, unettomuus, uneliaisuus, heikentynyt keskittymiskyky ja epänormaali unet (ks. kohta 4.8). Hermosto-oireet alkavat tavallisesti ensimmäisen tai toisen hoitopäivän aikana, ja yleensä ne häviävät ensimmäisten 2 - 4 viikon jälkeen. Potilaille tulee kertoa, että mikäli näitä oireita esiintyy, ne ovat yleisiä ja ne todennäköisesti lievenevät hoidon jatkuessa eivätkä ne ole merkki myöhemmin ilmenevistä harvinaisemmista psykiatrisista oireista.

Kouristukset

Efavirensia saavilla aikuisilla ja pediatriisilla potilailla on havaittu kouristuksia. Näillä potilailla on yleensä myös anamneesissa ollut kouristustaipumusta. Potilailla, jotka saavat samanaikaisesti lähinnä maksassa metaboloituvia antikonvulsiveja, kuten fenytoiinia, karbamatsepiinia ja fenobarbitaalia, voi olla tarpeen seurata näiden lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. Kun interaktiotutkimuksessa karbamatsepiinia annettiin yhdessä efavirensin kanssa, karbamatsepiinin pitoisuudet plasmassa

pienenivät (ks. kohta 4.5). Hoidettaessa potilaita, joilla on aikaisemmin todettu kouristuksia, on aina noudatettava varovaisuutta.

Maksahaitat

Markkinoille tulon jälkeen raportoiduista maksan vajaatoimintatapauksista muutamia on raportoitu potilailla, joilla ei ennestään ollut maksasairautta tai muita tunnettuja riskitekijöitä (ks. kohta 4.8). Maksasaentsyymiarvojen seuranta tulee harkita potilailla, joilla ei ole maksan toimintahäiriöitä tai muita riskitekijöitä.

Ruoan vaikutus

Efavirenz Tevan ottaminen ruoan kanssa saattaa lisätä efavirensialtistusta (ks. kohta 5.2) ja voi johtaa haittavaikutusten esiintymistiheyden lisääntymiseen (ks. kohta 4.8). Efavirenz Teva suositellaan otettavaksi tyhjään vatsaan mieluiten nukkumaanmenon yhteydessä.

Immuunireaktivaatio–oireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecin* (aiemmalta nimeltään *Pneumocystis carinii*) aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

Paino ja metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Erityisryhmät

Maksasairaus

Efavirensi on kontraindikoitu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 5.2) eikä sen käyttöä suositella potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta, koska annoksen säätötarpeesta ei ole riittävästi tietoa. Efavirensin voimakkaan sytokromi P450-välitteisen metabolian ja vähäisen kliinisen kokemuksen vuoksi tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa efavirensilääkitystä potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Potilaita tulee seurata huolellisesti annoksesta riippuvien haittavaikutusten, erityisesti hermosto-oireiden varalta. Maksan tilaa on seurattava tietyin välein laboratoriotutkimuksin (ks. kohta 4.2).

Efavirentsin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on taustalla merkittäviä maksan toiminnan häiriöitä. Niillä antiretroviraalista yhdistelmälääkitystä saavilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C, on suurempi riski saada vaikeita ja mahdollisesti fataaleja maksahaittoja. Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on aikaisemmin ollut maksan vajaatoimintaa, mukaanlukien krooninen aktiivinen hepatiitti, esiintyy useammin maksan toiminnan poikkeavuuksia. Heitä on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos maksasairauden pahenemista todetaan tai seerumin transaminaasit ovat pysyvästi yli 5-kertaiset normaaliarvojen ylärajaan nähden, efavirentsihoidon jatkamisesta saatavaa hyötyä on punnittava merkittävän maksatoksisuuden aiheuttamia mahdollisia riskejä vasten. Näillä potilailla on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista (ks. kohta 4.8).

Maksaentsyymien seuraamista suositellaan potilailla, jotka ovat saaneet muuta lääkettä, jolla on maksatoksisia vaikutuksia. Jos hepatiitin B tai C hoitoon annetaan samanaikaisesti muita antiviraalisia lääkkeitä, tutustu myös näiden valmistajien tuoteselosteisiin.

Munuaisten vajaatoiminta

Efavirentsin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Efavirentsiannoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana kuitenkin alle 1%, joten munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksen efavirentsin eliminaatioon pitäisi olla erittäin vähäinen (ks. kohta 4.2). Kokemusta ei ole potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ja tässä potilasryhmässä suositellaan huolellista turvallisuusseurantaa.

Iäkkäät potilaat

Kliinisiin tutkimuksiin osallistuneiden iäkkäiden potilaiden määrä ei ole tarpeeksi suuri, jotta olisi voitu määrittellä, onko lääkeväste erilainen kuin nuoremmilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Ihottumaa ilmoitettiin 26:lla efavirentsiä 48 viikon pituisen jakson aikana saaneesta 57:stä lapsesta (46 %) ja se oli vaikea-asteista kolmella. Ennen efavirentsihoidon aloittamista lapsilla voidaan harkita sopivaa ennaltaehkäisevää antihistamiinihoitoa. Ihottumaa ilmoitettiin 59:lla efavirentsiä saaneesta 182 lapsesta (32 %) ja se oli vaikea-asteista kuudella. Ennen efavirentsihoidon aloittamista lapsilla voidaan harkita sopivaa ennaltaehkäisevää antihistamiinihoitoa.

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pitäisi käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Efavirentsi on CYP3A4:n CYP2B6:n ja UGT1A1:n induktori *in vivo*. Näiden entsyymien substraatteja olevien yhdisteiden pitoisuudet plasmassa saattavat laskea, kun näitä yhdisteitä annetaan yhdessä efavirentsin kanssa. Efavirentsi on myös CYP3A4-entsyymin estäjä *in vitro*. Teoriassa efavirentsi saattaa siis aluksi suurentaa CYP3A4:n substraattien aikaansaamaa altistusta, ja varovaisuutta on syytä noudattaa käytettäessä CYP3A4:n substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen indeksi (ks. kohta 4.3). Efavirentsi saattaa olla CYP2C19:n ja CYP2C9:n induktori, joskin myös inhibitiota on havaittu *in vitro* eikä näiden entsyymien substraattien ja efavirentsin yhdistelmäkäytön lopullinen vaikutus ole selvillä (ks. kohta 5.2).

Efavirentsin pitoisuus saattaa lisääntyä, kun sitä käytetään CYP3A4:n tai CYP2B6:n aktiivisuutta inhiboivien lääkeaineiden (esim. ritonaviiri) tai ruoan (esim. greippimehu) kanssa. Yhdisteet tai rohdosvalmisteet (esimerkiksi neidonhiuspuu (*Ginkgo biloba*) -uutteet ja mäkikuisma), jotka indusoivat näitä entsyymejä, saattavat laskea efavirentsin pitoisuuksia plasmassa. Mäkikuisman samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Neidonhiuspuu (*Ginkgo biloba*) -uutteiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

Valmisteet, joiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

Efavirentsiä ei saa antaa samanaikaisesti terfenadiinin, astemitsolin, sisapridin, midatsolaamin, triatsolaamin, pimotsiidin, bepridiilin eikä ergotalkaloidien (esim. ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini ja metyyliergonoviini) kanssa, koska niiden metabolian estäminen saattaa johtaa vakaviin, hengenvaarallisiin vaikutuksiin (ks. kohta 4.3).

Mäkikuisma (Hypericum perforatum)

Efavirentsin ja mäkikuisman tai mäkikuismaa sisältävien rohdosvalmisteiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Mäkikuisman samanaikainen käyttö saattaa pienentää plasman efavirentsipitoisuuksia, sillä mäkikuisma indusoi lääkkeitä metaboloivia entsyymejä ja/tai kuljettajaproteiineja. Jos potilas on jo aloittanut mäkikuisman käytön, sen käyttö tulee lopettaa, ja viruspitoisuudet ja mahdollisuuksien mukaan myös efavirentsipitoisuudet tulee mitata. Efavirentsipitoisuudet saattavat suurentua, kun mäkikuisman käyttö lopetetaan, ja efavirentsiannosta tulee ehkä muuttaa. Mäkikuisman indusoiva vaikutus saattaa säilyä ainakin 2 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.3).

Muut yhteisvaikutukset

Efavirentsin yhteisvaikutukset proteaasineestäjien, muiden retroviruslääkkeiden kuin proteaasineestäjien ja muiden lääkevalmisteiden kuin retroviruslääkkeiden kanssa on lueteltu taulukossa 1 (suureneminen on merkitty “↑”, pieneneminen “↓” ja ei muutosta “↔”). 90 % tai 95 % luottamusväli on merkitty sulkuihin, jos ne ovat saatavilla. Tutkimukset tehtiin terveillä vapaaehtoisilla, ellei muuta ole erikseen mainittu.

Taulukko 1: Yhteisvaikutukset efavirentsin ja muiden lääkevalmisteiden välillä aikuisilla

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
INFEKTIOLÄÄKKEET		
HIV-viruslääkkeet		
Proteaasineestäjät		
Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (400 mg x 1/100 mg x 1/600 mg x 1, kaikki ruoan kanssa) Atatsanaviiri/ ritonaviiri/efavirentsi (400 mg x 1/200 mg x 1/600 mg x 1, kaikki ruoan kanssa)	Atatsanaviiri (iltapäivä): AUC: ↔* (↓ 9 – ↑ 10) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8 – ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 – ↓ 51) Atatsanaviiri (iltapäivä): AUC: ↔*/** (↓ 10 – ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 – ↑ 26) C _{min} : ↑ 12 %*/** (↓ 16 – ↑ 49) (CYP3A4-induktio). * Verrattuna atatsanaviirin/ ritonaviirin käyttöä annoksina 300 mg/100 mg x 1 iltaisin ilman	Efavirentsin ja atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Jos atatsanaviiria on käytettävä samanaikaisesti jonkin NNRTI-lääkkeen kanssa, voidaan harkita atatsanaviiri-/ ritonaviiriyhdistelmän annosten suurentamista tasolle 400 mg/200 mg yhteiskäytössä efavirentsin kanssa ja potilaan tilan huolellista seuranta.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
	efavirentsiä. Atatsanaviirin C _{min} -arvojen pieneneminen saattaa heikentää atatsanaviirin tehoa. ** Perustuu historiallisiin vertailuihin.	
Darunaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (300 mg x 2*/100 mg x 2/600 mg x 1) *suositusannosta pienemmät annokset, samanlaisia löydöksiä on odotettavissa suositusannoksia käytettäessä.	Darunaviiri: AUC : ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15 % (CYP3A4-induktio) Efavirentsi: AUC : ↑21 % C _{min} : ↑17 % (CYP3A4-esto)	Efavirentsin ja darunaviiri/ritonaviiriyhdistelmän 800/100 mg x 1 samanaikainen käyttö voi johtaa darunaviirin suboptimaaliseen C _{min} -arvoon. Jos efavirentsiä käytetään samanaikaisesti darunaviirin/ritonaviirin kanssa, tulee käyttää darunaviirin/ritonaviirin annosta 600/100 mg x 2. Yhdistelmän käytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Ks. myös ritonaviiria koskeva rivi alla.
Fosamprenaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (700 mg x 2/100 mg x 2/600 mg x 1) Fosamprenaviiri/nelfinaviiri/efavirentsi Fosamprenaviiri/sakinaviiri/efavirentsi	Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Minkään lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa. Ks. myös ritonaviiria koskeva rivi alla. Minkään lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa. Ei suositella, sillä molempien proteaasinestäjien pitoisuudet pienenevät todennäköisesti merkitsevästi.
Indinaviiri/efavirentsi (800 mg aina 8 h välein/200 mg x 1)	Indinaviiri: AUC : ↓ 31 % (↓ 8 – ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % Indinaviiri-altistuksen havaittiin pienenevän vastaavassa määrin, kun indinaviiria käytettiin 1 000 mg annoksina 8 h välein ja efavirentsiä samanaikaisesti annoksina 600 mg/vrk. (CYP3A4-induktio) Efavirentsi: Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia	Indinaviiripitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty, mutta havaitun farmakokineettisen yhteisvaikutuksen voimakkuus tulee ottaa huomioon, jos potilaalle harkitaan sekä efavirentsiä että indinaviiria sisältävää lääkitystä. Efavirentsin annosta ei tarvitse muuttaa, jos sitä käytetään indinaviirin tai indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa. Ks. myös ritonaviiria koskeva rivi alla.
Indinaviiri/ritonaviiri/efavirentsi (800 mg x 2/100 mg x 2/600 mg x 1)	Indinaviiri: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 – ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17 % (↓ 6 – ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50 % (↓ 40 – ↓ 59) ^b Efavirentsi: Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia Kun indinaviiria käytettiin yhdessä ritonaviirin ja efavirentsin kanssa, sen C _{min} -arvojen geometrinen keskiarvo (0,33 mg/l) oli suurempi kuin	

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla ^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
	historialliset C _{min} -keskiarvot (0,15 mg/l), kun pelkkää indinaviiria käytettiin 800 mg annoksina 8 h välein. HIV-1-positiivisilla potilailla (n = 6) indinaviirin ja efavirentsin farmakokinetiikka oli yleisesti ottaen verrattavissa näihin HIV-negatiivisilla vapaaehtoisilla saatuihin tietoihin.	
Lopinaviiri/ritonaviiri, pehmeät kapselit tai oraalliliuos/efavirentsi Lopinaviiri-/ ritonaviiritabletit / efavirentsi (400/100 mg x 2 /600 mg x 1) (500/125 mg x 2 /600 mg x 1)	Lopinaviirialtistus pieni huomattavasti. Lopinaviiripitoisuudet: ↓ 30-40 % Lopinaviiripitoisuudet: samankaltaiset kuin käytettäessä lopinaviiria/ritonaviiria annoksina 400/100 mg x 2 ilman efavirentsiä	Efavirentsiä käytettäessä on harkittava lopinaviiria ja ritonaviiria sisältävien pehmeiden kapseleiden tai oraalliliuoksen annoksen suurentamista 33 % (4 kapselia/~6,5 ml x 2 sen sijaan, että annos olisi 3 kapselia/5 ml x 2). Varovaisuutta on noudatettava, sillä tämä annosmuutos ei välttämättä riitä kaikkien potilaiden kohdalla. Lopinaviiri-/ritonaviiritablettien annos tulee suurentaa tasolle 500/125 mg x 2, kun niitä käytetään samanaikaisesti annoksina 600 mg x 1 käytettävän efavirentsin kanssa. Ks. myös ritonaviiria koskeva rivi alla.
Nelfinaviiri/efavirentsi (750 mg aina 8 h välein /600 mg x 1)	Nelfinaviiri: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 – ↑ 34) C _{max} : ↑ 21 % (↑ 10 – ↑ 33) Yhdistelmä oli yleisesti ottaen hyvin siedetty.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
Ritonaviiri/efavirentsi (500 mg x 2/600 mg x 1)	Ritonaviiri: Aamun AUC: ↑ 18 % (↑ 6 – ↑ 33) Illan AUC: ↔ Aamun C _{max} : ↑ 24 % (↑ 12 – ↑ 38) Illan C _{max} : ↔ Aamun C _{min} : ↑ 42 % (↑ 9 – ↑ 86) ^b Illan C _{min} : ↑ 24 % (↑ 3 – ↑ 50) ^b Efavirentsi: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 – ↑ 34) C _{max} : ↑ 14 % (↑ 4 – ↑ 26) C _{min} : ↑ 25 % (↑ 7 – ↑ 46) b (CYP-välitteisen oksidatiivisen metabolian estyminen) Kun efavirentsiä käytettiin yhdessä ritonaviirin kanssa (500 mg tai 600 mg x 2), yhdistelmän siedettävyyden oli huono (esim. huimausta, pahoinvointia, parestesioita ja maksaentsyymiarvojen suurenemista esiintyi). Efavirentsin ja pieniannoksisen ritonaviirin (100 mg	Jos efavirentsiä käytetään pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, on otettava huomioon, että efavirentsiin liittyvien haittatapahtumien esiintymistiheys saattaa suurentua mahdollisen farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen vuoksi.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
	x 1 tai x 2) siedettävyydestä ei ole riittävästi tietoa.	
Sakinaviiri/ritonaviiri/efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Annossuosituksia ei voida antaa, koska tietoja ei ole saatavilla. Ks. myös ritonaviiria koskeva rivi edellä. Efavirentsin käyttö yhdessä ainoana proteaasinestäjänä käytettävän sakinaviirin kanssa ei ole suositeltavaa.
CCR5-estäjät		
Maraviroki/efavirentsi (100 mg x 2/600 mg x 1)	Maraviroki: AUC ₁₂ : ↓ 45 % (↓ 38 – ↓ 51) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 37 – ↓ 62) Efavirentsipitoisuuksia ei mitattu, ja niiden muuttuminen on epätodennäköistä.	Ks. maravirokia sisältävän lääkevalmisteen valmisteyhteenveto.
Integraasinestäjät		
Raltegraviiri/efavirentsi (400 mg kerta-annos/ -)	Raltegraviiri: AUC: ↓ 36 % C ₁₂ : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (UGT1A1-induktio)	Raltegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
NRTI- ja NNRTI-lääkkeet		
NRTI-lääkkeet/efavirentsi	Efavirentsilla ja NRTI-lääkkeillä ei ole tehty spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia lamivudiinia, tsidovudiinia ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia lukuun ottamatta. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, sillä NRTI-lääkkeet metaboloituvat eri reittiä kuin efavirentsi eivätkä todennäköisesti kilpaile samoista metaboliaentsyymeistä tai eliminaatioreiteistä.	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
NNRTI-lääkkeet/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Kahden NNRTI-lääkkeen samanaikainen käyttö ei osoittautunut suotuisaksi tehon ja turvallisuuden kannalta, joten efavirentsin ja muiden NNRTI-lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella.
Hepatiitti C -viruslääkkeet		

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Bosepreviiri/efavirentsi (800 mg x 3 / 600 mg x 1)	Bosepreviiri: AUC: ↔ 19 %* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44 % Efavirentsi: AUC: ↔ 20 % C _{max} : ↔ 11 % (CYP3A:n induktio – vaikutus bosepreviiriin) *0–8 tuntia Ei vaikutusta (↔) vastaa suhteen estimaatin keskiarvon ≤20 %:n alenemista tai suhteen estimaatin keskiarvon ≤25 %:n kasvua.	Bosepreviirin minimipitoisuudet (trough) plasmassa pienenevät, kun sitä annettiin efavirentsin kanssa. Tämän havaitun bosepreviirin minimipitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole suoraan tutkittu.
Telapreviiri/efavirentsi (1125 mg 8 tunnin välein / 600 mg x 1)	Telapreviiri (suhteutettu annokseen 750 mg 8 tunnin välein): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 – ↓ 27) C _{max} : ↓ 14 % (↓ 3 – ↓ 24) C _{min} : ↓ 25 % (↓ 14 – ↓ 34)% Efavirentsi: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 – ↓ 26) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 15 – ↓ 32) C _{min} : ↓ 10 % (↑ 1 – ↓ 19)% (CYP3A-induktio efavirentsilla)	Jos efavirentsiä ja telapreviiriä annetaan samanaikaisesti, telapreviirin annoksen tulee olla 1125 mg 8 tunnin välein.
Simepreviiri/efavirentsi (150 mg x 1 / 600 mg x 1)	Simepreviiri: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 – ↓ 74) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 46 – ↓ 56) C _{min} : ↓ 91 % (↓ 88 – ↓ 92) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ei vaikutusta (↔) vastaa suhteen estimaatin keskiarvon ≤ 20 %:n alenemista tai suhteen estimaatin keskiarvon ≤ 25 %:n kasvua (CYP3A4-entsyymin induktio)	Simepreviirin ja efavirentsin samanaikainen käyttö pienensi merkittävästi simepreviirin pitoisuutta plasmassa, mikä johtuu efavirentsin CYP3A-induktiosta. Tämä saattaa johtaa simepreviirin terapeuttisen tehon häviämiseen. Simepreviirin ja efavirentsin samanaikaista käyttöä ei suositella.
Antibiootit		
Atsitromysiini/efavirentsi (600 mg kerta-annos /400 mg x 1)	Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.	Kummankaan lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse muuttaa.
Klaritromysiini/efavirentsi (500 mg aina 12 h välein/400 mg x 1)	Klaritromysiini: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 – ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 – ↓ 35) Klaritromysiinin 14-hydroksimetaboliitti: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 – ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 – ↑ 69) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 – ↑ 19) (CYP3A4-induktio) Kun HIV-negatiiviset vapaaehtoiset saivat efavirentsiä ja klaritromysiiniä,	Plasman klaritromysiinipitoisuuksien muutosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Muiden vaihtoehtojen (esim. atsitromysiinin) käyttöä klaritromysiinin sijasta voidaan harkita. Efavirentsiannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
	46 %:lle heistä kehittyi ihottumaa.	
Muut makrolidiantibiootit (esim. erytromysiini)/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	Annossuosituksia ei voida antaa, koska tietoja ei ole saatavilla.
Mykobakteerilääkkeet		
Rifabutiini/efavirentsi (300 mg x 1/600 mg x 1)	Rifabutiini: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 – ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 – ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 – ↓ 56) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 – ↑ 1) (CYP3A4-induktio)	Rifabutiinin vuorokausiannosta tulee suurentaa 50 %, jos sitä käytetään efavirentsin kanssa. Rifabutiiniannoksen kaksinkertaistamista on harkittava, jos rifabutiinia käytetään 2 tai 3 kertaa viikossa yhdessä efavirentsin kanssa. Tämän annosmuutoksen kliinistä vaikutusta ei ole arvioitu riittävästi. Potilaskohtainen siedettävyys ja virologinen vaste on otettava huomioon annosmuutoksia tehtäessä (ks. kohta 5.2).
Rifampisiini/efavirentsi (600 mg x 1/600 mg x 1)	Efavirentsi: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 – ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 – ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 – ↓ 46) (CYP3A4- ja CYP2B6-induktio)	Jos vähintään 50 kg painava potilas käyttää efavirentsiä rifampisiinin kanssa, suurentamalla efavirentsiannos 800 mg:aan /vrk saavuttaa samanlainen altistus kuin käytettäessä 600 mg/vrk efavirentsiannoksia ilman rifampisiinia. Tämän annosmuutoksen kliinistä vaikutusta ei ole arvioitu riittävästi. Potilaskohtainen siedettävyys ja virologinen vaste on otettava huomioon annosmuutoksia tehtäessä (ks. kohta 5.2). Rifampisiiniannosta ei tarvitse muuttaa.
Sienilääkkeet		
Itrakonatsoli/efavirentsi (200 mg aina 12 h välein/600 mg x 1)	Itrakonatsoli: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 – ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 – ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 – ↓ 58) (ittrakonatsolipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4-induktio) Hydroksi-ittrakonatsoli: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 – ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 – ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 – ↓ 60) Efavirentsi: Ei kliinisesti merkitsevää farmakokinetiikan muutosta.	Itrakonatsolia koskevia annossuosituksia ei voida antaa, joten on harkittava jonkin muun sienilääkkeen käyttöä.
Posakonatsoli/efavirentsi --/400 mg x 1	Posakonatsoli: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 %	Posakonatsolin ja efavirentsin samanaikaista käyttöä tulee välttää, ellei potilaalle koituva

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
	(UDP-G-induktio)	hyöty ylitä hoidon riskejä.
Vorikonatsoli/efavirentsi (200 mg x 2/400 mg x 1) Vorikonatsoli/efavirentsi (400 mg x 2/300 mg x 1)	Vorikonatsoli: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % Efavirentsi: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % Vorikonatsoli: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 – ↑ 13)* C _{max} : ↑ 23 % (↓ 1 – ↑ 53)* Efavirentsi: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 – ↑ 29)** C _{max} : ↔** * verrattuna pelkkiin 200 mg x 2 vorikonatsoliannokseen ** verrattuna pelkkiin 600 mg x 1 efavirentsiannokseen (oksidatiivisen metabolian kilpaileva estyminen)	Kun efavirentsiä käytetään yhdessä vorikonatsolin kanssa, vorikonatsolin ylläpitoannosta on suurennettava tasolle 400 mg x 2 ja efavirentsiannosta on pienennettävä 50 %, ts. tasolle 300 mg x 1. Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, on palattava aiempaan efavirentsiannokseen.
Flukonatsoli/efavirentsi (200 mg x 1/400 mg x 1)	Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia	Kummankaan lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
Ketokonatsoli ja muut imidatsolisienilääkkeet	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	Annossuosituksia ei voida antaa, koska tietoja ei ole saatavilla.
Malerialäkkeet		
Artemeetteri/lumefantriini/efavirentsi (20/120 mg tabletti, kuusi 4 tabletin annosta 3 päivän ajan/600 mg kerran vuorokaudessa)	Artemeetteri: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % Dihydroartemisiini: AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % Lumefantriini: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ Efavirentsi: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (CYP3A4-induktio)	Artemeetterin, dihydroartemisiiniin tai lumefantriinin pitoisuuksien pieneneminen voi heikentää malerialäkkityksen tehoa, joten varovaisuutta suositellaan efavirentsin ja artemeetterin/lumefantriinin yhteiskäytössä.
Atovakoni ja proguaniilihydrokloridi/efavirentsi (250/100 mg kerta-annos/600 mg x 1)	Atovakoni: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 - ↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 - ↓ 61) Proguaniili: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 - ↓ 65) C _{max} : ↔	Atovakonin/proguaniilin ja efavirentsin yhteiskäyttöä pitää välttää aina kun mahdollista.
LIIKAHAPPOISUUSLÄÄKKEET		
Alumiinihydroksidi-magnesiumhydroksidi-simetikoniantasidi/efavirentsi (30 ml kerta-annos/400 mg kertaannos) Famotidiini/efavirentsi (40 mg kerta-annos /400 mg kertaannos)	Sen paremmin alumiini-/magnesiumhydroksidiantasidit kuin famotidiiniinikaan eivät vaikuttaneet efavirentsin imeytymiseen.	Efavirentsin käyttö samanaikaisesti mahan pH:ta muuttavien lääkevalmisteiden kanssa ei todennäköisesti vaikuta efavirentsin imeytymiseen.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
ANKSIOLYYTIT		
Loratsepaami/Efavirentsi (2 mg kerta-annos/600 mg x 1)	Loratsepaami: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 – ↑ 14) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 2 – ↑ 32) Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkitsevinä.	Kummankaan lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse muuttaa.
ANTIKOAGULANTIT		
Varfariini/efavirentsi Asenokumaroli/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Varfariinin tai asenokumarolin teho ja pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä tai suurentua efavirentsin vaikutuksesta.	Varfariinin tai asenokumarolin annosta voidaan joutua muuttamaan.
EPILEPSIALÄÄKKEET		
Karbamatsepiini/efavirentsi (400 mg x 1/600 mg x 1)	Karbamatsepiini: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 – ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 – ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 – ↓ 44) Efavirentsi: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 – ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 – ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 – ↓ 53) (karbamatsepiinipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4-induktio; efavirentsipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4- ja CYP2B6-induktio) Aktiivisen karbamatsepiiniepoksidimetaboliitin vakaan tilan AUC, C _{max} ja C _{min} eivät muuttuneet. Suurempien efavirentsi- tai karbamatsepiiniannosten samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu.	Annossuosituksia ei voida antaa. Vaihtoehdoisen epilepsialäkkeen käyttöä on harkittava. Plasman karbamatsepiinipitoisuuksia tulee seurata säännöllisesti.
Fenytoiini, fenobarbitaali ja muut CYP450-isoentsyymien välityksellä metaboloituvat epilepsialäkkeet	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Fenytoiinin, fenobarbitaalin tai muiden CYP450-isoentsyymien välityksellä metaboloituvien epilepsialäkkeiden pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä tai suurentua, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti efavirentsin kanssa.	Jos efavirentsiä käytetään samanaikaisesti jonkin CYP450-isoentsyymien välityksellä metaboloituvan epilepsialäkkeen kanssa, epilepsialäkkeen pitoisuuksia tulee seurata säännöllisesti.
Valproiinihappo/efavirentsi (250 mg x 2/600 mg x 1)	Efavirentsin farmakokinetiikka ei muuttunut kliinisesti merkitsevässä määrin. Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että valproiinihapon farmakokinetiikka ei muutu kliinisesti merkitsevässä määrin.	Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa. Potilaiden epilepsian hoitotasapainoa tulee seurata.
Vigabatriini/efavirentsi Gabapentiini/efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei todennäköisesti esiinny, sillä vigabatriini ja gabapentiini eliminoituvat	Minkään lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
	yksinomaan muuttumattomassa muodossa virtsaan eivätkä todennäköisesti kilpaile samoista metaboliaentsyymeistä ja metaboliareiteistä kuin efavirentsi.	
MASENNUSLÄÄKKEET		
Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet)		
Sertraliini/efavirentsi (50 mg x 1/600 mg x 1)	Sertraliini: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 – ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 – ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 – ↓ 58) Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 – ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4-induktio)	Sertraliiniannoksen mahdollinen suurentaminen on toteutettava kliinisen vasteen perusteella. Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.
Paroksetiini/efavirentsi (20 mg x 1/600 mg x 1)	Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia	Kummankaan lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse muuttaa.
Fluoksetiini/efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Fluoksetiinin metaboliaprofiili (ts. voimakas CYP2D6-estovaikutus) on samankaltainen kuin paroksetiinilläkin, joten voidaan olettaa, että myöskään fluoksetiinilla ei ole yhteisvaikutuksia efavirentsin kanssa.	Kummankaan lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse muuttaa.
Noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinoton estäjä		
Bupropioni/efavirentsi [150 mg kerta-annos (hitaasti liukeneva) /600 mg x 1]	Bupropioni: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 - ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 - ↓ 47) Hydroksibupropioni: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 - ↑ 80) (CYP2B6:n induktio)	Bupropioniannoksen suurentaminen toteutetaan kliinisen vasteen perusteella, mutta bupropionin suurinta suositeltua annosta ei pidä ylittää. Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.
ANTIHIISTAMIINIT		
Setiritsiini/efavirentsi (10 mg kerta-annos/600 mg x 1)	Setiritsiini: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24 % (↓ 18 – ↓ 30) Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkitsevinä. Efavirentsi: Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia	Kummankaan lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse muuttaa.
SYDÄN- JA VERISUONISAIRAUKSIEN LÄÄKKEET		
Kalsiuminestäjät		
Diltiatseemi/efavirentsi (240 mg x 1/600 mg x 1)	Diltiatseemi: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 – ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 – ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 – ↓ 75) Desasetyyliidiltiatseemi: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 – ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 – ↓ 69)	Diltiatseemiannoksen mahdolliset muutokset on toteutettava kliinisen vasteen perusteella (ks. diltiatseemin valmisteyhteenveto). Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
	<p>C_{min}: ↓ 62 % (↓ 44 – ↓ 75)</p> <p>N-monodesmetyylidiltiatseemi: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 – ↓ 52) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 7 – ↓ 44) C_{min}: ↓ 37 % (↓ 17 – ↓ 52)</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 – ↑ 18) C_{max}: ↑ 16 % (↑ 6 – ↑ 26) C_{min}: ↑ 13 % (↑ 1 – ↑ 26) (CYP3A4-induktio) Efavirentsin farmakokineettisten parametrien suurenemista ei pidetä kliinisesti merkitseväenä.</p>	
Verapamiili, felodipiini, nifedipiini ja nikardipiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Jos efavirentsiä käytetään samanaikaisesti jonkin CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvan kalsiuminestäjän kanssa, kalsiuminestäjän pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä.	Kalsiuminestäjien annoksen mahdolliset muutokset on toteutettava kliinisen vasteen perusteella (ks. kyseisen kalsiuminestäjän valmisteyhteenveto).
LIPIDIPITOISUUKSIA PIENENTÄVÄT LÄÄKEVALMISTEET		
HMG-CoA-reduktaasin estäjät		
Atorvastatiini/efavirentsi (10 mg x 1/600 mg x 1)	<p>Atorvastatiini: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 – ↓ 50) C_{max}: ↓ 12 % (↓ 1 – ↓ 26)</p> <p>2-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 – ↓ 40) C_{max}: ↓ 13 % (↓ 0 – ↓ 23)</p> <p>4-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 – ↓ 31) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 9 – ↓ 51)</p> <p>Aktiiviset HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 – ↓ 41) C_{max}: ↓ 20 % (↓ 2 – ↓ 26)</p>	Kolesteroliarvoja on seurattava säännöllisesti. Atorvastatiinin annosta tulee ehkä muuttaa (ks. atorvastatiinin valmisteyhteenveto). Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.
Pravastatiini/efavirentsi (40 mg x 1/600 mg x 1)	Pravastatiini: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 – ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 – ↑ 12)	Kolesteroliarvoja on seurattava säännöllisesti. Pravastatiinin annosta tulee ehkä muuttaa (ks. pravastatiinin valmisteyhteenveto). Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.
Simvastatiini/efavirentsi (40 mg x 1/600 mg x 1)	<p>Simvastatiini: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 – ↓ 73) C_{max}: ↓ 76 % (↓ 63 – ↓ 79)</p> <p>Simvastatiinihappo: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 – ↓ 68) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 32 – ↓ 58)</p>	Kolesteroliarvoja on seurattava säännöllisesti. Simvastatiinin annosta tulee ehkä muuttaa (ks. simvastatiinin valmisteyhteenveto). Efavirentsiannosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
	Aktiiviset HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 – ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 – ↓ 78) (CYP3A4-induktio) Efavirentsin käyttö yhdessä atorvastatiinin, pravastatiinin tai simvastatiinin kanssa ei vaikuta efavirentsin AUC:een eikä C _{max} -arvoihin.	
Rosuvastatiini/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Rosuvastatiini eliminoituu lähinnä erittymällä muuttumattomassa muodossa ulosteeseen, joten sillä ei todennäköisesti ole yhteisvaikutuksia efavirentsin kanssa.	Kummankaan lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse muuttaa.
HORMONAALINEN EHKÄISY		
Ehkäisytabletit: Etinyyliestradioli + norgestimaatti/efavirentsi (0,035 mg+0,25 mg x 1/600 mg x 1)	Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 – ↓ 25) Norelgestromiini (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 – ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 – ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 – ↓ 85) Levonorgestreeli (aktiivinen metaboliitti): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 – ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 – ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 – ↓ 90) (metaboliin induktio) Efavirentsi: ei kliinisesti merkitsevää yhteisvaikutusta. Kyseisten vaikutusten kliinistä merkitystä ei tunneta.	Hormonaalisen ehkäisyn lisäksi on käytettävä luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
Injektiot: depomedroksiprogesteroniasetaatti (DMPA)/efavirentsi (150 mg kerta-annos DMPA:ta lihakseen)	3 kk pituisessa lääkkeitä yhteisvaikutustutkimuksessa ei havaittu merkitseviä eroja MPA:n farmakokinetikassa efavirentsiä sisältävää antiretrovirushoitoa käyttävien ja tällaista lääkitystä käyttämättömien henkilöiden välillä. Myös toiset tutkijat saivat samankaltaisia tuloksia, joskin plasman MPA-pitoisuuksissa oli toisessa tutkimuksessa enemmän vaihtelua. Efavirentsiä ja DMPA:ta käyttävien henkilöiden plasman progesteronipitoisuudet pysyivät molemmissa tutkimuksissa pieninä, sopian ovulaation estymiseen.	Saatavilla on vain rajallisesti tietoa, joten hormonaalisen ehkäisyn lisäksi on käytettävä luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuina (annos)	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen muutosprosentti sekä luottamusvälit, jos saatavilla^a (mekanismi)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Implantaatti: etonogestreeli/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Etonogestreelitaltistuksen pieneneminen on todennäköistä (CYP3A4-induktio). Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu satunnaisia etonogestreelin ehkäisytehon pettämissiä efavirentsille altistuneilla potilailla.	Hormonaalisen ehkäisyn lisäksi on käytettävä luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
IMMUNOSUPPRESSANTIT		
CYP3A4-välitteisesti metaboloituvat immunosuppressantit (esim. siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi)/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Immunosuppressantitaltistus todennäköisesti pienenee (CYP3A4-induktio). Kyseiset immunosuppressantit eivät todennäköisesti vaikuta efavirentsitaltistukseen.	Kyseisten immunosuppressanttien annoksia tulee ehkä muuttaa. On suositeltavaa seurata immunosuppressanttien pitoisuuksia tarkoin vähintään 2 viikon ajan (kunnes pitoisuudet vakiintuvat) efavirentsihoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä.
OPIOIDIT		
Metadoni/efavirentsi (vakaa ylläpitoannos, 35–100 mg x 1/600 mg x 1)	Metadoni: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 – ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 – ↓ 59) (CYP3A4-induktio) HIV-positiivisia ruiskuhuumeiden käyttäjiä koskeneessa tutkimuksessa efavirentsin ja metadonin samanaikainen käyttö johti plasman metadonipitoisuuksien pienenemiseen ja opiaattivieroituksen merkkeihin. Metadoniannosta suurennettiin keskimäärin 22 % vieroitusoireiden hillitsemiseksi.	Potilaita on seurattava vieroitusoireiden varalta, ja heidän metadoniannostaan on suurennettava tarpeen mukaan vieroitusoireiden hillitsemiseksi.
Buprenorfiini/naloksoni/efavirentsi	Buprenorfiini: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorfiini: AUC: ↓ 71 % Efavirentsi: Ei kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia	Buprenorfiinitaltistuksen pienenemisestä huolimatta kenelläkään potilaista ei esiintynyt vieroitusoireita. Kummankaan lääkkeen annosta ei välttämättä tarvitse muuttaa, kun buprenorfiinia ja efavirentsiä käytetään samanaikaisesti.

^a 90 % luottamusväli, ellei toisin mainita.

^b 95 % luottamusväli.

Muut yhteisvaikutukset: Efavirentsi ei sitoudu kannabinoidi reseptoreihin. Vääriä positiivisia virtsan kannabinoiditestituloksia on todettu joissain seulonta-analyyseissä terveillä sekä HIV-infektioituneilla efavirentsiä saaneilla koehenkilöillä. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa varmistaa tulos spesifisemmällä menetelmällä, kuten kaasukromatografialla tai massaspektrometrialla.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Katso alla sekä kohta 5.3. Efavirentsiä ei saa käyttää raskauden aikana, ellei potilaan kliininen tila sitä vaadi. Hedelmällisessä iässä oleville naisille pitää tehdä raskaustesti ennen efavirentsihoidon aloittamista.

Ehkäisy miehillä ja naisilla

Mekaanista ehkäisymenetelmää tulee aina käyttää muiden ehkäisymenetelmien (esimerkiksi ehkäisytablettien tai muun hormonaalisen ehkäisyn, ks. kohta 4.5) kanssa. Efavirentsin pitkän puoliintumisajan vuoksi on suositeltavaa käyttää asianmukaista ehkäisyä vielä 12 viikon ajan efavirentsihoidon lopettamisen jälkeenkin.

Raskaus

Seitsemän retrospektiivistä raporttia löydöksistä on ollut yhtäpitäviä hermostoputken poikkeavuuden kanssa, mukaan lukien meningomyelosee. Kaikissa näissä tapauksissa äidit altistuivat efavirentsiä sisältäville hoidoille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (pois lukien efavirentsiä kiinteänä kombinaationa sisältävät tablettivalmisteet). Lisäksi kiinteänä kombinaationa efavirentsiä, emtrisitabiinia ja tenofoviirisoproksiilifumaraattia sisältävillä tableteilla on raportoitu kaksi tapausta (yksi prospektiivinen ja yksi retrospektiivinen), joihin liittyi hermostoputken poikkeavuuden kanssa yhtäpitäviä tapahtumia. Näiden tapausten syy-yhteyttä efavirentsin käyttöön ei ole osoitettu ja niiden syytekijä on tuntematon. Koska hermostoputken poikkeavuus syntyy sikiönkehityksen neljän ensimmäisen viikon aikana (aikana jolloin hermostoputki sulkeutuu), tämä mahdollinen riski koskisi ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana efavirentseille altistuneita naisia.

Heinäkuuhun 2013 mennessä retroviruslääkkeiden raskausrekisteriin (Antiretroviral Pregnancy Registry) oli tullut 904 prospektiivista raporttia raskauksista, joissa naiset olivat altistuneet efavirentsiä sisältäville hoidoille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (766 elävänä syntynyttä lasta). Yhdellä lapsella raportoitiin hermostoputken poikkeavuus. Muiden synnynnäisten poikkeavuuksien esiintymistiheys oli samaa luokkaa ja ne olivat tyypiltään samankaltaisia, kuin mitä esiintyy efavirentsiä sisältämättömille hoidoille altistuneilla lapsilla sekä HIV-negatiivisilla verrokeilla. Hermostoputken poikkeavuutta esiintyy väestössä yleensä 0,5-1 tapausta 1000:tta elävänä syntynyttä kohden.

Efavirentsiä saaneiden apinoiden sikiöillä on havaittu epämuodostumia (ks. kohta 5.3).

Imetys

Efavirentsin on havaittu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Efavirentsin vaikutusta vastasyntyneeseen/imeväiseen ei tunneta. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava efavirentsi-hoidon ajaksi. Suositusten mukaan HIV-positiivisten äitien ei tulisi lainkaan imettää HIV:n tartuttamisen välttämiseksi.

Hedelmällisyys

Efavirentsin vaikutusta uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen on tutkittu vain annoksilla, joilla rottien systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin ihmisen altistus suositusannoksilla. Näissä tutkimuksissa efavirentsillä ei ollut vaikutusta uros- tai naarasrottien paritteluun tai hedelmällisyyteen (suurin annos 100 mg/kg kahdesti vuorokaudessa) eikä hoidettujen urosrottien siemennesteeseen tai jälkeläisiin (suurin annos 200 mg kahdesti vuorokaudessa). Efavirentsiä saaneiden naarasrottien jälkeläisten lisääntymiskyvyssä ei havaittu muutoksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Efavirensi voi aiheuttaa huimausta, keskittymiskyvyn heikentymistä ja/tai uneliaisuutta. Potilaita tulee neuvoa välttämään vaarallisia tehtäviä, kuten auton ajamista tai koneiden käyttämistä, jos tällaisia oireita esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Efavirensia on tutkittu yli 9000 potilaalla. 1008 aikuispotilaan joukossa, jolle kontrolloidussa kliinisissä tutkimuksissa annettiin efavirensia 600 mg päivässä yhdessä proteaasineestäjän ja/tai NRTI-lääkkeen kanssa, useimmin ilmoitetut vähintään keskivaikkeat haittavaikutukset, joita oli raportoitu vähintään 5%:lla potilaista, olivat ihottuma (11,6%), huimaus (8,5%), pahoinvointi (8,0%), päänsärky (5,7%) ja väsymys (5,5%). Huomattavimmat efavirensihoidon yhteydessä esiintyvät haittavaikutukset ovat ihottuma ja hermosto-oireet. Hermosto-oireet ilmaantuvat tavallisesti pian hoidon aloittamisen jälkeen ja yleensä ne häviävät ensimmäisten 2-4 viikon jälkeen. Vaikeita iho-reaktoita, kuten Stevens Johnsonin oireyhtymää ja erythema multiformea, psykiatrisia haittavaikutuksia mukaan lukien vaikeaa masennusta, itsemurhia, psykoosityyppistä käyttäytymistä, sekä kouristuskohtauksia on raportoitu efavirensihoitoa saavilla potilailla. Efavirensin ottaminen ruoan kanssa saattaa lisätä efavirensialtistusta ja voi johtaa haittavaikutusten esiintymistiheyden lisääntymiseen (ks. kohta 4.4).

Efavirensia sisältävien yhdistelmähoitojen turvallisuusprofiilia pitkäaikaiskäytössä on arvioitu kontrolloidussa tutkimuksessa (006), jossa potilaat saivat joko efavirensia + tsidovudiinia + lamivudiinia (n = 412, keskimäärin 180 viikon ajan) tai efavirensia + indinaviiria (n = 415, keskimäärin 102 viikon ajan) tai indinaviiria + tsidovudiinia + lamivudiinia (n = 401, keskimäärin 76 viikon ajan). Efavirensia pitkäaikaiskäyttöön tässä tutkimuksessa ei liittynyt mitään uutta turvallisuutta koskevaa huolenaihetta

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Seuraavassa on lueteltu kohtalaisia tai sitä vaikeampia haittavaikutuksia, joita raportoitiin suositelluilla efavirensiannoksilla tehdyissä kliinisissä yhdistelmähoitotutkimuksissa (n = 1008), ja jotka olivat ainakin mahdollisesti yhteydessä hoitoon (tutkijan arvio). Taulukossa mainitaan kursiivilla ne haittavaikutukset, joita on todettu markkinoille tulon jälkeen efavirensia sisältävän antiretroviraalihoidon yhteydessä. Esiintymistiheys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$), $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); tai hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

<i>Immuunijärjestelmä</i>	
melko harvinaiset	yliherkkyys
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
yleiset	hypertriglyseridemia*
melko harvinaiset	hyperkolesterolemia*
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
yleiset	poikkeavat unet, ahdistuneisuus, depressio, unettomuus*
melko harvinaiset	tunteiden ailahtelevuus, aggressiot, sekavuustilat, euforinen mieliala, aistiharhat, mania, vainoharhat, <i>psykoosi</i> [†] , itsemurhayritykset, itsemurhaajatukset*
harvinaiset	<i>aistiharhat</i> [‡] , <i>neuroosi</i> [‡] , <i>itsemurha</i> ^{‡,*}
<i>Hermosto</i>	
yleiset	<i>pikkuaivoperäiset koordinaatio- ja tasapainohäiriöt</i> [†] , tarkkaavaisuuden häiriöt (3,6 %), huimaus (8,5 %), päänsärky (5,7 %), uneliaisuus (2,0 %)*

melko harvinaiset	agitaatio, amnesia, ataksia, koordinaatiokyvyn muutokset, kouristukset, ajattelun poikkeavuudet*, <i>vapina</i> [†]
<i>Silmät</i>	
melko harvinaiset	näön hämärtyminen
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	
melko harvinaiset	<i>tinnitus</i> [†] , kiertoaiheisuus
<i>Verisuonisto</i>	
melko harvinaiset	<i>punoitus</i> [†]
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
yleiset	vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu
melko harvinaiset	haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi</i>	
yleiset	kohonnut aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)*, kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT)*, kohonnut gamma-glutamyyli transferaasi (GGT)*
melko harvinaiset	akuutti maksatulehdus
harvinaiset	<i>maksan vajaatoiminta</i> ^{‡,*}
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	
hyvin yleiset	ihottuma (11,6 %)*
yleiset	kutina
melko harvinaiset	erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä*
harvinaiset	<i>allerginen valoihottuma</i> [†]
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
melko harvinaiset	gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
yleiset	väsymys

*,[†],[‡] Ks. lisätietoja kohdasta *c. Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus*.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Tiedot markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta

[†] Näitä haittavaikutuksia on todettu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa; esiintymistiheys on kuitenkin määritetty 16 kliinisen lääketutkimuksen tulosten perusteella (n=3 969).

[‡] Näitä haittavaikutuksia on todettu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa, mutta 16 kliinisessä lääketutkimuksessa efavirensihoitoa saavilla potilailla niiden ei ole raportoitu olevan lääkeaineesta johtuvia. Esiintymistiheysluokka "harvinainen" on määritelty valmisteyhteenvedon koskevan ohjeen ”A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) guidance (rev. 2, Sept 2009)” mukaisesti arvioituna 95 % luottamusvälin ylärajan perusteella, kun tapahtumien määrä näissä kliinisissä lääketutkimuksissa oli 0 efavirensihoitoa saavilla potilailla (n=3 969).

Ihottuma

Kliinisissä tutkimuksissa 26 %:lla 600 mg:n efavirensiannosta saaneista potilaista ja 17 %:lla verrokkiryhmän potilaista esiintyi ihottumia. Efavirensihoitoa saaneista 18 %:lla ihottumaa pidettiin hoidosta johtavana. Vaikeaa ihottumaa esiintyi alle 1 %:lla efavirensihoitoa saaneista potilaista ja 1,7 % keskeytti hoidon ihottuman takia. Erythema multiformen tai Stevens-Johnsonin oireyhtymän ilmaantuvuus oli noin 0,1 %.

Ihottumat ovat yleensä lievästä kohtalaiseen vaihtelevia makulopapulaarisia ihomuutoksia, jotka ilmaantuvat kahden ensimmäisen viikon kuluessa efavirentsilääkityksen aloittamisesta. Useimmilla potilailla ihottuma häviää kuukauden kuluessa efavirentsihoitoa jatkettaessa. Efavirentsihoito voidaan aloittaa uudestaan potilailla, jotka keskeyttävät hoidon ihottuman takia. Sopivien antihistamiinien ja/tai kortikosteroidien käyttöä suositellaan aloitettaessa efavirentsilääkitys uudelleen.

Kokemus efavirentsihoidosta muiden NNRTI-lääkkeiden käytön keskeyttäneillä potilailla on vähäistä. Kirjallisuudessa esitettyjen lähinnä retrospektiivisten kohorttitutkimusten tulosten perusteella toistuvan ihottuman ilmaantuvuus on ollut 13 - 18 % nevirapiinihoidosta efavirentsihoitoon siirryttäessä, ja se on verrannollinen kliinisissä tutkimuksissa efavirentsihoitoa saaneilla potilailla havaittuun ilmaantuvuuteen. (ks. kohta 4.4.)

Psykiatriset oireet

Efavirentsihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu vakavia psykiatrisia haittavaikutuksia. Kontrolloiduissa tutkimuksissa eräiden vakavien psykiatristen tapahtumien esiintyvyydet olivat seuraavat:

	Efavirentsiyhdistelmä (n=1008)	Vertailuhoito (n=635)
- vaikea masennus	1,6%	0,6%
- itsemurha-ajatukset	0,6%	0,3%
- ei-fataalit itsemurhayritykset	0,4%	0%
- aggressiivinen käyttäytyminen	0,4%	0,3%
- paranoidiset reaktiot	0,4%	0,3%
- maaniset reaktiot	0,1%	0%

Näiden vakavien psykiatristen haittavaikutusten vaara näyttää olevan suurempi potilailla, joilla on ollut jokin psykiatrinen sairaus. Tällä potilasryhmällä edellä mainittujen tapahtumien esiintyvyydet vaihtelivat maanisten reaktioiden 0,3 %:n ja vaikean masennuksen ja itsemurha-ajatusten 2,0 %:n välillä. Lääkkeen markkinoilletulon jälkeen on myös raportoitu itsemurhia, harhaluuloisuushäiriöitä ja psykoosityypistä käyttäytymistä.

Hermosto-oireet

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa usein ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat mm: huimaus, unettomuus, uneliaisuus, heikentynyt keskittymiskyky ja epänormaalit unet. Kohtalaisesta voimakkaisiin vaihtelevia hermosto-oireita esiintyi 19 %:lla potilaista (voimakkaita 2 %:lla) kun taas verrokeilla määrä oli 9 % (voimakkaita 1 %). Kliinisissä tutkimuksissa 2 % potilaista, jotka saivat efavirentsihoitoa, keskeytti hoidon näiden oireiden takia.

Hermosto-oireet alkavat yleensä ensimmäisten 1-2 hoitopäivän aikana ja yleensä ne häviävät ensimmäisten 2-4 viikon jälkeen. Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa tyypillisen hermosto-oireen keskimääräinen alkamisaika oli 1 tunti lääkkeen ottamisen jälkeen ja kesto keskimäärin 3 tuntia. Hermosto-oireita voi esiintyä useammin, jos efavirentsi otetaan aterian yhteydessä, mikä mahdollisesti johtuu efavirentsin kohonneista pitoisuuksista plasmassa (ks. kohta 5.2). Lääkkeen ottaminen nukkumaan mentäessä vaikuttaa lisäävän oireiden siedettävyyttä, ja tätä menettelyä voidaan suositella hoidon ensimmäisinä viikkoina sekä potilaille, joiden oireet eivät häviä (ks. kohta 4.2). Vuorokausiannoksen pienentämisestä tai jakamisesta ei ole havaittu olevan hyötyä.

Pitkäaikaistulosten analyysi osoitti, että 24 viikon hoidon jälkeen uusien hermosto-oireiden ilmaantuvuudet efavirentsia saaneilla potilailla olivat yleensä samanlaiset kuin kontrolliryhmän potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Muutamissa markkinoille tulon jälkeisissä maksan vajaatoimintatapauksissa myös potilailla, joilla ei ennestään ollut maksasairautta tai muita tunnettuja riskitekijöitä, taudinkulku oli äkillinen johtaen joissakin tapauksissa elinsiirtoon tai kuolemaan.

Immuunireaktivaatio –oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aloitus laukaista piileviä opportunisti-infektioita. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Poikkeavat laboratorioarvot

Maksaentsyymit: ASAT ja ALAT -arvojen kohoamista yli viisinkertaiseksi normaaliarvon ylärajaan (Upper limit of normal, ULN) nähden esiintyi 3%:lla 600 mg efavirensia saaneista 1008:sta potilaasta (5-8%:lla tutkimuksessa 006 pitkäaikaishoidon jälkeen). Vastaavia nousuja todettiin verrokkipotilailla (5%:lla pitkäaikaishoidon jälkeen). GGT-arvot kohosivat yli viisinkertaisiksi normaaliarvojen ylärajaan nähden 4%:lla kaikista 600 mg efavirensia saaneista potilaista ja 1,5 - 2%:lla verrokkiryhmän potilaista (7%:lla efavirensia saaneista ja 3%:lla kontrolliryhmän potilaista pitkäaikaishoidon jälkeen). Pelkkä GGT-arvojen kohoaminen efavirensihoitoa saavilla potilailla saattaa viitata entsyymi-induktioon. Pitkäaikaistutkimuksessa (006) 1% kunkin hoitoryhmän potilaista keskeytti tutkimuksen maksa- tai sappihäiriöiden vuoksi.

Amylaasi: 1008 potilasta käsittävässä kliinisessä tutkimuksessa havaittiin oireetonta seerumin amylaasiarvojen suurenemista yli puolitoistakertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden 10%:lla efavirensia saaneista ja 6%:lla vertailuryhmän potilaista. Oireettoman seerumin amylaasiarvojen suurenemisen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Haittavaikutukset olivat lapsilla yleensä samanlaiset kuin aikuisilla. Ihottumaa raportoitiin useammin (59 lapsella 182 efavirensia saaneesta lapsesta [32 %]) ja vaikeampana (vaikeaa ihottumaa raportoitiin 6 lapsella 182 lapsesta [3,3 %]) lapsilla kuin aikuisilla. Asianmukaista antihistamiiniprofylaksia ennen efavirensihoitoa aloittamista lapsilla on syytä harkita.

Muut erityisryhmät

Maksaentsyymit potilailla, joilla on B- tai C-hepatiitti

Tutkimuksen 006 pitkäaikaistuloksissa 137 efavirensia sisältävää hoitoa (keskimäärin 68 viikkoa) ja 84 vertailuhoitoa (keskimäärin 56 viikkoa) saanutta potilasta oli seulonnassa seropositiivisia B-hepatiitille (pinta-antigeenipositiivisia) ja/tai Hepatiitille (hepatiitti-C-vasta-aine positiivisia). Tutkimukseen 006 osallistuneista infektoituneista (coinfected) potilaista 13 %:lla efavirensihoitoa saaneista potilaista ja 7 %:lla vertailuhoitoa saaneista potilaista ASAT-arvot kohosivat yli viisinkertaisiksi normaaliarvojen ylärajaan verrattuna. ALATarvot kohosivat yli viisinkertaisiksi normaaliarvojen ylärajaan verrattuna 20 %:lla efavirensihoitoa saaneista potilaista ja 7 %:lla vertailuhoitoa saaneista potilaista. Infektoituneista (co-infected) potilaista 3 % efavirensiryhmän ja 2 % vertailuryhmän potilaista keskeytti hoidon maksahäiriöiden vuoksi (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Joillakin potilailla, jotka ovat vahingossa ottaneet 600 mg annoksen kahdesti päivässä, on todettu hermosto-oireiden lisääntymistä. Yhdellä potilaalla esiintyi tahattomia lihaskouristuksia.

Efavirensi-yliannostusta tulisi hoitaa oireenmukaisesti, johon kuuluu elintoimintojen ja potilaan kliinisen tilan tarkkailu. Lääkehiiltä voidaan antaa imeytymättömän efavirensin poistamiseksi. Efavirensiyliannostukselle ei ole erityistä antidoottia. Koska efavirensi sitoutuu suuressa määrin proteiineihin, dialyysihoito ei todennäköisesti poista lääkettä mainittavassa määrin verestä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, käänteiskopioijaentsyymien estäjät, muut kuin nukleosidirakenteiset. ATC-koodi: J05AG03

Vaikutusmekanismi

Efavirensi on HIV-1-viruksen ei-nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä. Efavirensi estää HIV-1-käänteiskopioijaentsyymiä ei-kompetitiivisesti, eikä se estä merkittävästi HIV-2-käänteiskopioijaentsyymiä eikä solujen DNA-polymeraaseja (alfa, beeta, gamma tai delta).

Antiviraalinen aktiivisuus

Muuntelemattomien tai tsidovudiinille resistenttien laboratoriosopeutettujen ja kliinisten isolaattien 90-95%:n estoon tarvittava vapaa pitoisuus *in vitro* vaihteli välillä 0,46-6,8 nM lymfoblastisolulinjoissa, perifeerisen veren mononukleaarisoluisissa (PBMC) ja makrofagi-/monosyyttiviljelmissä.

Resistenssi

Efavirensin teho soluviljelmässä aminohapposubstituutioita käänteiskopioijaentsyymien kohdissa 48, 108, 179, 181 tai 236 sisältäviin virusvariantteihin tai proteaasissa aminohapposubstituutioita sisältäviin variantteihin oli sama kuin muuntelemattomiin viruskantoihin. Yksinkertaiset substituutiot, jotka johtivat suurimpaan efavirensiresistenssiin soluviljelmissä, osuivat yhteen leusiinin vaihtumisen isoleusiiniksi kohdassa 100 (L100I, 17 - 22 -kertainen resistenssi) ja lysiinin vaihtumisen asparagiiniksi kohdassa 103 (K103N, 18-33 -kertainen resistenssi) kanssa. Yli 100-kertainen herkkyuden väheneminen havaittiin niillä HIV-varianteilla, joissa muiden käänteiskopioijaentsyymien aminohapposubstituutioiden lisäksi ilmeni K103N-substituutio.

K103N oli virusisolaattien käänteiskopioijaentsyymissä kaikkein useimmin havaittu substituutio niillä potilailla, joiden viruskuormassa esiintyi huomattava kimmovaste (rebound) efavirensin ja indinaviirin yhdistelmän tai efavirensin ja tsidovudiini + lamivudiini -yhdistelmähoidon kliinisten tutkimusten aikana. Tämä mutaatio havaittiin 90%:lla efavirensia saavista potilaista, joilla vaikutusta virukseen ei todettu. Substituutioita havaittiin myös käänteiskopioijaentsyymien kohdissa 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 tai 225, mutta harvemmin, ja usein vain yhdessä K103N-substituution kanssa. Käänteiskopioijaentsyymien efavirensiresistenssiin liittyvä aminohapposubstituutiomalli oli riippumaton efavirensin kanssa samanaikaisesti käytetyistä muista viruslääkkeistä.

Ristiresistenssi

Efavirensin, nevirapiinin ja delavirdiinin ristiresistenssi-profiilit soluviljelmässä osoittivat, että K103N-substituutioon liittyy herkkyuden häviäminen kaikille kolmelle NNRTI-lääkkeelle. Kaksi

tutkitusta kolmesta delavirdiinille resistentistä kliinisestä isolaatista oli ristiresistenttejä efavirensille, ja niissä oli K103N-substituutio. Kolmas isolaatti, jossa oli substituutio käänteiskopioijaentsyymien kohdassa 236, ei ollut ristiresistentti efavirensille.

Efavirensilla tehtäviin kliinisiin tutkimuksiin osallistuvilla potilailla, joilla näkyi merkkejä hoidon epäonnistumisesta (viruskuorman kimmovaste), arvioitiin PBMC:stä eristettyjen virusisolaattien herkkyyttä NNRTI-lääkkeille. Aiemmin efavirensille resistenteiksi kuvatut 13 isolaattia olivat resistenttejä myös nevirapiinille ja delavirdiinille. Viidellä näistä NNRTI-lääkkeille resistenteista isolaateista havaittiin käänteiskopioijaentsyymissä K103N-substituutio tai valiinin korvautuminen isoleusiinilla kohdassa 108 (V108I). Kolme efavirensihoidon epäonnistumisen jälkeen tutkittua isolaattia olivat edelleen herkkiä efavirensille soluviljelmässä ja ne olivat myös herkkiä nevirapiinille ja delavirdiinille.

Efavirensin ja proteaasineistäjien välisen ristiresistenssin mahdollisuus on pieni, koska niillä on eri kohde-entsyymi. Efavirensin ja NRTI-lääkkeiden välisen ristiresistenssin mahdollisuus on pieni, koska ne sitoutuvat kohde-entsyymissä eri paikkaan ja niillä on eri vaikutusmekanismi.

Kliininen teho

Efavirensia ei ole tutkittu kontrolloiduissa tutkimuksissa potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio, eli joiden CD4-arvo on < 50 solua/mm³, eikä proteaasineistäjää eikä toista NNRTI-lääkettä saavilla potilailla. Kliinistä kokemusta kontrolloiduissa tutkimuksissa didanosiniin tai tsalsitabiiniin sisältävillä yhdistelmillä on rajoitetusti.

Kahdessa noin vuoden kestäneessä kontrolloidussa tutkimuksessa (006 ja ACTG 364) käytettiin efavirensia NRTI-lääkkeisiin ja/tai proteaasineistäjiin yhdistettynä ja todettiin, että viruskuorma aleni alle mittausrajan ja CD4-lymfosyyttien määrä lisääntyi antiretrovirushoitoa aiemmin saamattomilla ja NRTI-lääkkeitä saaneilla HIV-potilailla. Tutkimuksessa 020 todettiin sama vaikutus NRTI-lääkkeitä saavilla potilailla 24 viikon aikana. Näissä tutkimuksissa efavirensiannos oli 600 mg kerran päivässä, indinaviiriannos oli 1000 mg 8 tunnin välein efavirensin kanssa ja 800 mg 8 tunnin välein ilman efavirensia. Nelfinaviirin annos oli 750 mg kolmasti päivässä. NRTI-lääkettä annettiin standardiannoksina 12 tunnin välein kaikissa näistä tutkimuksista.

1266 potilasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet efavirensiä, lamivudiinia, NNRTI-lääkkeitä ja proteaasineistäjiä, osallistui randomoituun, avoimeen tutkimukseen (tutkimus 006), jossa efavirensiä + tsidovudiinia + lamivudiinia tai efavirensiä + indinaviiria verrattiin indinaviiriin + tsidovudiiniin + lamivudiiniin. Lähtötason keskimääräinen CD4-solumäärä oli 341 solua/mm³ ja lähtötason HIV-RNA-määrä 60 250 kopiota/ml. Tutkimuksen 006 tehokkuustulokset 614 potilaan ryhmästä, jotka olivat olleet tutkimuksessa vähintään 48 viikkoa, on esitetty taulukossa 2. Vasteprosenttien analyysissä (the non-completer equals failure analysis [NC = F]) puuttuviksi HIV-RNA-arvoiksi katsottiin yli 50 tai yli 400 kopiota/ml tutkimuksen jostakin syystä varhain lopettaneilla potilailla tai potilailla, joilta puuttui HIV-RNA-määritys, kun puuttuvaa mittausarvoa edelsi tai sen jälkeen oli saatu määrityksen mittausrajan yläpuolella oleva arvo.

Taulukko 2: Tehokkuustulokset tutkimuksessa 006

Hoito-ohjelma ^d	n	Vasteprosentit (NC = F ^a)		Lähtötason CD4-soluarvon muutoskeskiarvo solua/mm ³ (S.E.M. °)
		Plasman HIV-RNA		
		< 400 kopiota/ml (95% C.I. ^b) 48 viikkoa	< 50 kopiota/ml (95% C.I. ^b) 48 viikkoa	
EFV +	202	67%	62%	187
ZDV + 3TC		(60%, 73%)	(55%, 69%)	(11,8)
EFV + IDV	206	54%	48%	177
		(47%, 61%)	(41%, 55%)	(11,3)
IDV +	206	45%	40%	153
ZDV + 3TC		(38%, 52%)	(34%, 47%)	(12,3)

^a NC = F, keskenjääminen = epäonnistuminen.

^b C.I., luottamusväli.

^c S.E.M., keskiarvon standardipoikkeama.

^d EFV, efavirentsi; ZDV, tsidovudiini; 3TC, lamivudiini; IDV, indinaviiri.

Tutkimuksen 006 pitkäaikaistulokset 168 viikon kohdalla (160 potilasta EFV + IDV-ryhmässä, 196 potilasta EFV + ZDV + 3TC-ryhmässä ja 127 potilasta IDV + ZDV + 3TC-ryhmässä) olivat tutkimuksessa loppuun saakka viittaavat vaikutuksen pysyvyyteen, kun katsotaan niiden potilaiden osuutta, joilla HIV RNA-määrä oli alle 400 kopiota/ml, HIV RNA-määrä oli alle 50 kopiota/ml ja kun katsotaan keskimääräistä muutosta lähtötason CD4 solumäärästä.

Tutkimusten ACTG 364 ja 020 tehokkuustulokset ovat taulukossa 3. Tutkimukseen ACTG 364 otettiin 196 potilasta, joita oli hoidettu NRTI-lääkkeillä mutta ei proteaasineistäjillä eikä NNRTI-lääkkeillä. Tutkimukseen 020 otettiin 327 potilasta, joita oli hoidettu NRTI-lääkkeillä mutta ei proteaasineistäjillä eikä NNRTI-lääkkeillä. Lääkärit saivat muuttaa NRTI-lääkitystä potilaiden aloittaessa tutkimuksen. Hoitovaste oli paras niillä potilailla, joiden NRTI-lääke oli vaihdettu.

Taulukko 3: Tehokkuustulokset tutkimuksissa ACTG 364 ja 020

Tutkimus nro/ Hoito-ohjelmat ^b	n	Vasteprosentti (NC = F ^a) Plasman HIV-RNA				Lähtötason CD4- soluarvon muutoskeskiarvo	
		%	(95% C.I. ^c)	%	(95% C.I. ^c)	solua/mm ³	(S.E.M. ^d)
Tutkimus ACTG 364		< 500 kopiota/ml		< 50 kopiota/ml			
48 vk							
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)
Tutkimus 020		< 400 kopiota/ml		< 50 kopiota/ml			
24 vk							
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, keskenjääminen = epäonnistuminen.

^b EFV, efavirentsi; ZDV, tsidovudiini; 3TC, lamivudiini; IDV, indinaviiri; NRTI, nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymistäjä; NFV, nelfinaviiri.

^c C.I., niiden potilaiden osuuden luottamusväli, joilla saatiin vaste.

^d S.E.M., keskiarvon standardipoikkeama.

---, ei suoritettu.

Pediatriiset potilaat

AI266922 oli avoin tutkimus, jossa selvitettiin efavirentsin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja antiviraalista vaikutusta, kun sitä annetaan yhdessä didanosinin ja emtricitabiinin kanssa pediatriisille potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä ja pediatriisille potilaille, jotka olivat aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä. Efavirentsi-hoitoa sai kolmekymmentäseitsemän potilasta, jotka olivat iältään 3 kk – 6 vuotta (mediaani 0,7 vuotta). Lähtötasolla plasman mediaani HIV-1 RNA -määrä oli 5,88 log₁₀ kopiota/ml, mediaani CD4+-solumäärä oli 1 144 solua/mm³ ja mediaani CD4+-prosentti oli 25 %. Mediaani tutkimusaika oli 132 viikkoa; 27 % potilaista keskeytti tutkimuksen ennen viikkoa 48. ITT-analyysin perusteella niiden potilaiden osuus, joiden HIV RNA oli < 400 kopiota/ml ja < 50 kopiota/ml viikolla 48, oli 57 % (21/37) ja 46 % (17/37) edellä mainitussa järjestyksessä. CD4+-määrän mediaaninousu lähtötasolta viikolla 48 oli 215 solua/mm³ ja CD4+-prosentin mediaaninousu oli 6 %.

PACTG 1021 oli avoin tutkimus, jossa selvitettiin efavirentsin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja antiviraalista vaikutusta, kun sitä annetaan yhdessä didanosinin ja emtricitabiinin kanssa pediatriisille potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä.

efavirensi-hoitoa sai neljäkymmentäkolme potilasta, jotka olivat iältään 3 kk – 21 vuotta (mediaani 9,6 vuotta). Lähtötasolla plasman mediaani HIV-1 RNA -määrä oli 4,8 log₁₀ kopiota/ml, mediaani CD4+-solumäärä oli 367 solua/mm³ ja mediaani CD4+-prosentti oli 18 %. Mediaani tutkimusaika oli 181 viikkoa; 16 % potilaista keskeytti tutkimuksen ennen viikkoa 48. ITT-analyysin perusteella niiden potilaiden osuus, joiden HIV RNA oli < 400 kopiota/ml ja < 50 kopiota/ml viikolla 48, oli 77 % (33/43) ja 70 % (30/43) edellä mainitussa järjestyksessä. CD4+-määrän mediaaninousu lähtötasolta viikolla 48 oli 238 solua/mm³ ja CD4+-prosentin mediaaninousu oli 13 %.

PACTG 382 oli avoin tutkimus, jossa selvitettiin efavirensin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja antiviraalista vaikutusta, kun sitä annetaan yhdessä nelfinaviirin ja NRTI-lääkityksen kanssa pediatriisille potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä, sekä pediatriisille potilaille, jotka olivat saaneet NRTI-lääkitystä. Efavirensi-hoitoa sai satakaksi potilasta, jotka olivat iältään 3 kk – 16 vuotta (mediaani 5,7 vuotta). Kahdeksankymmentäseitsemän prosenttia potilaista oli aiemmin saanut antiretroviraalista lääkitystä. Lähtötasolla plasman mediaani HIV-1 RNA -määrä oli 4,57 log₁₀ kopiota/ml, mediaani CD4+-solumäärä oli 755 solua/mm³ ja mediaani CD4+-prosentti oli 30 %. Mediaani tutkimusaika oli 118 viikkoa; 25 % potilaista keskeytti tutkimuksen ennen viikkoa 48. ITT-analyysin perusteella niiden potilaiden osuus, joiden HIV RNA oli < 400 kopiota/ml ja < 50 kopiota/ml viikolla 48, oli 57 % (58/102) ja 43 % (44/102) edellä mainitussa järjestyksessä. CD4+-määrän mediaaninousu lähtötasolta viikolla 48 oli 128 solua/mm³ ja CD4+-prosentin mediaaninousu oli 5 %.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä efavirensin huippupitoisuus plasmassa, 1,6-9,1 µM, saavutettiin 5 tunnin kuluessa oraalisen 100-1600 mg:n kerta-annoksen ottamisesta. C_{max}- ja AUC-arvojen todettiin kohonneen annoksesta riippuen 1600 mg:n annokseen asti; suhteessa annokseen kohoaminen oli vähäisempää, mikä viittaa imeytymisen vähentymiseen suuremmilla annoksilla. Aika suhteessa plasman huippupitoisuuksiin (3-5 tuntia) ei muuttunut toistettuja annoksia käytettäessä ja vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutettiin 6-7 päivässä.

HIV-tartunnan saaneiden potilaiden vakaan tilan C_{max}-, C_{min}- ja AUC-keskiarvot olivat lineaariset 200 mg, 400 mg ja 600 mg:n vuorokausiannosten kanssa. Efavirensia 600 mg kerran vuorokaudessa saaneiden 35 potilaan vakaan tilan C_{max}-arvo oli 12,9 ± 3,7 µM (29%) [keskiarvo ± S.D. (% C.V.)], vakaan tilan C_{min}-arvo 5,6 ± 3,2 µM (57%) ja AUC-arvo 184 ± 73 µM.h (40%).

Ruoan vaikutus

Kalvopäällysteisten efavirensitablettien 600 mg kerta-annoksen AUC- ja C_{max}-arvot terveillä koehenkilöillä suurenivat 28% (90% CI: 22 - 33%) ja 79% (90% CI: 58 - 102%) vastaavasti, kun kerta-annos annettiin hyvin rasvapitoisen aterian yhteydessä verrattuna paaston jälkeen todettuihin arvoihin (ks. kohta 4.4).

Jakaantuminen

Efavirensi sitoutuu suuressa määrin (noin 99,5-99,75%) ihmisen plasman proteiineihin, etupäässä albumiiniin. Efavirensia 200-600 mg kerran vuorokaudessa vähintään kuukauden ajan saaneilla HIV-1-infektiopotilailla (n = 9) pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä vaihteli välillä 0,26-1,19% (keskiarvo 0,69%) vastaavasta pitoisuudesta plasmassa. Tämä osuus on noin 3 kertaa suurempi kuin plasmassa oleva, proteiiniin sitoutumaton (vapaa) efavirensifraktio.

Biotransformaatio

Ihmisillä tehdyt tutkimukset ja *in vitro* -tutkimukset, joissa käytettiin ihmisen maksan mikrosomeja, ovat osoittaneet, että efavirensi metaboloituu pääasiassa P450-sytokromijärjestelmän kautta hydroksyloituneiksi metaboliiteiksi, jotka edelleen glukuronisoituvat. Nämä metaboliitit eivät tehoa

HIV-1-virukseen. *In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että CYP3A4 ja CYP2B6 ovat efavirensin metaboliasta vastuussa olevat tärkeimmät isoentsyymit ja että efavirensi estä P450-isoentsyymejä 2C9, 2C19 ja 3A4. *In vitro* -tutkimuksissa efavirensi ei estänyt CYP2E1:ä, ja se estä CYP2D6:a ja CYP1A2:a vain pitoisuuksilla, jotka olivat huomattavasti suuremmat kuin kliinisesti saavutetut.

Efavirensin pitoisuudet plasmassa voivat olla korkeampia potilailla, joilla on CYP2B6-isoentsyymien homotsygoottinen G516T geenimuunnos. Tämän ilmiön kliinistä merkitystä ei tunneta, mutta efavirensiin liittyvät haittavaikutukset voivat mahdollisesti olla näillä potilailla yleisempiä ja vaikeampia.

Efavirensin on osoitettu indusoivan entsyymejä CYP3A4 ja CYP2B6 ja näin myös omaa metaboliaansa, mikä saattaa olla kliinisesti merkityksellistä joillakin potilailla. 200-400 mg:n toistetun vuorokausiannoksen nauttiminen 10 vuorokauden ajan aiheutti terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ennustettua alhaisemman kertymisen (22 -42 % alhaisempi), ja lyhyemmän terminaalisen puoliintumisajan kuin kerta-annoksen ottaminen (ks. alla). Efavirensin on myös osoitettu indusoivan UGT1A1-entsyymiä. Raltegraviiriin (UGT1A1:n substraatti) pitoisuus laskee efavirensin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.5, taulukko 2).

Vaikka *in vitro* -tiedot viittaavat siihen, että efavirensi estää CYP2C9:n ja CYP2C19:n toimintaa, on olemassa vastakkaisia tutkimustuloksia, joissa näiden entsyymien substraattien pitoisuudet ovat joko nousseet tai laskeneet, kun efavirensia on annettu samanaikaisesti *in vivo*. Yhdistelmäkäytön lopullinen vaikutus ei ole selvillä.

Eliminaatio

Efavirensilla on kerta-annoksen ottamisen jälkeen suhteellisen pitkä, vähintään 52 tunnin terminaalinen puoliintumisaika, ja toistettujen annosten jälkeen se on 40-55 tuntia. Noin 14-34 % radioaktiivisesti merkitystä efavirensiannoksesta todettiin virtsasta ja alle 1 % annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana efavirensinä.

Maksan vajaatoiminta

Kerta-annostutkimuksessa puoliintumisaika kaksinkertaistui ainoalla vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh -luokka C) sairastavalla potilaalla viitaten paljon suuremman kumulaation mahdollisuuteen. Moniannostutkimuksessa efavirensin farmakokinetiikka ei muuttunut merkittävästi lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child-Pugh -luokka A) vertailuryhmään verrattuna. Tutkimustulosten perusteella ei voitu selvittää, vaikuttaako kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh -luokka B tai C) efavirensin farmakokinetiikkaan.

Sukupuoli, rotu, iäkkäät

Vaikka rajalliset tiedot viittaavat siihen, että naiset sekä Aasiasta ja Tyynenmeren saarilta olevat potilaat saattavat saada muita suuremman efavirensialtistuksen, efavirensin siedettävyyttä ei näytä olevan huonompi. Farmakokineettisiä tutkimuksia iäkkäillä ei ole tehty.

Pediatriset potilaat

49 lapsipotilaalla, jotka saivat 600 mg:n efavirensiannosta vastaavan määrän (annos sovitettiin painoon perustuvan laskennallisen ruumiinkoon mukaan), vakaan tilan C_{max} oli 14,1 μM , C_{min} 5,6 μM ja AUC 216 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$. Efavirensin farmakokinetiikka lapsipotilailla oli samanlainen kuin aikuispotilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Efavirensia ei todettu mutageeniseksi eikä klastogeeniseksi tavanomaisissa genotoksisuusmäärityksissä.

Efavirensi aiheutti rotilla sikiöiden resorboitumista. Epämuodostumia havaittiin kolmella 20:sta efavirensia saaneen makakiapinan sikiöstä/vastasyntyneestä poikasesta annoksilla, joilla efavirensin

pitoisuudet plasmassa olivat samat kuin ihmisellä. Anenkefaliaa ja toispuolista anoftalmiaa sekä kielen liikakasvua todettiin yhdellä sikiöllä, mikro-oftalmiaa toisella ja suulakihalkio kolmannella. Efavirensia saaneilla rotilla ja kaniineilla ei todettu epämuodostumia.

Maksan biliaarista hyperplasiaa havaittiin makakiapinoilla, jotka saivat efavirensia vähintään vuoden ajan annoksena, joka sai aikaan noin 2-kertaiset keskimääräiset AUC-arvot verrattuna arvoihin, jotka suositeltu annos sai aikaan ihmisellä. Biliaarinen hyperplasia väheni, kun altistus lopetettiin. Rotilla on havaittu biliaarista fibroosia. Apinoilla havaittiin lyhytkestoisia kouristuksia, kun niille annettiin efavirensia vähintään vuoden ajan annoksina, joiden aikaansaaman plasman efavirensipitoisuuden AUC-arvo oli 4-13 -kertainen suositusannoksen saaneiden ihmisten vastaavaan arvoon verrattuna (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Karsinogeenisuustutkimuksissa todettiin maksa- ja keuhkokasvainten ilmaantuvuuden lisääntymistä naarashiirillä, mutta ei koirashiirillä. Keuhkokasvainten lisääntymisen syytä sekä merkitystä ihmisen kannalta ei tiedetä.

Koirashiirillä sekä koiras- ja naarasrotilla tehtyjen karsinogeenisuustutkimusten tulokset olivat negatiiviset. Vaikka karsinogeenisten vaikutusten mahdollisuutta ihmisellä ei tunneta, nämä tutkimustulokset viittaavat siihen, että efavirensin kliininen hyöty on suurempi kuin mahdollinen karsinogeeninen vaara ihmiselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

mikrokiteinen selluloosa
hydroksiipropyyliselluloosa
natriumlauryylisulfaatti
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
poloksameeri 407
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

hypromelloosi 6cP (HPMC 2910)
laktoosimonohydraatti
titaanidioksidi
makrogoli/PEG 3350
triasetiini 3
keltainen rautaoksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Valkoinen, läpinäkyvä PVC/PVdC-alumiini tai alumiini-alumiini läpipainolevy
Pakkauskoot : 30, 90 kalvopäällysteistä tablettia.

30x1 Valkoinen, läpinäkyvä PVC/PVdC-alumiini tai alumiini-alumiini, perforoitu kerta-annosläpipainolevy

90x1 Valkoinen, läpinäkyvä PVC/PVdC-alumiini, perforoitu kerta-annosläpipainolevy.

Kerrannaispakkaus (nidottu tukkupakkaus), jossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 pakkausta, joissa kussakin 30x1 kalvopäällysteistä tablettia : Valkoinen, läpinäkyvä PVC/PVdC-alumiini tai alumiini-alumiini perforoitu kerta-annosläpipainolevy

Kerrannaispakkaus (pahvinen tukkupakkaus), jossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 pakkausta, joissa kussakin 30x1 kalvopäällysteistä tablettia : Valkoinen, läpinäkyvä PVC/PVdC-alumiini tai alumiini-alumiini perforoitu kerta-annosläpipainolevy

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/742/001-011

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. tammikuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Pliva Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb,
Kroatia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PAHVIPAKKAUS <30><30x1><90><90x1> EFAVIRENZ TEVA 600 MG
KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Efavirenz Teva 600 mg kalvopäällysteiset tabletit
efavirentsi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg efavirentsiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia. Lue lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tabelttia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS**

TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Efavirenz Teva 600 mg kalvopäällysteiset tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KERRANNAISPAKKAUS; ETIKETTI (bundle)

90 KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA (3 PAKKAUSTA, JOISSA 30 x 1 KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA), SISÄLTÄÄ BLUEBOX:N

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Efavirenz Teva 600 mg kalvopäällysteiset tabletit
efavirentsi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg efavirentsiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tabletti sisältää laktoosimonohydraattia. Lue lisätieto pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kerrannaispakkaus 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 pakkausta, joissa kussakin 30x1 kalvopäällysteistä tablettia)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/742/004 (kerrannaispakkaus, etiketti – läpipainopakkaus PVC/PVDC/alu)
EU/1/11/742/009 (kerrannaispakkaus, etiketti – läpipainopakkaus alu/alu)

13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Efavirenz Teva 600 mg kalvopäällysteiset tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**KERRANNAISPAKKAUS PAHVINEN ULKOPAKKAUS.
90 KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA (3 PAKKAUSTA, JOISSA KUSSAKIN 30x1
KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA), SISÄLTÄÄ BLUEBOX:N**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Efavirenz Teva 600 mg kalvopäällysteiset tabletit
efavirentsi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg efavirentsiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tabletti sisältää laktoosimonohydraattia. Lue lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kerrannaispakkaus 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 pakkausta, joissa kussakin 30x1 kalvopäällysteistä tablettia)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/742/005 (kerrannaispakkaus, pahvinen ulkopakkaus – läpipainopakkaus PVC/PVDC/alu)
EU/1/11/742/010 (kerrannaispakkaus, pahvinen ulkopakkaus – läpipainopakkaus alu/alu)

13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Efavirenz Teva 600 mg kalvopäällysteiset tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**KERRANNAISPAKKAUS; ULKOPAKKAUS.
90 KALVOPÄÄLLYSTEISEN TABLETIN KERRANNAISPAKKAUKSEN OSA
(3 PAKKAUSTA, JOISSA KUSSAKIN 30 x 1 KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA), EI
SISÄLLÄ BLUEBOXIA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Efavirenz Teva 600 mg kalvopäällysteiset tabletit
efavirentsi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg efavirentsiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tabletti sisältää laktoosimonohydraattia. Lue lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30x1 kalvopäällysteistä tablettia. Kerrannaispakkauksen osakomponenttia ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/742/001 (30 x 1 – läpipainopakkaus PVC/PVDC/alu)
EU/1/11/742/006 (30 x 1 – läpipainopakkaus alu/alu)

13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Efavirenz Teva 600 mg kalvopäällysteiset tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

EFAVIRENZ TEVA 600 mg KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI: LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Efavirenz Teva 600 mg kalvopäällysteiset tabletit
efavirentsi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Efavirenz Teva 600 mg kalvopäällysteiset tabletit efavirentsi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Efavirenz Teva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Efavirenz Tevaa
3. Miten Efavirenz Tevaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Efavirenz Tevan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. MITÄ EFAVIRENZ TEVA ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Efavirenz Teva jonka vaikuttava aine on efavirentsi, on retroviruslääkkeisiin kuuluva ei-nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymin estäjä (NNRTI). Se on retroviruslääke, joka taistelee ihmisen immuunikatovirusta (HIV-infektiota) vastaan vähentäen virusten määrää veressä. Sitä käytetään aikuisille, nuorille ja 3-vuotiaille tai sitä vanhemmille lapsille.

Lääkäri on määrännyt Efavirenz Tevaa, koska sinulla on HIV-infektio. Efavirenz Teva vähentää virusten määrää veressä, kun sitä käytetään yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa. Tämä vahvistaa immuunijärjestelmää ja vähentää HIV-infektioon liittyvien sairauksien ilmaantumisen riskiä.

2. MITÄ SINUN ON TIEDETTÄVÄ, ENNEN KUIN KÄYTÄT EFAVIRENZ TEVAA

Älä käytä Efavirenz Tevaa

- **jos olet allerginen** efavirentsille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.
- **jos sinulla on vaikea maksasairaus**
- **jos käytät tällä hetkellä jotakin** seuraavista lääkkeistä:
 - **astemitsoli tai terfenadiini** (allergiaoireiden hoitoon)
 - **bepridiili** (sydänlääke)
 - **sisapridi** (näistästyslääke)
 - **torajyväalkaloidit** (esim. ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini tai metyyliergonoviini) (migreenin ja sarjoittaisen päänsäryn hoitoon)
 - **midatsolaami tai triatsolaami** (nukahtamislääkkeitä)
 - **pimotsidi** (psykykenlääke)
 - **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*) (rohdosvalmiste masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon)

Kerro lääkärille välittömästi, jos käytät jotakin näistä lääkkeistä. Näiden lääkkeiden ja Efavirenz Tevan samanaikainen käyttö voi aiheuttaa vakavia ja/tai hengenvaarallisia haittavaikutuksia tai heikentää Efavirenz Tevan tehoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Efavirenz Tevaa.

- **Efavirenz Tevaa on otettava muiden HI-virusta vastustavien lääkkeiden kanssa.** Jos Efavirenz Teva-hoito aloitetaan, koska nykyinen hoito ei ole estänyt viruksen lisääntymistä, tulee samanaikaisesti aloittaa myös toinen uusi lääke, jota et ole käyttänyt aikaisemmin.
- Tämän lääkkeen käyttö **ei estä HI-viruksen tarttumista muihin.** Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa tarvittavista varotoimista, jotta et tartuttaisi muita. Lääke ei paranna HIV-infektiota, ja sinulle saattaa edelleen kehittyä tulehduksia tai muita sairauksia, jotka liittyvät HIV-tautiin.
- Hoitavan lääkärin tulee seurata terveydentilaasi, kun käytät Efavirenz Tevaa.
Kerro lääkärille:
 - **jos sinulla on ollut jokin psyykinen sairaus** kuten masennus tai olet väärinkäyttänyt alkoholia tai päihteitä. Kerro heti lääkärille, jos olosi on masentunut, ajattelet itsemurhaa tai sinulla on epätavallisia ajatuksia (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*).
 - **jos sinulla on ollut epileptikohtauksia (kouristuksia)** tai käytät epilepsialääkkeitä, esimerkiksi karbamatsiipia, fenobarbitaalia tai fenytoiinia. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, lääkärin tulee ehkä mitata epilepsialääkkeen pitoisuudet veressä tarkistaakseen, ettei Efavirenz Teva-hoito vaikuta niihin. Lääkäri saattaa määrätä sinulle jotakin muuta epilepsialäkettä.
 - **jos sinulla on ollut maksasairaus, esimerkiksi aktiivinen krooninen maksatulehdus.** Vaikeiden ja mahdollisesti henkeä uhkaavien maksavaivojen riski on tavallista suurempi, jos potilaalla on krooninen B- tai C-hepatiitti ja hän käyttää antiretroviraalista yhdistelmälääkitystä. Lääkäri saattaa määrätä sinulle verikokeita maksan toiminnan tutkimiseksi tai vaihtaa sinulle toisen lääkeyhdistelmän. **Älä ota Efavirenz Tevaa, jos sinulla on vaikea maksasairaus** (ks. kohta 2, *Älä ota Efavirenz Tevaa*).
- **Ole valppaana seuraavien seikkojen varalta, kun aloitat Efavirenz Teva-hoidon:**
 - **huimaus, nukkumisvaikeudet, uneliaisuus, keskittymisvaikeudet tai epätavallisten unien näkeminen.** Nämä haittavaikutukset saattavat alkaa ensimmäisten hoitopäivien aikana ja häviävät yleensä ensimmäisten 2–4 hoitoviikon jälkeen.
 - **kaikenlaiset ihottumat.** Jos huomaat vaikeaa ihottumaa, johon liittyy rakkulamuodostusta tai kuumetta, lopeta Efavirenz Tevan käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin. Jos sinulla on ollut ihottumaa jonkin toisen NNRTI-hoidon aikana, ihottuman riski voi olla Efavirenz Teva-hoidon yhteydessä tavanomaista suurempi.
 - **tulehduksen tai infektion merkit.** Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistinen infektio, voi ilmaantua aikaisempaan infektioon liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektioita vastaan. Jos havaitset tulehduksellisia oireita, ota välittömästi yhteys lääkäriin. Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihaskipua, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.
 - **luustovaivat.** Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkipu (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Lapset ja nuoret

Efavirenz Teva kalvopäällysteisten tablettien käyttöä ei suositella alle 3 vuoden ikäisten tai alle 40 kg painoisten lasten hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Efavirenz Teva

Efavirenz Tevaa ei saa käyttää yhdessä tiettyjen lääkkeiden kanssa. Nämä lääkkeet on lueteltu kohdan 2 alussa kohdassa *Älä ota Efavirenz Tevaa*. Niihin kuuluu useita yleisiä lääkkeitä ja yksi rohdosvalmiste (mäkikuisma). Näiden valmisteiden käyttö yhdessä Efavirenz Tevan kanssa voi aiheuttaa vakavia yhteisvaikutuksia.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä.

Efavirenz Tevalla voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa myös rohdosvalmisteiden kuten neidonhiuspuu (*Ginkgo biloba*) -uutteiden kanssa. Tällöin Efavirenz Tevan tai muiden lääkkeiden pitoisuudet veressä voivat muuttua, jolloin lääkkeet eivät ehkä tehoa tai niiden haittavaikutukset voivat pahentua. Joissakin tapauksissa lääkärin tulee muuttaa lääkannosta tai tarkistaa veren lääkepitoisuudet. **Siksi on tärkeää kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle seuraavien lääkkeiden käytöstä:**

- **Muut HIV-lääkkeet:**

- proteaasinestäjät: darunaviiri, indinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri, ritonaviiri, ritonaviirilla tehostettu atatsanaviiri, sakinaviiri tai fosamprenaviiri/sakinaviiri. Lääkäri voi harkita jonkin muun lääkkeen käyttöä tai proteaasinestjäannoksen muuttamista.
- maraviroki.
- efavirentsiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiria sisältävää yhdistelmätablettia ei saa ilman lääkärin suositusta ottaa yhdessä Efavirenz Teva-valmisteen kanssa, sillä se sisältää vaikuttavaa ainetta Efavirenz Tevan vaikuttavaa ainetta efavirentsiä.

- **Hepatiitti C -virusinfektion hoitoon käytettävät lääkkeet:** bosepreviiri, telapreviiri, simepreviiri.

- **Bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät antibiootit,** mm. tuberkuloosilääkkeet ja AIDSiin liittyvien *Mycobacterium avium* -ryhmän bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet: klaritromysiini, rifabutiini, rifampisiini. Lääkäri voi harkita annoksen muuttamista tai jonkin muun antibiootin käyttöä. Myös Efavirenz Teva-annosta saatetaan suurentaa.

- **Sieni-infektiolääkkeet (sienilääkkeet):**

- vorikonatsoli. Efavirenz Teva saattaa pienentää veren vorikonatsolipitoisuuksia, ja vorikonatsoli saattaa puolestaan suurentaa veren efavirentsi-pitoisuuksia. Jos käytät näitä kahta lääkettä samanaikaisesti, vorikonatsoliannosta tulee suurentaa ja efavirentsiannosta pienentää. Tarkista asia ensin lääkäriltäsi.
- itrakonatsoli. Efavirenz Teva saattaa pienentää veren itrakonatsolipitoisuuksia.
- posakonatsoli. Efavirenz Teva saattaa pienentää veren posakonatsolipitoisuuksia.

- **Malarian hoitoon käytettävät lääkkeet:**

- artemeetteri/lumefantriini: Efavirenz Teva saattaa pienentää veren artemeetterin/lumefantriinin pitoisuuksia.
- atovakoni/proguaniili: Efavirenz Teva saattaa pienentää veren atovakonin/proguaniilin pitoisuuksia.

- **Kouristuskohtausten hoitoon käytettävät lääkkeet (epilepsialääkkeet):** karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali. Efavirenz Teva saattaa pienentää tai suurentaa veren epilepsialääkepitoisuuksia. Karbamatsepiini saattaa heikentää Efavirenz Tevan tehoa. Lääkärin tulee ehkä harkita jonkin muun epilepsialääkkeen määräämistä

- **Veren rasva-arvoja alentavat lääkkeet (ns. statiinit):** atorvastatiini, pravastatiini, simvastatiini. Efavirenz Teva saattaa pienentää veren statiinipitoisuuksia. Lääkäri tarkistaa kolesteroliarvosi ja harkitsee tarvittaessa statiiniannoksen muuttamista.
- **Metadoni** (opioidien vieroitushoidossa käytettävä lääke): lääkärin tulee ehkä muuttaa metadoniannostasi.
- **Sertraliini** (masennuslääke): lääkärin tulee ehkä muuttaa sertraliiniannostasi.
- **Bupropioni** (masennuslääke sekä tupakoinnin lopettamisen tukena käytettävä lääke): lääkärin joutuu ehkä muuttamaan bupropioniannostasi.
- **Diltiatseemi ja muut samankaltaiset lääkkeet (ns. kalsiumkanavan salpaajat), joita tyypillisesti käytetään korkean verenpaineen ja sydänongelmien hoitoon:** lääkärin tulee ehkä muuttaa kalsiumkanavan salpaajien annosta Efavirenz Teva-hoitosi aloittamisen yhteydessä.
- **Immunosuppressantit kuten siklosporiini, sirolimuusi ja takrolimuusi** (elinsiirteen hyljinnän ehkäisyyn): lääkäri seuraa plasman immunosuppressanttipitoisuuksia tarkoin Efavirenz Teva-hoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä ja saattaa muuttaa immunosuppressanttiannostasi.
- **Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet kuten ehkäisytabletit, ehkäisy pistokset (esim. Depo-Provera) ja ehkäisyimplantaatit (esim. Implanon):** samanaikaisesti tulee käyttää myös luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta Raskaus, imetys ja suvunjakamiskyky). Efavirenz Teva saattaa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Efavirenz Teva-hoitoa käyttäneet naiset ovat joskus tulleet raskaaksi ehkäisyimplantaatista huolimatta. Ei ole kuitenkaan vahvistettu, että ehkäisytehon pettäminen olisi johtunut Efavirenz Teva-hoidosta.
- **Varfariini ja asenokumaroli** (veren hyytymistä vähentäviä lääkkeitä): lääkärin tulee ehkä muuttaa varfariini- tai asenokumaroliannostasi.
- **Neidonhiuspuu (*Ginkgo biloba*) -uute** (rohdosvalmiste).

Efavirenz Teva ruuan ja juoman kanssa

Efavirenz Tevan ottaminen tyhjiin vatsaan voi vähentää haittavaikutuksia. Greippimehua pitää välttää Efavirenz Teva-hoidon yhteydessä.

Raskaus, imetys ja suvunjakamiskyky

Naisten tulee välttää raskaaksi tulemista Efavirenz Teva-hoidon aikana ja **12 viikon ajan sen jälkeen**. Lääkäri määrää sinua ehkä tekemään raskaustestin ennen Efavirenz Teva-hoidon aloittamista varmistaakseen, että et ole raskaana.

Jos voit tulla raskaaksi Efavirenz Teva-hoidon aikana, sinun on käytettävä jotakin luotettavaa estemenetelmää (esimerkiksi kondomia) yhdessä muiden ehkäisymenetelmien, esimerkiksi ehkäisytablettien tai muiden hormonaalisten ehkäisymenetelmien (esim. ehkäisyseurujen tai -pistosten) kanssa. Veressä voi olla efavirensia vielä jonkin aikaa hoidon lopettamisen jälkeenkin. Jatka siis ehkäisyn käyttöä edellä mainittuun tapaan vielä 12 viikon ajan Efavirenz Teva-hoidon päättymisen jälkeen.

Kerro heti hoitavalle lääkärille, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta. Jos olet raskaana, käytä Efavirenz Tevaa vain, jos lääkäri ja sinä päätätte, että sen käyttö on selvästi tarpeellista. Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Eläinten sikiöillä ja efavirensihoitoa tai efavirensiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiria sisältävää yhdistelmävalmistetta raskauden aikana käyttäneiden äitien lapsilla on havaittu vakavia synnynnäisiä epämuodostumia. Jos olet ottanut Efavirenz Teva-valmistetta tai efavirensiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiria sisältävää yhdistelmävalmistetta raskauden aikana, lääkäri saattaa määrätä sinulle säännöllisiä verikokeita ja muita diagnostisia tutkimuksia lapsesi kehityksen seuraamiseksi.

Efavirenz Teva-hoidon aikana **ei saa imettää.**

Ajaminen ja koneiden käyttö

Efavirenz Teva sisältää efavirensiä ja voi aiheuttaa huimausta, keskittymiskyvyn heikkenemistä ja uneliaisuutta. Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinulla esiintyy näitä oireita.

Efavirenz Teva sisältää

9,98 mg laktoosia (monohydraattina) 600 mg:n vuorokausiannosta kohti. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. MITEN EFAVIRENZ TEVAA OTETAAN

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkärisi on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltäsi tai apteekista, jos olet epävarma. Lääkäriltä saat ohjeet oikeaa annosta varten.

- Aikuisten annos on 600 mg kerran päivässä.
- Efavirenz Teva-annosta voidaan joutua nostamaan tai laskemaan, jos käytät myös tiettyjä lääkkeitä (ks. kohta Muut lääkevalmisteet ja Efavirenz Teva)
- Efavirenz Teva otetaan suun kautta. Se suositellaan otettavaksi tyhjään vatsaan mieluiten nukkumaanmenon yhteydessä. Tällöin tietyistä haittavaikutuksista (esim. huimauksesta tai uneliaisuudesta) saattaa olla vähemmän haittaa. Tyhjään vatsaan ottamisella tarkoitetaan tablettien ottamista yksi tunti ennen tai kaksi tuntia jälkeen aterian.
- Tabletti suositellaan nieltäväksi kokonaisena veden kanssa.
- Efavirenz Teva täytyy ottaa joka päivä.
- Efavirenz Tevaa ei pidä koskaan käyttää yksinään HIV:n hoitoon. Efavirenz Tevaa tulee käyttää aina muiden HIV-lääkkeiden kanssa.

Käyttö lapsille ja nuorille

- Efavirenz Teva kalvopäällysteiset tabletit eivät sovellu alle 40 kg painaville lapsille.
- Vähintään 40 kg:n painoisten lasten annos on 600 mg kerran päivässä.

Jos otat enemmän Efavirenz Tevaa kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut liian paljon Efavirenz Tevaa, kysy neuvoa lääkäriltä tai lähimmältä päivystyspoliklinikalta. Ota lääkepakkaus mukaasi, jotta voit näyttää helposti, mitä lääkettä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Efavirenz Tevan

Pyri siihen, että et unohda annoksen ottamista. Jos unohdat ottaa yhden annoksen, ota seuraava niin pian kuin mahdollista, mutta älä ota seuraavaa annosta kaksinkertaisena. Jos tarvitset apua suunnitellaksesi parhaan lääkkeenottoajan, kysy neuvoa lääkäriltäsi tai apteekista.

Jos lopetat Efavirenz Tevan käytön

Kun Efavirenz Teva-lääkkeesi alkavat loppua, hanki lisää lääkäriltäsi tai apteekista. Se on erittäin tärkeää, sillä virusmäärä saattaa alkaa lisääntyä heti, kun lääkkeen ottaminen keskeytetään vaikka lyhyeksikin ajaksi. Sen jälkeen viruksen hoitaminen voi olla vaikeampaa.

Jos Sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät niitä kuitenkaan saa.

HIV-infektiota hoidettaessa voi olla vaikeaa tietää, johtuuko tietty haittavaikutus Efavirenz Tevasta, muista samanaikaisesti käyttämistäsi lääkkeistä vai itse HIV-infektiosta.

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Huomattavimpia efavirensin ja muiden HIV-lääkkeiden yhdistelmähoidon haittavaikutuksia ovat ihottuma ja hermosto-oireet.

Ota yhteys lääkäriin, jos sinulle tulee ihottuma, sillä jotkut ihottumat voivat olla vakavia; kuitenkin useimmat niistä häviävät Efavirenz Teva-hoitoa muuttamatta. Ihottumaa on esiintynyt useammin efavirensi-hoitoa saaneilla lapsilla kuin aikuisilla.

Hermosto-oireita esiintyy heti hoidon alussa, mutta ne vähentyvät yleensä ensimmäisten viikkojen aikana. Eräissä tutkimuksissa hermosto-oireita esiintyi usein 1 - 3 tunnin kuluessa annoksen ottamisesta. Jos niitä esiintyy, lääkäri voi kehottaa sinua ottamaan Efavirenz Teva-annoksen nukkumaan mennessä ja tyhjään vatsaan. Joillakin potilailla voi olla vakavampia oireita, jotka voivat vaikuttaa mielialaan tai kykyyn ajatella selkeästi. Jotkut potilaat ovat tehneet itsemurhan. Näitä ongelmia on esiintynyt useammin sellaisilla potilailla, joilla on aikaisemmin ollut mielenterveyden häiriöitä. Kerro aina hoitavalle lääkärille heti, jos Efavirenz Teva-hoidon yhteydessä esiintyy näitä oireita tai muita haittavaikutuksia.

Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleinen (esiintyy useammin kuin 1 käyttäjällä 10:stä)

- ihottuma

Yleinen (esiintyy 1–10 käyttäjällä 100:sta)

- poikkeavat unet, keskittymisvaikeudet, huimaus, päänsärky, nukkumisvaikeudet, uneliaisuus, koordinaatio- tai tasapainohäiriöt
- vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu
- kutina
- väsymys
- ahdistunut tai masentunut olo

Verikokeissa saattaa näkyä:

- veren maksaentsyymien kohoamista
- veren triglyseridiarvojen (rasvahappojen) kohoamista.

Melko harvinainen (esiintyy 1–10 käyttäjällä 1 000:sta) - hermostuneisuus, unohtelu, sekavuus, kouristuskohtaukset, epätavalliset ajatukset

- näön hämärtyminen
- kiertohuimaus
- vatsakipu, jonka syynä on haimatulehdus
- allerginen reaktio (yliherkkyys), joka voi aiheuttaa vaikeita ihoreaktioita (erythema multiforme - ihottuma, Stevens–Johnsonin oireyhtymä)
- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, ihon kutina tai vatsakipu, joiden syynä on maksatulehdus
- miesten rintojen suureneminen
- vihaiisuus, mielialan muuttuminen, aistiharhat, mania (psykyen sairaustila, jonka ominaispiirteitä ovat yliaktiivisuus [“vauhdikkuus”], epätavallinen iloisuus tai ärtyneisyys), vainoharhat, itsemurha-ajatukset
- korvien vinkuminen, soiminen tai muu jatkuva ääni
- tremor (vapina)
- punoitus

Verikokeissa saattaa näkyä:

- veren kolesterolipitoisuuden kohoamista.

Harvinainen (esiintyy 1–10 käyttäjällä 10 000:sta)

- auringonvalolle altistumisesta johtuva kutiava ihottuma
- maksan vajaatoimintaa, joka joissakin tapauksissa on johtanut kuolemaan tai maksansiirtoon, on esiintynyt efavirensin käytön yhteydessä. Useimmiten tätä ilmeni potilailla, joilla oli ennestään jokin maksasairaus, mutta muutamia tapauksia on raportoitu myös potilailla, joilla ei ennestään ollut maksasairautta
- selittämätön ahdistuneisuuden tunne, johon ei liity aistiharhoja, mutta jolloin ajatteleminen selkeästi tai järkevästi saattaa olla vaikeaa
- itsemurha.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. EFAVIRENZ TEVAN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa tai läpipainolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (Käyt.Viim/EXP)..Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. PAKKAUKSEN SISÄLTÖ JA MUUTA TIETOA

Mitä Efavirenz Teva sisältää

- Yksi Efavirenz Teva kalvopäällysteinen tabletti sisältää vaikuttavana aineena 600 mg efavirensia.
- Muut aineet ovat: mikrokiteinen selluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, natriumlauryylisulfaatti, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), poloksameeri 407 ja magnesiumstearaatti. Kalvopäällyste sisältää: laktoosimonohydraattia, titaanidioksia, makrogoli 3350:aa, triasetiinia ja keltaista rautaoksidia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Tabletti, kalvopäällysteinen: keltainen, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti 'Teva' painatus toisella puolella ja '7541' toisella puolella.
- Efavirenz Tevan saatavilla olevat pakkauskoot: . 30, 90 kalvopäällysteistä tablettia tai 30x1 / 90x1 kalvopäällysteistä tablettia (perforoidussa kerta-annosläpipainopakkausessa) tai kerrannaispakkaus; nidottu tai pahvinen tukkupakkaus, jossa 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 pakkausta, joissa kussakin 30x1 kalvopäällysteistä tablettia). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä

Myyntiluvan haltija

Teva BV, Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Alankomaat

Valmistaja

Pliva Croatia Ltd, Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Kroatia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tel/Tél: +32 3 820 73 73	Lietuva UAB "Sicor Biotech" Telephone: +370 5 266 02 03
България Тева Фармасютикълс България ЕООД Телефон: +359 2 489 95 82	Luxembourg/Luxemburg Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Belgique/Belgien TelTél: +32 3 820 73 73
Česká republika Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o Telephone: +(420) 251 007 111	Magyarország Teva Gyógyszergyár Zrt. Tel: (36) 1 288 6400
Danmark Teva Denmark A/S Telephone: (45) 4498 5511	Malta Teva Pharmaceuticals Ireland L-Irlanda Tel: +353 51 321740
Deutschland ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02	Nederland Teva Nederland B.V. Tel: +31 (0) 800 0228 400
Eesti Teva Eesti esindus UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal Telephone: +372 661 0801	Norge Teva Norway AS Telephone: (47) 66 77 55 90
Ελλάδα Teva Ελλάς Α.Ε. Τηλ: +30 210 72 79 099	Österreich ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Telephone: +43 1 97 0070
España Teva Pharma, S.L.U.	Polska Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o

Telephone: +(34) 91 387 32 80	Telephone: +(48) 22 345 93 00
France Teva Santé Telephone: (33) 1 55 91 7800	Portugal Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Telephone: +351 214 767 550
Hrvatska Pliva Hrvatska d.o.o. Tel:+ 385 1 37 20 000	România Teva Pharmaceuticals S.R.L Telephone: +4021 230 65 24
Ireland Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 (0) 51 321 740	Slovenija Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 1 58 90 390
Ísland ratiopharm Oy Finland Puh/Tel: +358 20 180 5900	Slovenská republika Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Telephone: +(421) 2 5726 7911
Italia Teva Italia S.r.l. Telephone: (39) 028917981	Suomi/Finland ratiopharm Oy Puh/Tel: +358 20 180 5900
Κύπρος Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα Τηλ: +30 210 72 79 099	Sverige Teva Sweden AB Telephone: (46) 42 12 11 00
Latvija UAB “Sicor Biotech” filiāle Latvijā Telephone: +371 677 849 80	United Kingdom Teva UK Limited Telephone: (44) 1977 628 500

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.