

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Efavirenz Teva 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg efavirensi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 9,98 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Kollane kapslikujuline õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on sisse pressitud märgistus „Teva“ ja teisel küljel „7541“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Inimese immuunpuudulikkuse viiruse 1. tüübiga (HIV-1) nakatunud täiskasvanute, noorukite ja üle 3-aastaste laste viirusevastane kombinatsioonravi.

Efavirensi ei ole piisavalt uuritud kaugelearenenud HIV-infektsiooniga (CD4-rakkude hulk on <50 raku/mm³ või ravi proteaasi inhibiitoritega (PI) ei ole andnud soovitud tulemust) patsientidel. Ristuva resistentsuse esinemist efavirensi ja PI-te vahel ei ole dokumenteeritud, kuid praegusel hetkel pole ka küllalt andmeid soovitamaks efavirensi sisaldava kombinatsioonravi ebaõnnestumise korral kasutada järgnevalt PI-t sisaldavat kombinatsioonravi.

Kokkuvõtet kliinilistest ja farmakodünaamilistest omadustest vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peaks alustama HIV-infektsiooni ravi kogemusega arst.

Annustamine

Efavirensi tuleb manustada kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega (vt lõik 4.5).

Et vähendada närvisüsteemi poolt võimalikke tekkivaid kõrvaltoimeid, soovitatakse ravimit manustada õhtuti enne magamaheitmist (vt lõik 4.8).

Täiskasvanud ja üle 40 kg kehakaaluga noorukid

Efavirensi soovitatav annus on 600 mg, manustatuna 1 kord ööpäevas kombinatsioonis nukleosiidanaloogide pöördtranskriptaasi inhibiitoritega (*nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor*, NRTI), koos PI-ga või ilma (vt lõik 4.5).

Efavirensi õhukese polümeerikillega kaetud tabletid ei sobi lastele kehakaaluga alla 40 kg. Nende patsientide jaoks on saadaval efavirensi kõvakapslid.

Annuse kohandamine

Kui efavirensi manustatakse koos vorikonasooliga, peab vorikonasooli säilitusannust suurendama 400 mg-ni 12 tunni järel ja efavirensi annust vähendama 50% võrra, st 300 mg-ni üks kord ööpäevas. Kui ravi vorikonasooliga lõpetatakse, tuleb uuesti kasutusele võtta efavirensi esialgne annus (vt lõik 4.5).

Kui efavirensi manustatakse koos rifampitsiiniga 50 kg ja rohkem kaaluvatele patsientidele, võib kaaluda efavirensi annuse suurendamist 800 mg-ni ööpäevas (vt lõik 4.5).

Patsientide erigrupid

Neerukahjustus

Efavirensi farmakokineetikat ei ole neerupuudulikkusega patsientidel uuritud. Efavirensi annusest eritub muutumatul kujul uriiniga vähem kui 1%, seega peaks neerukahjustuse esinemine efavirensi eritumist mõjutama minimaalselt (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Kerge maksahaigusega patsiente võib ravida nende tavalise soovitatud efavirensi annusega. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida annusest tingitud kõrvaltoimete, eriti närvisüsteemi sümptomite suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Manustamisviis

Efavirensi soovitatakse võtta, kui kõht on tühi. Pärast efavirensi koos toiduga manustamist täheldatud efavirensi suurenenud kontsentratsioonid võivad viia kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemiseni (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Raske maksakahjustusega patsiendid (Child Pugh klass C) (vt lõik 5.2).

Samaaegne manustamine koos terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, midasolaami, triasolaami, pimosiidi, bepridiili või tungaltera alkaloididega (nt ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin ja metüülergonoviin), kuna efavirensi konkureerimine CYP 3A4-ga võib inhibeerida nende ravimite metabolismi ning kutsuda esile raskeid ja/või eluohtlikke kõrvaltoimeid (nt südame rütmihäired, pikenenud sedatsioon ja hingamisdepressioon) (vt lõik 4.5).

Naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid, kuna nende samaaegsel manustamisel võib efavirensi plasmakontsentratsioon langeda ja selle tulemusena ravimi toime väheneda (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Efavirensi ei tohi HIV-infektsiooni raviks kasutada monoterapiiana ega lisada raviskeemi eelneva preparaadi ebatõhususe korral ainsa uue ravimina. Efavirensi monoterapiat kasutamisel arenevad viiruse resistentsed tüved kiiresti. Efavirensiga kooskasutatava retroviirusevastase ravimi valikul tuleb arvestada viiruse ristuva resistentsuse võimalust (vt lõik 5.1).

Efavirensi samaaegne manustamine koos efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadi fikseeritud annuseid sisaldava kombinatsioonitahvletiga, ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui see on vajalik annuse kohandamiseks (nt koos rifampitsiiniga).

Samaaegne kasutamine koos hõlmikpuu ekstraktiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Arstid peavad enne efavirensiga samaaegselt teise ravimi määramist läbi lugema vastava ravimi omaduste kokkuvõtte.

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusevastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhistele.

Kui mõne raviskeemi kuuluva preparaadi manustamine katkestatakse talumatuse tõttu, tuleb tõsiselt kaaluda samaaegselt ka teiste retroviirusevastaste ravimite manustamise lõpetamist. Kõrvaltoimete lahenemisel võib uuesti hakata retroviirusevastaseid ravimeid kasutama. Vahelduvat monoteraapiat ja sellele järgnevat retroviirusevastaste ravimite taaskasutamist kombinatsioonis ei soovitata ravimresistentse viirusetüve tekkevõimaluse tõttu.

Nahalööve

Efavirensiga läbi viidud kliiniliste uuringute ajal on tekkinud kerge kuni mõõdukas nahalööve, mis on tavaliselt lahenenud ravi ajal. Antihistamiinikumid ja/või kortikosteroidid võivad parandada ravimi taluvust ja kiirendada lööbe kadumist. Vähem kui 1%-l efavirensiga ravitud haigetest on kirjeldatud raskekujulise lööbe teket (villide, mädase ketenduse ja haavanditega). Multiformse erüteemi ja Stevens-Johnsoni sündroomi esinemissagedus oli 0,1%. Efavirensi manustamine tuleb lõpetada raskekujulise lööbe tekkimisel, millega kaasneb villide teke, ketendus, limaskesta haardatus või palavik. Efavirensi manustamise lõpetamisel tuleb mõelda ka teiste retroviirusevastaste ravimite manustamise katkestamisele, et ära hoida ravimresistentse viiruse kujunemine (vt lõik 4.8).

Efavirensi kasutamise kogemus on vähene patsientidel, kes on katkestanud ravi teiste NNRTI rühma kuuluvate retroviirusevastaste ravimitega (vt lõik 4.8). Efavirensi ei soovitata kasutada patsientidel, kellel on mõne teise NNRTI kasutamise ajal tekkinud eluohtlik nahareaktsioon (nt Stevens-Johnsoni sündroom).

Psühhiaatrilised sümptomid

Efavirensiga ravitud patsientidel on esinenud psüühikahäireid. Eelnevate psüühikahäirete anamneesiga patsientidel on raskete psühhiaatriliste kõrvaltoimete esinemise tõenäosus suurem. Eeskätt rasket depressiooni esines sagedamini depressiooni anamneesiga patsientidel. Ravimi müügiloo saamise järgselt on üksikutel kordadel teatatud raskest depressioonist, surmast suitsiidi läbi, luulumõtete tekkest ja psühhositaolisest käitumisest. Patsientidele tuleks anda nõu, et nad võtaksid ühendust arstiga, kui neil tekivad raske depressiooni, psühhooosi või suitsidaalse käitumise sümptomid. Arst saab hinnata seost efavirensiga ning otsustab, kas ravi jätkamisega seotud risk kaalub üle ravist saadava kasu (vt lõik 4.8).

Närvisüsteemi sümptomid

Patsientidel, kes said kliiniliste uuringute käigus efavirensi 600 mg ööpäevas, esines järgnevaid kõrvaltoimeid nagu pearinglus, unetus, unisus, keskendumishäired ning ebanormaalsed unenäod (vt lõik 4.8). Närvisüsteemi sümptomid algavad tavaliselt esimesel või teisel ravipäeval ning mööduvad tavaliselt 2...4 nädala pärast. Patsiente tuleb informeerida, et need üsna tavalised sümptomid mööduvad ravi jätkudes ning nendele ei järgne harvem esinevaid psühhiaatrilisi sümptomeid.

Krambid

Efavirensi saavatel täiskasvanutel ning lastel on täheldatud krampide teket, seda tavaliselt eelneva krampide anamneesiga patsientidel. Patsientidel, kes saavad samaaegset krampidevastast ravi preparaatidega, mis metaboliseeruvad maksas, nagu fenütoiin, karbamasepiin ja fenobarbitaal, tuleb perioodiliselt jälgida ravimite plasmakontsentratsiooni. Ravimi koostoimete uuringus, kui karbamasepiini manustati koos efavirensiga, vähenesid karbamasepiini plasma kontsentratsioonid (vt lõik 4.5). Krambianamneesiga patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik.

Maksa kõrvaltoimed

Üksikud müügiloo saamise järgselt teatatud maksapuudulikkuse juhud on tekkinud patsientidel, kellel puudus olemasolev maksahaigus või muud teadaolevad riskifaktorid (vt lõik 4.8). Olemasoleva maksafunktsiooni häireta või muude riskifaktoriteta patsientidel tuleb kaaluda maksaensüümide kontrollimist.

Toidu mõju

Efavirenz Teva manustamisel koos toiduga võib suureneda efavirensi mõju (vt lõik 5.2), mis võib põhjustada kõrvaltoimete sagenemist (vt lõik 4.8). Efavirenz Teva't soovitatakse sisse võtta, kui kõht on tühi; eelistatavalt magamaminekuajal.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jiroveci* (varem tuntud kui *Pneumocystis carinii*) poolt põhjustatud pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immunosupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

Patsientide erigrupid

Maksahaigus

Raske maksakahjustusega patsientidele on efavirens vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2) ning seda ei soovitata kasutada mõõduka maksakahjustusega patsientidel, kuna puuduvad piisavad andmed annuse korrigeerimise vajaduse kindlakstegemiseks. Kuna efavirens läbib ulatuslikud tsütokroom P-450 vahendatud ainevahetusprotsessid ning kroonilise maksahaigusega patsientide puhul on ravimi kliinilise kasutamise kogemus väike, tuleb kerge maksakahjustusega patsiente efavirensiga ravida ettevaatusega. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida annusest tingitud kõrvaltoimete suhtes, eriti närvisüsteemi sümptomite suhtes. Maksahaiguse hindamiseks tuleb regulaarselt teostada laborianalüüse (vt lõik 4.2).

Oluliste maksahaigustega patsientidel ei ole efavirensi ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud. Patsientidel, kes põevad kroonilist B- või C-hepatiiti ja saavad retroviirusevastast ravi, on raskete ja võimalikult eluohtlike maksa kõrvaltoimete tekkerisk tõusnud. Patsientidel, kellel eelnevalt esineb maksafunktsiooni häireid sh krooniline aktiivne hepatiit, tekib retroviiruse vastase ravi ajal sagedamini maksafunktsioonihäireid ning neid tuleb jälgida vastavalt tavalisele praktikale. Kui on märke maksahaiguse süvenemisest või seerumi transaminaaside väärtused on püsivalt üle 5 korra kõrgemad normi ülemisest piirist, tuleks kaaluda efavirensravi jätkamisega saadavaid kasusid võimaliku märkimisväärse maksatoksilisuse tekkeriski vastu. Neil patsientidel tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist (vt lõik 4.8).

Patsientidel, keda ravitakse teiste ravimitega, mida seostatakse maksatoksilisusega, tuleks samuti jälgida maksafunktsiooni näitajaid. B- või C-hepatiidi viirusevastaste ravimite samaaegsel kasutamisel tutvuge palun lisaks nende ravimite ravimi omaduste kokkuvõttega.

Neerupuudulikkus

Efavirensi farmakokineetikat ei ole neerupuudulikkusega patsientidel uuritud. Efavirensi annusest elimineerub muutumatu kujul neerude kaudu vähem kui 1%, seega peaks neerukahjustuse esinemine efavirensi eritumist mõjutama minimaalselt (vt lõik 4.2). Puudub kogemus raske neerupuudulikkusega patsientidel ning neid on soovitatav ohutuse mõttes hoolega jälgida.

Eakad patsiendid

Kliinilistes uuringutes pole vanemate patsientide arv olnud piisav selleks, et hinnata ravivastuse erinevusi võrreldes nooremate patsientidega.

Lapsed

57-st lapsest 26-l (46%) tekkis 48-nädalase efavirensravi jooksul nahalööve, mis oli kolmel juhul raske. Lastel võib kaaluda profülaktilist antihistamiinikumi manustamist enne efavirensravi alustamist. 182-st lapsest 59-l (32%) tekkis efavirensravi jooksul nahalööve, mis oli kuuel juhul raske. Lastel võib kaaluda profülaktilist antihistamiinikumi manustamist enne efavirensravi alustamist.

Laktoos

Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harva esinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vivo on efavirens CYP3A4, CYP2B6 ja UGT1A1 indutseerija. Nende ensüümide substraatideks olevatel ühenditel võivad manustamisel koos efavirensiga olla väiksemad plasmakontsentratsioonid. *In vitro* on efavirens ka CYP3A4 inhibiitor. Seetõttu võib efavirens esialgu teoreetiliselt põhjustada CYP3A4 substraatide ekspositsiooni suurenemist ning ettevaatlik peab olema kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraatide puhul (vt lõik 4.3). Efavirens võib olla CYP2C19 ja CYP2C9 indutseerija, kuid *in vitro* on täheldatud ka inhibeerimist ja nende ensüümide substraatide koosmanustamise lõppmõju on ebaselge (vt lõik 5.2).

Efavirensi ekspositsioon võib suurenedas selle andmisel koos ravimitega (nt ritonaviiriga) või toiduga (nt greibimahlagaga), mis inhibeerivad CYP3A4 või CYP2B6 aktiivsust. Neid ensüüme indutseerivad ühendid või taimsed preparaadid (näiteks hõlmikpuu ekstraktid ja lihtnaistepuna) võivad põhjustada efavirensi plasmakontsentratsiooni vähenemist. Samaaegne kasutamine koos lihtnaistepunaga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Samaaegne kasutamine koos hõlmikpuu ekstraktidega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Samaaegne kasutamine vastunäidustatud

Efavirensi ei tohi manustada koos terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, midasolaami, triasolaami, pimosiidi, bepridiili või tungaltera alkaloididega (nt ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin ja metüülergonoviin), sest nende metabolismi pärssimine võib põhjustada tõsiseid eluohtlikke haigusjuhte (vt lõik 4.3).

Naistepunaürt (Hypericum perforatum)

Efavirensi manustamine koos naistepunaürdi või naistepunaürti sisaldavate taimsete preparaatidega on vastunäidustatud. Naistepunaürdi samaaegsel manustamisel võib efavirensi plasmakontsentratsioon väheneda, mille põhjuseks on ravimi metabolismis osalevate ensüümide ja/või kandjavalkude indutseerimine naistepunaürdi poolt. Kui patsient juba kasutab naistepuna, tuleb selle võtmine lõpetada, kontrollida viiruse hulka ning võimalusel efavirensi plasmakontsentratsiooni. Naistepunaürdi kasutamise lõpetamisel võib efavirensi plasmakontsentratsioon suurendada ning efavirensi annus võib vajada korrigeerimist. Naistepuna indutseeriv toime võib püsida vähemalt 2 nädalat pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.3).

Muud koostoimed

Alljärgnevas tabelis 1 on toodud koostoimeid efavirensi ja proteaasi inhibiitorite, teiste retroviirusevastaste ravimite (peale proteaasi inhibiitorite) ja muude mitte-retroviirusevastaste ravimite vahel (suurenemine on tähistatud kui “↑”, vähenemine kui “↓” ja muutumatu kui “↔”). Võimalusel on 90% või 95% usaldusvahemikud toodud sulgudes. Uuringud viidi läbi tervete isikutega, kui ei ole teisiti märgitud.

Tabel 1: Koostoimed efavirensi ja teiste ravimite vahel täiskasvanutel

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega ^a (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
HIV-vastased ained		
Proteaasi inhibiitorid (PI)		
Atasnaviir/ritonaviir/efavirens (400 mg üks kord päevas/100 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas, kõiki manustati koos toiduga)	Atasnaviir (pärast lõunat): AUC: ↔* (↓ 9...↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8...↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31...↓ 51)	Efavirensi manustamine koos atasnaviiri/ritonaviiriga ei ole soovitatav. Kui on vajalik atasnaviiri manustamine koos NNRTI-ga, tuleb nii atasnaviiri kui ritonaviiri annust suurendada vastavalt 400 mg ja 200 mg-ni, kasutamist kombinatsioonis efavirensiga võib kaaluda hoolika kliinilise jälgimise tingimustes.
Atasnaviir/ritonaviir/efavirens (400 mg üks kord päevas/200 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas, kõiki manustati koos toiduga)	Atasnaviir (pärast lõunat): AUC: ↔*/** (↓ 10...↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5...↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16...↑ 49) (CYP3A4 indutseerimine). * Võrreldes 300 mg atasnaviiri/100 mg ritonaviiri üks kord päevas manustamisega õhtul ilma efavirensita. Atasnaviiri C _{min} vähenemine võib ebasoodsalt mõjutada atasnaviiri efektiivsust. ** varasema võrdluse põhjal	
Darunaviir/ritonaviir/efavirens (300 mg kaks korda päevas*/100 mg kaks korda päevas/600 mg üks kord päevas) *väiksem soovitatud annustest; sarnaseid tulemusi eeldatakse soovitatud annustest.	Darunaviir: AUC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (CYP3A4 indutseerimine) Efavirens: AUC : ↑ 21%	Efavirensi manustamine kombinatsioonis 800 mg darunaviiri ja 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas võib anda darunaviiril suboptimaalse C _{min} . Kui efavirensi on vaja kasutada kombinatsioonis

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega ^a (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
	C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (CYP3A4 inhibeerimine)	darunaviiri ja ritonaviiriga, siis tuleb manustada 600 mg darunaviiri ja 100 mg ritonaviiri 2 korda ööpäevas. Seda kombinatsiooni peab kasutama ettevaatusega. Vt ka lõiku ritonaviiri kohta allpool.
Fosamprenaviir / ritonaviir / efavirens (700 mg kaks korda päevas/100 mg kaks korda päevas/600 mg üks kord päevas) Fosamprenaviir / nelfinaviir / efavirens Fosamprenaviir / sakvinaaviir / efavirens	Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad. Koostoimeid ei ole uuritud Koostoimeid ei ole uuritud	Ühegi nimetatud ravimi annust ei ole vaja muuta. Vt ka lõiku ritonaviiri kohta allpool. Ühegi nimetatud ravimi annust ei ole vaja muuta. Ei ole soovitatav, sest mõlema proteaasi inhibiitori ekspositsioon võib oluliselt väheneda.
Indinaviir/efavirens (800 mg iga 8 tunni järel/200 mg üks kord päevas)	Indinaviir: AUC: ↓ 31% (↓ 8...↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Indinaviiri ekspositsiooni sarnast vähenemist täheldati 1000 mg indinaviiri manustamisel iga 8 tunni järel koos 800 mg efavirensiga ööpäevas (CYP3A4 indutseerimine) Efavirens: Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad	Kuigi indinaviiri kontsentratsiooni languse kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud, tuleb täheldatud farmakokineetilise koostoime võimalusega arvestada raviskeemi valimisel, mis sisaldab nii efavirensi kui indinaviiri. Efavirensi manustamisel koos indinaviiri või indinaviiri/ritonaviiriga ei ole vaja annust muuta.
Indinaviir/ritonaviir/efavirens (800 mg kaks korda päevas/100 mg kaks korda päevas/600 mg üks kord päevas)	Indinaviir: AUC: ↓ 25% (↓ 16...↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6...↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40...↓ 59) ^b Efavirens: Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad Indinaviiri C _{min} geomeetriline keskmine (0,33 mg/l) manustamisel koos ritonaviiri ja efavirensiga oli suurem kui keskmine tagasivaateline C _{min} (0,15 mg/l) siis, kui manustati ainult 800 mg indinaviiri iga 8 tunni järel. HIV-1 infektsiooniga patsientidel (n = 6) oli indinaviiri ja efavirensi farmakokineetika üldiselt võrreldav nakkuseta vabatahtlikelt saadud andmetega.	Vt ka lõiku ritonaviiri kohta allpool.
Lopinaviir/ritonaviiri pehmekapslid või suukaudne lahus/efavirens Lopinaviir/ritonaviiri	Lopinaviiri ekspositsiooni märkimisväärne vähenemine.	Efavirensiga samaaegsel manustamisel tuleks kaaluda lopinaviiri/ritonaviiri pehmekapslite või suukaudse lahuse annuste suurendamist 33%

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C_{max}, C_{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega^a (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
tabletid/efavirens (400/100 mg kaks korda päevas/600 mg üks kord päevas) (500/125 mg kaks korda päevas/600 mg üks kord päevas)	Lopinaviiri kontsentratsioon: ↓ 30...40% Lopinaviiri kontsentratsioon: sarnane lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kaks korda päevas manustamisega ilma efavirensita	võrra (3 kapsli/5 ml kaks korda päevas asemel 4 kapslit/~6,5 ml kaks korda päevas). Vajalik on ettevaatus, kuna sellises ulatuses annuste korrigeerimine ei pruugi osade patsientide jaoks olla piisav. Lopinaviiri/ritonaviiri tablettide annust tuleb suurendada 500/125 mg-ni kaks korda päevas, kui neid manustatakse koos 600 mg efavirensiga üks kord päevas. Vt ka lõiku ritonaviiri kohta allpool.
Nelfinaviir/efavirens (750 mg iga 8 tunni järel/600 mg üks kord päevas)	Nelfinaviir: AUC: ↑ 20% (↑ 8...↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10...↑ 33) Kombinatsioon oli üldiselt hästi talutav.	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
Ritonaviir/efavirens (500 mg kaks korda päevas/600 mg üks kord päevas)	Ritonaviir: Hommikune AUC: ↑ 18% (↑ 6...↑ 33) Õhtune AUC: ↔ Hommikune C _{max} : ↑ 24% (↑ 12...↑ 38) Õhtune C _{max} : ↔ Hommikune C _{min} : ↑ 42% (↑ 9...↑ 86) ^b Õhtune C _{min} : ↑ 24% (↑ 3...↑ 50) ^b Efavirens: AUC: ↑ 21% (↑ 10...↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4...↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7...↑ 46) ^b (CYP-vahendatud oksidatiivse metabolismi inhibeerimine) Kui efavirensi manustati koos ritonaviiriga annuses 500 mg või 600 mg kaks korda päevas, ei olnud see kombinatsioon hästi talutav (tekkisid nt pearinglus, iiveldus, paresteesia ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine). Puuduvad piisavad andmed efavirensi talutavuse kohta, kui seda manustatakse koos väikeses annuses ritonaviiriga (100 mg üks või kaks korda päevas).	Efavirensi kasutamisel koos väikeses annuses ritonaviiriga tuleb arvestada võimalusega, et suureneb efavirensiga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus võimaliku farmakodünaamilise koostoime tõttu.
Sakvinaaviir/ritonaviir/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud.	Andmete puudumise tõttu ei saa anda soovitusi annustamise kohta. Vt ka lõiku ritonaviiri kohta allpool. Efavirensi kasutamine koos sakvinaaviiri kui ainsa proteaasi inhibiitoriga ei ole soovitatav.
<i>CCR5 antagonistid</i>		
Maraviroc/efavirens (100 mg kaks korda päevas/600 mg üks kord päevas)	Maraviroc: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 to ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 to ↓ 62)	Vaata maraviroci sisaldava ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega ^a (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
	Efavirensi kontsentratsiooni ei ole mõõdetud, efekti ei ole oodata.	
<i>Integraasi ahela ülekande inhibiitorid</i>		
Raltegraviir/efavirens (400 mg üksikannus/-)	Raltegraviir: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1 indutseerimine)	Raltegraviiri annust ei ole vaja muuta.
<i>Nukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitorid (NRTI-d) ja mittenukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)</i>		
NRTI-d/efavirens	Spetsiifilisi koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud efavirensi ja muude NRTI-dega kui lamivudiin, zidovudiin ja tenofoviirdisoproksiilfumaraat. Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole oodata, kuna NRTI-d metaboliseeruvad erineva tee kaudu kui efavirens ja on ebatõenäoline, et nad konkureeriksid samade metaboolsete ensüümide ja eliminatsiooniteede pärast.	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
NNRTI-d/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud.	Kuna kahe NNRTI kasutamine ei ole efektiivsuse ja ohutuse osas kasulikuks osutunud, ei ole soovitatav efavirensi manustamine koos mõne teise NNRTI-ga.
C-hepatidi viirusvastased ained		
Botsepreviir/efavirens (800 mg 3 korda ööpäevas/600 mg üks kord ööpäevas)	Botsepreviir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efavirens: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (CYP3A indutseerimine – toime avaldub botsepreviiril) * 0...8 tundi Toime puudumine (↔) vastab keskmise hinnangulise suhte langusele ≤ 20% või keskmise hinnangulise suhte tõusule ≤ 25%	Manustamisel koos efavirensiga vähenevad botsepreviiri miinimumkontsentratsioonid plasmas. Plasmas täheldatud botsepreviiri miinimumkontsentratsioonide vähenemise kliinilist tähendust ei ole otseselt hinnatud.
Telapreviir/efavirens (1125 mg iga 8 tunni järel/600 mg üks kord ööpäevas)	Telapreviir (vastavalt 750 mg iga 8 tunni järel): AUC: ↓ 18% (↓ 8...↓ 27) C _{max} : ↓ 14% (↓ 3...↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14...↓ 34)% Efavirens: AUC: ↓ 18% (↓ 10...↓ 26) C _{max} : ↓ 24% (↓ 15...↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1...↓ 19)% (CYP3A indutseerimine efavirensi	Efavirensi ja telapreviiri koosmanustamisel tuleb telapreviiri kasutada 1125 mg iga 8 tunni järel.

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C_{max}, C_{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega^a (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
	poolt)	
Simepreviir/efavirens (150 mg üks kord ööpäevas/600 mg üks kord ööpäevas)	Simepreviir: AUC: ↓ 71% (↓ 67...↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46...↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88...↓ 92) Efavirens: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Toime puudumine (↔) vastab keskmise hinnangulise suhte langusele ≤ 20% või keskmise hinnangulise suhte tõusule ≤ 25% (CYP3A4 ensüümi indutseerimine)	Simepreviiri manustamisel koos efavirensiga langes oluliselt simepreviiri plasmakontsentratsioon, mille põhjustas CYP3A indutseerimine efavirensi poolt ja mistõttu võib kaduda simepreviiri ravitoime. Simepreviiri manustamine koos efavirensiga ei ole soovitatav.
Antibiootikumid		
Asitromütsiin/efavirens (600 mg üksikannus/400 mg üks kord päevas)	Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad.	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
Klaritromütsiin/efavirens (500 mg iga 12 tunni järel/400 mg üks kord päevas)	Klaritromütsiin: AUC: ↓ 39% (↓ 30...↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15...↓ 35) Klaritromütsiini 14-hüdroksümetaboliit: AUC: ↑ 34% (↑ 18...↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32...↑ 69) Efavirens: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3...↑ 19) (CYP3A4 indutseerimine) Lööve tekkis 46% nakkuseta vabatahtlikest, kes said efavirensi ja klaritromütsiini.	Klaritromütsiini plasmakontsentratsiooni muutuste kliiniline tähtsus on teadmata. Kaaluda võib alternatiivse ravimi (nt asitromütsiini) kasutamist. Efavirensi annust ei ole vaja korrigeerida.
Muud makroliidantibiootikumid (nt erütromütsiin)/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud.	Andmete puudumise tõttu ei saa anda soovitusi annustamise kohta.
Mükobakterivastased ravimid		
Rifabutiin/efavirens (300 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Rifabutiin: AUC: ↓ 38% (↓ 28...↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15...↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31...↓ 56) Efavirens: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24...↑ 1) (CYP3A4 indutseerimine)	Koos efavirensiga manustamisel peab rifabutiini ööpäevast annust suurendama 50%. Rifabutiini annuse kahekordistamist tuleks kaaluda raviskeemide puhul, kus rifabutiini manustatakse 2 või 3 korda nädalas kombinatsioonis efavirensiga. Annuse sellise kohandamise kliinilist mõju ei ole piisavalt hinnatud. Annuse kohandamisel tuleb arvesse võtta individuaalset taluvust ja virooloogilist ravivastust (vt lõik 5.2).
Rifampitsiin/efavirens (600 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Efavirens: AUC: ↓ 26% (↓ 15...↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11...↓ 28)	Koos rifampitsiiniga manustamisel 50 kg või rohkem kaaluvatele patsientidele võib

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega ^a (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
	C _{min} : ↓ 32% (↓ 15...↓ 46) (CYP3A4 ja CYP2B6 indutseerimine)	efavirensi ööpäevase annuse suurendamine 800 mg-ni anda samasuguse ekspositsiooni nagu 600 mg ööpäevane annus, kui see manustatakse ilma rifampitsiini. Annuse suurendamise kliinilist mõju ei ole piisavalt hinnatud. Annuse korrigeerimisel tuleb arvesse võtta individuaalset talutavust ja virooloogilist ravivastust (vt lõik 5.2). Rifampitsiini annust ei ole vaja muuta.
Seentevastased ravimid		
Itrakonasool/efavirens (200 mg iga 12 tunni järel/600 mg üks kord päevas)	<p>Itrakonasool: AUC: ↓ 39% (↓ 21...↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20...↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27...↓ 58) (itrakonasooli kontsentratsiooni langus: CYP3A4 indutseerimine)</p> <p>Hüdroksüitrakonasool: AUC: ↓ 37% (↓ 14...↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12...↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18...↓ 60)</p> <p>Efavirens: Puuduvad kliiniliselt olulised farmakokineetilised muutused.</p>	Kuna itrakonasooli annustamissoovitusi ei saa anda, tuleb kaaluda alternatiivse seentevastase ravimi kasutamist.
Posakonasool/efavirens --/400 mg üks kord päevas	Posakonasool: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G indutseerimine)	Posakonasooli ja efavirensi samaaegset kasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui kasu patsiendile ületab riski.
<p>Vorikonasool/efavirens (200 mg kaks korda päevas/400 mg üks kord päevas)</p> <p>Vorikonasool/efavirens (400 mg kaks korda päevas/300 mg üks kord päevas)</p>	<p>Vorikonasool: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61%</p> <p>Efavirens: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38%</p> <p>Vorikonasool: AUC: ↓ 7% (↓ 23...↑ 13) * C_{max}: ↑ 23% (↓ 1...↑ 53) *</p> <p>Efavirens: AUC: ↑ 17% (↑ 6...↑ 29) ** C_{max}: ↔** * võrreldes ainult 200 mg manustamisega kaks korda päevas ** võrreldes ainult 600 mg manustamisega üks kord päevas (oksüdatiivse metabolismi konkureeriv inhibeerimine)</p>	Kui efavirensi manustatakse koos vorikonasooliga, peab vorikonasooli säilitusannust suurendama 400 mg-ni kaks korda päevas ja efavirensi annust vähendama 50%, st 300 mg-ni üks kord päevas. Kui ravi vorikonasooliga lõpetatakse, tuleb uuesti kasutusele võtta efavirensi esialgne annus.
Flukonasool/efavirens (200 mg üks kord päevas/400 mg üks kord päevas)	Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta.

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C_{max}, C_{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega^a (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
Ketokonasool ja teised imidasooli tüüpi seentevastased ravimid	Koostoimeid ei ole uuritud	Andmete puudumise tõttu ei saa anda soovitusi annustamise kohta.
Malaariavastased ained		
Artemeeter/lumefantriin/ Efavirens (20/120 mg tablett, 3 päeva jooksul 6 annust, iga annusega 4 tabletti/600 mg üks kord ööpäevas)	Artemeeter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihüdroartemisiniin: AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantriin: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirens: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (CYP3A4 indutseerimine)	Kuna artemeetri, dihüdroartemisiniini või lumefantriini vähenenud kontsentratsioon võib põhjustada malaariavastase toime vähenemist, on soovitatav ettevaatus efavirensi koosmanustamisel artemeetri/lumefantriini tablettidega.
Atovakvoon ja proguaanilvesinikloriid/efavirens (250/100 mg üksikannus/600 mg üks kord ööpäevas)	Atovakvoon: AUC: ↓ 75% (↓ 62...↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20...↓ 61) Proguaanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7...↓ 65) C _{max} : ↔	Atovakvooni ja proguaaniili samaaegset manustamist efavirensiga tuleb igal võimalusel vältida.
MAO HAPPEST VÄHENDAVAD RAVIMID		
Alumiiniumhüdroksiidimagneesiumhüdroksiidisimetikooni sisaldav antatsiid/efavirens (30 ml ühekordne annus/400 mg ühekordne annus)	Alumiinium-/magneesiumhüdroksiidi sisaldavad antatsiidid ega famotidiin ei muutnud efavirensi imendumist.	Efavirensi manustamine koos ravimitega, mis muudavad mao pH taset, ei tohiks mõjutada efavirensi imendumist.
Famotidiin/efavirens (40 mg ühekordne annus/400 mg ühekordne annus)		
ÄREVUSEVASTASED RAVIMID		
Lorasepaam/efavirens (2 mg ühekordne annus/600 mg üks kord päevas)	Lorasepaam: AUC: ↑ 7% (↑ 1...↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2...↑ 32) Neid muutusi ei peeta kliiniliselt olulisteks.	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
ANTIKOAGULANDID		
Varfariin/efavirens Atsenokumarool/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Efavirensi toimel võib suureneada või väheneda varfariini või atsenokumarooli plasmakontsentratsioon ja toime.	Vajalikuks võib osutada varfariini või atsenokumarooli annuse korrigeerimine.
ANTIKONVULSANDID		
Karbamasepiin/efavirens (400 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Karbamasepiin: AUC: ↓ 27% (↓ 20...↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15...↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24...↓ 44) Efavirens: AUC: ↓ 36% (↓ 32...↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15...↓ 26)	Ei saa anda soovitusi annustamise kohta. Kaaluda tuleb alternatiivset antikonvulsantravi. Aeg-ajalt tuleb määrata karbamasepiini plasmakontsentratsiooni.

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C_{max}, C_{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega^a (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
	<p>C_{min}: ↓ 47% (↓ 41...↓ 53) (karbamasepiini kontsentratsiooni vähenemine: CYP3A4 indutseerimine; efavirensi kontsentratsiooni vähenemine: CYP3A4 ja CYP2B6 indutseerimine)</p> <p>Aktiivse metaboliidi karbamasepiinepoksiidi püsikontsentratsiooni faasi AUC, C_{max} ja C_{min} ei muutunud. Efavirensi või karbamasepiini suuremate annuste koosmanustamist ei ole uuritud.</p>	
Fenütoiin, fenobarbitaal ja teised antikonvulsandid, mis on CYP450 isoensüümide substraadid	Koostoimeid ei ole uuritud. Efavirensiga koosmanustamisel võib väheneda või suurenda fenütoiini, fenobarbitaali ja teiste antikonvulsantide (mis on CYP450 isoensüümide substraadid) plasmakontsentratsioon.	Kui efavirensi manustatakse koos antikonvulsandiga, mis on CYP450 isoensüümide substraat, tuleb perioodiliselt määrata antikonvulsandi sisaldust.
Valproehape/efavirens (250 mg kaks korda päevas/600 mg üks kord päevas)	Puudub kliiniliselt oluline toime efavirensi farmakokineetikale. Piiratud andmed näitavad, et puudub kliiniliselt oluline toime valproehappe farmakokineetikale.	Efavirensi annust ei ole vaja muuta. Patsiente tuleb jälgida krambivastase toime suhtes.
Vigabatriin/efavirens Gabapentiin/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole oodata, sest vigabatriin ja gabapentiin erituvad ainult muutumatu kujul uriiniga ning ei ole tõenäoline, et nad konkureeriks efavirensiga samade metaboolsete ensüümide ja eliminatsiooniteede pärast.	Ühegi nimetatud ravimi annust ei ole vaja muuta.
ANTIDEPRESSANDID		
Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRIid)		
Sertraliin/efavirens (50 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	<p>Sertraliin: AUC: ↓ 39% (↓ 27...↓ 50) C_{max}: ↓ 29% (↓ 15...↓ 40) C_{min}: ↓ 46% (↓ 31...↓ 58)</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 6...↑ 16) C_{min}: ↔ (CYP3A4 indutseerimine)</p>	Sertraliini annuse suurendamisel peab lähtuma kliinilisest ravivastusest. Efavirensi annust ei ole vaja korrigeerida.
Paroksetiin/efavirens (20 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
Fluoksetiin/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Kuna fluoksetiinil on paroksetiiniga sarnane metaboolne profiil, st tugev CYP2D6 inhibeeriv toime, on fluoksetiini puhul oodata sarnast koostoimete puudumist.	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
Norepinefriini ja dopamiini tagasihaarde inhibiitor		

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C_{max}, C_{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega^a (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
Bupropioon/efavirens [150 mg (prolongeeritult vabastatav) üksikannus /600 mg üks kord ööpäevas]	Bupropioon: AUC: ↓ 55% (↓ 48...↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21...↓ 47) Hüdroksübupropioon: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20...↑ 80) (CYP2B6 indutseerimine)	Bupropiooni annuse suurendamisel peab lähtuma kliinilisest vastusest, kuid bupropiooni soovitatavat maksimumannust ei tohi ületada. Efavirensi annust ei ole vaja kohandada.
ANTIHIISTAMIINIKUMID		
Tsetirisiin/efavirens (10 mg ühekordne annus/600 mg üks kord päevas)	Tsetirisiin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18...↓ 30) Neid muutusi ei peeta kliiniliselt olulisteks. Efavirens: Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
KARDIOVASKULAARSED RAVIMID		
Kaltsiumikanali blokaatorid		
Diltiaseem/efavirens (240 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Diltiaseem: AUC: ↓ 69% (↓ 55...↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50...↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44...↓ 75) Desatsetüüldiltiaseem: AUC: ↓ 75% (↓ 59...↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57...↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44...↓ 75) N-monodesmetüüldiltiaseem: AUC: ↓ 37% (↓ 17...↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7...↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17...↓ 52) Efavirens: AUC: ↑ 11% (↑ 5...↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6...↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1...↑ 26) (CYP3A4 indutseerimine) Efavirensi farmakokineetiliste näitajate tõusu ei peeta kliiniliselt oluliseks.	Diltiaseemi annuse korrigeerimisel peab lähtuma kliinilisest ravivastusest (vt diltiaseemi ravimi omaduste kokkuvõte). Efavirensi annust ei ole vaja korrigeerida.
Verapamiil, felodipiin, nifedipiin ja nikardipiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Kui efavirensi manustatakse koos kaltsiumikanali blokaatoriga, mis on CYP3A4 ensüümi substraat, võib väheneda kaltsiumikanali blokaatori plasmakontsentratsioon.	Kaltsiumikanali blokaatorite annuse korrigeerimisel peab lähtuma kliinilisest ravivastusest (vt kaltsiumikanali blokaatori ravimi omaduste kokkuvõte).
LIPIIDIDESISALDUST LANGETAVALD RAVIMID		
HMG Co-A reduktaasi inhibiitorid		
Atorvastatiin/efavirens (10 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Atorvastatiin: AUC: ↓ 43% (↓ 34...↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1...↓ 26)	Perioodiliselt tuleb määrata kolesteroolisisaldust. Vajalikuks võib osutada atorvastatiini annuse korrigeerimine (vt atorvastatiini

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C_{max}, C_{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega^a (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
	2-hüdroksüatorvastatiin: AUC: ↓ 35% (↓ 13...↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0...↓ 23) 4-hüdroksüatorvastatiin: AUC: ↓ 4% (↓ 0...↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9...↓ 51) Aktiivsed HMG Co-A reduktaasi inhibiitorid kokku: AUC: ↓ 34% (↓ 21...↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2...↓ 26)	ravimi omaduste kokkuvõte). Efavirensi annust ei ole vaja korrigeerida.
Pravastatiin/efavirens (40 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Pravastatiin: AUC: ↓ 40% (↓ 26...↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59...↑ 12)	Perioodiliselt tuleb määrata kolesteroolisisaldust. Vajalikuks võib osutuda pravastatiini annuse korrigeerimine (vt pravastatiini ravimi omaduste kokkuvõte). Efavirensi annust ei ole vaja korrigeerida.
Simvastatiin/efavirens (40 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Simvastatiin: AUC: ↓ 69% (↓ 62...↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63...↓ 79) Simvastatiinhape: AUC: ↓ 58% (↓ 39...↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32...↓ 58) Aktiivsed HMG Co-A reduktaasi inhibiitorid kokku: AUC: ↓ 60% (↓ 52...↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55...↓ 78) (CYP3A4 indutseerimine) Efavirensi manustamisel koos atorvastatiini, pravastatiini või simvastatiiniga ei muutunud efavirensi AUC või C _{max} väärtused.	Perioodiliselt tuleb määrata kolesteroolisisaldust. Vajalikuks võib osutuda simvastatiini annuse korrigeerimine (vt simvastatiini ravimi omaduste kokkuvõte). Efavirensi annust ei ole vaja korrigeerida.
Rosuvastatiin/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Rosuvastatiin eritub suures osas väljaheidetega, seetõttu koostoimet efavirensiga ei ole oodata.	Kumbagi ravimi annust ei ole vaja muuta.
HORMONAALSED KONTRATSEPTIIDID		
Suukaudsed: Etinüülöstradiool + norgestimaat/efavirens (0,035 mg+0,25 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Etinüülöstradiool: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14...↓ 25) Norelgestromiin (aktiivne metaboliit): AUC: ↓ 64% (↓ 62...↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39...↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79...↓ 85) Levonorgestreel (aktiivne metaboliit): AUC: ↓ 83% (↓ 79...↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77...↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80...↓ 90)	Lisaks hormonaalsetele kontratseptiividele tuleb kasutada usaldusväärset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C_{max}, C_{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega^a (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
	(metabolismi indutseerimine) Efavirens: kliiniliselt olulised koostoimed puuduvad. Nende toimete kliiniline tähtsus on teadmata.	
Süstitavad: Depoomedroksüprogesteronaat (DMPA)/efavirens (150 mg i.m. DMPA ühekordne annus)	3-kuulises ravimite koostoimeuuringus ei leitud MPA farmakokineetiliste näitajate olulisi erinevusi efavirensi sisaldavat retroviirusevastast ravi saanud ja retroviirusevastast ravi mitte saanud isikutel. Sarnaseid tulemusi saadi ka teiste uurijate poolt, kuigi teises uuringus oli MPA plasmakontsentratsioon varieeruvam. Mõlemas uuringus püsis efavirensi ja DMPA-d saanud isikutel plasma progesteroonisisaldus madal, mis on kooskõlas ovulatsiooni pärssimisega.	Väheste olemasolevate andmete tõttu tuleb lisaks hormonaalsetele kontratseptiividele kasutada usaldusväärset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).
Implanteeritavad: Etonogestreel/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Oodata võib etonogestreeli ekspositsiooni vähenemist (CYP3A4 indutseerimine). Müügiloo saamise järgselt on efavirensiga ravitud patsientidel aegajalt kirjeldatud etonogestreeliga kontratseptiooni ebaõnnestumist.	Lisaks hormonaalsetele kontratseptiividele tuleb kasutada usaldusväärset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).
IMMUNOSUPRESSANDID		
CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvad immunosupressandid (nt tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus)/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Võib oodata immunosupressandi ekspositsiooni vähenemist (CYP3A4 indutseerimine). Need immunosupressandid ei tohiks mõjutada efavirensi ekspositsiooni.	Vajalikuks võib osutada immunosupressandi annuse korrigeerimine. Efavirens-ravi alustamise või lõpetamise järgselt on soovitatav vähemalt 2 nädala jooksul hoolikalt jälgida immunosupressandi kontsentratsiooni (kuni on saavutatud püsikontsentratsioon).
OPIOIDID		
Metadoon/efavirens (stabiilne säilitusannus, 35-100 mg üks kord päevas/600 mg üks kord päevas)	Metadoon: AUC: ↓ 52% (↓ 33...↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25...↓ 59) (CYP3A4 indutseerimine) Uuringus HIV-infektsiooniga patsientidel, kes olid veenisestest narkootikumide tarvitajad, viis efavirensi ja metadooni koosmanustamine metadooni plasmakontsentratsiooni vähenemiseni ning tekkisid opiaadi ärajätunähud. Viimaste leevendamiseks suurendati metadooni annust keskmiselt 22%.	Patsiente tuleb jälgida ärajätunähtude suhtes ning nende leevendamiseks metadooni annust vajadusel suurendada.
Buprenorfiin / naloksoon / efavirens	Buprenorfiin: AUC: ↓ 50%	Vaatamata buprenorfiini ekspositsiooni vähenemisele ei ilmnunud ühelgi patsiendil

Ravimid terapeutilise rühma järgi (annus)	Toime ravimite sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos usaldusvahemikega ^a (mehhanism)	Soovitused seoses efavirensi samaaegse manustamisega
	Norbuprenorfiin: AUC: ↓ 71% Efavirens: Kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed puuduvad	ärajäätamist ei soovitata. Koosmanustamisel ei pruugi olla vaja muuta buprenorfiini või efavirensi annust.

^a 90% usaldusvahemikud, kui ei ole teisiti märgitud.

^b 95% usaldusvahemikud.

Teised koostoimed: efavirens ei seonu kannabinoidretseptoritega. Mõnede skriiningtestidega on esinenud valepositiivseid kannabinoidtesti tulemusi efavirensi saavate nakkusega ja HIV-nakkusega isikute uriiniproovidest. Sellistel juhtudel on soovitatav kinnitav testimine spetsiifilisema meetodiga nagu gaasikromatograafia või massispektromeetria.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Vt all ja lõik 5.3. Efavirensi ei tohi kasutada raseduse jooksul, välja arvatud juhul, kui patsiendi kliiniline seisund nõuab sellist ravi. Fertiilses eas naised peavad tegema rasedustesti enne ravi algust efavirensiga.

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Alati tuleb rasestumise vastu kasutada barjäärimeetodit koos teiste rasestumisvastaste meetoditega (nt suukaudsed või teised hormonaalsed kontratseptiivid, vt lõik 4.5). Efavirensi pika poolväärtusaja tõttu on soovitatav usaldusväärsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist jätkata 12 nädala jooksul pärast efavirensiga ravi lõpetamist.

Rasedus

Saadud on seitse retrospektiivset teadet leidudest, mis on kooskõlas neuraalorüü defektidega (sh meningomüelotseele) ning need kõik on esinenud esimesel trimestril efavirensi sisaldavaid raviskeeme (välja arvatud mistahes efavirensi sisaldavad fikseeritud annusega kombinatsioonitabelid) saanud emade lastel. Efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiilfumarati sisaldava fikseeritud annusega kombinatsioonitabeli kasutamisel on teatatud kahest lisajuhust (1 prospektiivne ja 1 retrospektiivne), mille puhul esinesid neuraalorüü defektid. Põhjuslikku seost nende juhtude ja efavirensi kasutamise vahel ei ole kindlaks tehtud ning ühisnimetaja nende tekkeks on teadmata. Kuna neuraalorüü defektid tekivad loote arengu esimese 4 nädala jooksul (mil neuraalorüü sulgub), puudutab see võimalik oht naisi, kes kasutavad efavirensi raseduse esimesel trimestril. Väärarenguid on täheldatud efavirensiga ravitud ahvide loodetel (vt lõik 5.3).

2013. aasta juuli seisuga on rasedusaegse antiretroviirusravi register (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) saanud prospektiivseid teateid 904 raseduse kohta, mille esimesel trimestril oli kokkupuude efavirensi sisaldavate raviskeemidega ja mille tulemuseks oli 766 elussünni. Ühel lapsel kirjeldati neuraalorüü defekti ning teiste väärarengute esinemissagedus ja iseloom olid sarnased efavirensi mittesisaldavate raviskeemidega kokku puutunud lastel, samuti HIV negatiivsetel kontrollisikutel täheldatuga. Neuraalorüü defektide esinemissagedus üldpopulatsioonis on 0,5...1 juhtu 1000 elussünni kohta.

Väärarenguid on täheldatud efavirensiga ravitud ahvide loodetel (vt lõik 5.3).

Imetamine

On näidatud, et efavirens eritub inimese rinnapiima. Puudub küllaldane teave efavirensi toime kohta vastsündinutel/imikutel. Riski vastsündinule ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada efavirensi ravi ajal. HIV-infektsiooniga naistel ei soovitata mitte ühelgi juhul imikuid rinnaga toita, kuna esineb oht nakkuse edasikandumiseks.

Fertiilsus

Efavirensi mõju isaste ja emaste rottide fertiilsusele on uuritud ainult annustega, mis saavutasid ravimi süsteemse ekspositsiooni väärtused ning mis olid samaväärsed või väiksemad inimestel efavirensi soovitatud annuste manustamise järgselt saavutatutest. Nendes uuringutes efavirens ei mõjutanud isaste või emaste rottide paaritumist või fertiilsust (annustes kuni 100 mg/kg kaks korda päevas) ega ravitud isaste rottide spermat või järglasi (annustes kuni 200 mg kaks korda päevas). Efavirensi saanud emaste rottide järglaste reproduktsioonivõime ei muutunud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Efavirens võib põhjustada peeringlust, keskendumishäireid ja/või unisust. Patsienti tuleb informeerida, et nende sümptomite esinemise korral tuleb hoiduda võimalikest ohtlikest tegevustest nagu autojuhtimine või masinate käsitsemine.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Efavirensi on uuritud enam kui 9000 haigel. 1008 täiskasvanud patsiendil, kes said kontrollitud kliinilistes uuringutes 600 mg efavirensi kombineerituna PI-te ja/või NRTI-tega, esines sagedamini (vähemalt keskmise raskusastmega ja vähemalt 5% patsientidest) nahalöövet (11,6%), peeringlust (8,5%), iiveldust (8,0%), peavalu (5,7%) ja väsimust (5,5%). Kõige märgatavamateks efavirensiga seostavatest kõrvaltoimetest nimetati nahalöövet ja närvisüsteemi sümptomeid. Närvisüsteemi sümptomid ilmnevad tavaliselt varsti pärast ravi alustamist ja üldjuhul taanduvad esimese 2...4 nädala järel. Efavirensiga ravitud patsientidel on kirjeldatud raskekujulisi nahareaktsioone, nagu Stevens-Johnsoni sündroom ja multiformne erüteem; psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid, kaasa arvatud rasket depressiooni, surma enesetapu läbi ja psühhositaolist käitumist ning krampe. Efavirensi manustamisel koos toiduga võib suureneeda efavirensi mõju, mis võib põhjustada kõrvaltoimete sagenemist (vt lõik 4.4).

Efavirensi sisaldava ravi pikaajalist ohutusprofiili hinnati kontrollitud kliinilises uuringus (006), kus patsiendid said efavirensi + zidovudiiini+ lamivudiiini (n=412, keskmine ravi kestus 180 nädalat), efavirensit + indinaviiri (n=415, keskmine ravikestus 102 nädalat) või indinaviiri+ zidovudiiini+ lamivudiiini (n=401, keskmine ravi kestus 76 nädalat). Pikaajalist efavirensi kasutamist selles kliinilises uuringus ei seostatud uute ohutuslaste probleemidega.

Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul

Mõõdukad või raskemad kõrvaltoimed, mida on vähemalt võimalik seostada raviskeemiga (põhinedes uurija hinnangul), millest on teatatud efavirensi kliinilistes uuringutes soovitatud annuse kasutamisel kombinatsioonravis (n = 1008), on loetletud allpool. Lisaks on kursiivis loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati müügiloa saamise järgselt seoses efavirensi sisaldavate retroviirusevastaste raviskeemide kasutamisega. Sagedus on määratletud lähtudes järgmisest kokkuleppest: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); või väga harv ($< 1/10000$).

<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt	ülitundlikkus

Ainevahetus- ja toitumishäired	
sage	hüpertriglütserideemia*
aeg-ajalt	hüperkolesteroleemia*
Psühhiaatrilised häired	
Sage	ebatavalised unenäod, ärevus, depressioon, unetus*
Aeg-ajalt	emotsionaalne labiilsus, agressiivsus, segasusseisund, eufooria, hallutsinatsioonid, maania, paranoia, psühhoos [†] , enesetapukatse, enesetapumõtted*
Harv	luulumõtted [‡] , neuroos [‡] , sooritatud enesetapp ^{‡,*}
Närvisüsteemi häired	
Sage	tserebellaarsed koordinatsiooni- ja tasakaaluhäired [†] , tähelepanu häired (3,6%), pearinglus (8,5%), peavalu (5,7%), unisus (2,0%)*
Aeg-ajalt	agiteeritus, amneesia, ataksia, koordinatsiooni häired, krambid, ebavalised mõtted*, treemor [†]
Silma kahjustused	
Aeg-ajalt	ähmane nägemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Aeg-ajalt	kohin kõrvus [†] , vertiigo
Vaskulaarsed häired	
Aeg-ajalt	õhetus [†]
Seedetrakti häired	
Sage	kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine
Aeg-ajalt	pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	
sage	aspartaaminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine*,alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine*, gammaglutamüültransferaasi (GGT) aktiivsuse suurenemine*
Aeg-ajalt	äge hepatiit
Harv	maksapuudulikkus ^{‡,*}
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	lööve (11,6%)*
Sage	sügelus
Aeg-ajalt	multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom*
Harv	fotoallergiline dermatiit [†]
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt	günekomastia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	väsimus

*, †, ‡ Lisainformatsiooni saamiseks vt lõik c Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Teave turuletulekujärgse kontrolli käigus

[†] Need kõrvaltoimed tehti kindlaks müügiloa saamise järgse kontrolli käigus; kuid esinemissagedused määrati kindlaks 16 kliinilisest uuringust (n=3969) saadud andmeid kasutades.

[‡] Need kõrvaltoimed tehti kindlaks müügiloa saamise järgse kontrolli käigus, kuid neid ei kirjeldatud 16 kliinilises uuringus efavirensiga ravitud patsientidel kui ravimiga seotud kõrvaltoimeid. Esinemissageduse kategooria „harv“ määratleti vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte juhisele (rev. 2, september 2009), põhinedes 95% usaldusvahemiku hinnangulisel ülempiiril 0 kõrvaltoimet nendes kliinilistes uuringutes efavirensiga ravitud isikute arvu kohta (n=3969).

Lööve

Kliinilistes uuringutes esines nahalöövet 600 mg efavirensi saanud haigete grupis 26%-l ja kontrollgrupis 17%-l. Efavirensi saanud haigete grupis peeti nahalöövet ravimiga seotuks 18% juhtudest. Raskekujuline nahalööve esines vähem kui 1%-l efavirensiga ravitud haigetest ja 1,7% katkestas selle tõttu ravi. Multiformset erüteemi või Stevens-Johnsoni sündroomi esines umbes 0,1%-l patsientidest.

Lööve esineb tavaliselt kerge või mõõduka makulopapuloosse nahalööbena, mis tekib tavaliselt kahe esimese nädala jooksul pärast efavirensravi alustamist. Enamikul haigetest taandub lööve ravi jätkamisel kuu aja jooksul. Nahalööbe tõttu katkestatud ravi võib hiljem uuesti alustada ning siis on soovitatav kasutada lisaks sobivat antihistamiinikumi ja/või kortikosteroidi.

Kogemus efavirensiga nendel haigetel, kes on varem katkestanud ravi NNRTI-te klassi kuuluvate retroviirusevastaste preparaatidega, on piiratud. Korduva lööbe kirjeldatud esinemissagedus pärast üleminekut nevirapiinilt efavirensravile, mis peamiselt põhineb publitseeritud kirjandusest saadud retrospektiivse kohordi andmetel, jääb vahemikku 13...18%, mis on võrreldav kliinilistes uuringutes efavirensiga ravitud patsientidel täheldatud esinemissagedusega. (Vt lõik 4.4.)

Psühhiaatrilised sümptomid

Efavirensiga ravitud patsientidel on esinenud raskeid psüühikaga seotud kõrvaltoimeid. Kontrollitud kliinilistes uuringutes oli raskete psüühikahäirete esinemissagedus järgmine:

	Efavirensi grupp (n=1008)	Kontrollgrupp (n=635)
- raske depressioon	1,6%	0,6%
- suitsiidimõtted	0,6%	0,3%
- mittefataalsed suitsiidikatsed	0,4%	0%
- agressiivne käitumine	0,4%	0,3%
- paranoidsed reaktsioonid	0,4%	0,3%
- maniakaalsed reaktsioonid	0,1%	0%

Patsientidel, kellel on eelnevalt anamneesis esinenud psüühikahäireid, on suurem raskete psüühikahäirete tekkerisk esinemissagedusega alates 0,3% maniakaalsete reaktsioonide puhul kuni 2,0% raske depressiooni ja suitsiidimõtete puhul. Ka ravimi müügiletuleku järgselt on teatatud surmast suitsiidi läbi, luulumõtete tekkest ja psühhoositaolisest käitumisest.

Närvisüsteemi sümptomid

Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines kõrvaltoimetest sageli peeringlust, unetust, unisust, keskendumisvõime alanemist ja ebanormaalseid unenägusid (kuid mitte ainult). Mõõdukaid kuni raskeid närvisüsteemi sümptomeid esines 19%-l (raskeid 2,0%-l) patsientidest, võrrelduna kontrollgrupi 9%-ga (raskeid 1%). Kliinilistes uuringutes katkestas kirjeldatud sümptomite tõttu ravi 2% efavirensi saavatest patsientidest.

Närvisüsteemi sümptomid tekivad tavaliselt esimese 1...2 ravipäeva jooksul ja lahenevad üldjuhul 2...4 nädalaga. Ühes tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringus tekkis närvisüsteemi sümptom keskmiselt 1 tund pärast annuse manustamist ning kestis ligikaudu 3 tundi. Närvisüsteemi sümptomid võivad ilmnedagi sagedamini, kui efavirensi manustatakse koos toiduga; seda tõenäoliselt seoses efavirensi plasmakontsentratsiooni suurenemisega (vt lõik 5.2). Ravimi manustamine enne magamaheitmist parandab nende sümptomite talutavust ning seda soovatakse esimeste ravinädalate jooksul ja nähtude püsimise korral ka edasise ravi käigus (vt lõik 4.2). Annuse vähendamisel ja päevase annuse jaotamisel ei ole eeliseid.

Pikaajaliste andmete analüüs näitas, et pärast 24. ravinädalat esmakordselt tekkinud närvisüsteemi sümptomid efavirensiga ravitud patsientidel üldiselt sarnanesid kontrollrühma kuulunud patsientide omadele.

Maksapuudulikkus

Üksikuid müügiloo saamise järgseid teateid maksapuudulikkusest, kaasa arvatud juhud ilma eelneva maksahaiguse või muude teadaolevate riskifaktoriteta patsientidel, iseloomustas fulminantne kulg, mis mõningatel juhtudel süvenes siirdamise või surmani.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele (vt lõik 4.4). On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmnedä mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Osteonekroos

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusevastast ravi. Kõrvaltoimete esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

Laboratoorsed näitajad

Maksaensüümid: ASAT-i ja ALAT-i aktiivsuse suurenemist rohkem kui 5 korda normi ülempiirist esines 600 mg efavirensi saanud 1008 haigest 3%-l (5...8%-l pärast pikaajalist ravi kliinilises uuringus 006). Kontrollgrupis esines sarnane tõus (5%-l pärast pikaajalist ravi). GGT suurenemist rohkem kui 5 korda normi ülempiirist esines 4%-l kõigist 600 mg efavirensiga ravitud haigetest ja 1,5...2%-l kontrollrühmas olnud haigetest (pärast pikaajalist ravi 7%-l efavirensiga ravitud patsientidest ja 3%-l kontrollrühma patsientidest). Efavirensi saavatel haigetel võib isoleeritud GGT tõus viidata ka ensüüminduktsioonile. Pikaajalises kliinilises uuringus (006) 1% igast uuringuravi saanud grupi patsientidest katkestas selle maksa ja sapiteede häirete tõttu.

Amülaas: kliinilise uuringu alarühma 1008 patsiendi hulgast leiti asümptomaatilist seerumi amülaasi kontsentratsiooni suurenemist rohkem kui 1,5 korda üle normi ülemise piirväärtuse 10% patsientidest, keda raviti efavirensiga ja 6%-l kontrollrühma patsientidest. Asümptomaatilise seerumi amülaasi kontsentratsiooni suurenemise kliiniline tähtsus on teadmata.

Metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Lapsed

Üldiselt olid lastel avaldunud kõrvaltoimed täiskasvanute omadele sarnased. Lastel teatati sagedamini lööbest (182-st 59-l (32%) efavirensiravi saanutel), mis oli sagedamini tõsisem kui täiskasvanutel (raskest lööbest teatati 6-l lapsel 182-st (3,3%)). Mõelda võib sobivate antihistamiinide kasutamisele profülaktiliselt enne efavirensiga ravi alustamist.

Muud patsientide erigrupid

Maksaensüümid hepatiit B või C kaasinfectsiooniga patsientidel

Kliinilise uuringu 006 pikaajalistest andmetest 137 patsienti, kelle ravi sisaldas efavirensi (keskmine ravi kestus 68 nädalat) ja 84 kontrollrühma patsienti (keskmine ravi kestus 56 nädalat) olid seroposiitvused sõeluuringus B-hepatiidile (pinnaantigeen positiivne) ja/või C-hepatiidile (C-hepatiidi antikeha positiivne). Uuringus 006 osalenud kaasinfectsiooniga patsientide hulgast esines ASAT aktiivsuse suurenemine rohkem kui 5 korda normi ülempiirist 13%-l efavirensiga ravitud patsientidest ja 7%-l kontrollrühma patsientidest ning ALAT aktiivsuse suurenemine rohkem kui 5 korda normi ülempiirist vastavalt 20%-l ja 7%-l. Kaasinfectsiooniga patsientide seas katkestasid maksa häirete tõttu uuringu 3% efavirensiga ravitud ja 2% kontrollrühma patsientidest (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi kaudu, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Mõned patsiendid, kes võtsid juhuslikult 600 mg efavirensi tablette 2 korda päevas, teatasid sagedamini närvisüsteemi kõrvaltoimetest. Ühel patsiendil tekkisid tahtmatud lihaskontraktsioonid.

Üleannustamise korral tuleb rakendada üldtoetavat ravi, mh patsiendi kliinilise seisundi ja eluliste näitajate jälgimine. Imendumata ravimijäägi eemaldamiseks võib manustada aktiivsütt. Efavirensil puudub spetsiifiline antidoot. Kuna efavirens seondub ulatuslikult plasmavalkudega, siis dialüüs ei ole ilmselt efektiivne.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid. ATC-kood: J05AG03

Toimemehhanism

Efavirens on HIV-1 NNRTI. Efavirens on mittekonkureeriv HIV-1 pöördtranskriptaasi (PT) inhibiitor ning ta ei inhibeeri olulisel määral HIV-2 PT või tsellulaarseid DNA polümeraase (α , β , γ või δ).

Viirusevastane toime

Wild type või zidovudiinresistentsete laboratoorsete ja kliiniliste kultuuride inhibeerimiseks 90...95% ulatuses *in vitro* on lümfoblastoidrakkude liinides, perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes ja makrofaagides/monotsüütides vajalik kontsentratsioon vahemikus 0,46...6,8 nM.

Ravimresistentsus

Efavirensi toimel leitud aminohapete asendused positsioonides 48, 108, 179, 181 või 236 PT-s või aminohapete asendused proteaasis olid rakukultuurides sarnased *wild type* viirustüvedega. Asendused, mis viisid kõige tugevamale efavirensi resistentsuse tekkele, olid need, mis rakukultuurides vastasid leutsiin-isoleutsiin vahetusele asetsuses 100 (L100I, 17...22-kordne resistentsus) ja lüsiin-asparagiini vahetusele asetsuses 103 (K103N, 18...33-kordne resistentsus). Rohkem kui 100-kordset tundlikkuse langust leiti HIV tüüpides, kus lisaks teistele aminohapete asendustele esines PT-s K103N vahetus.

Viiruse isolaatides leiti K103N asendus kõige sagedamini haigetel, kellele manustati efavirensi kombinatsioonis indinaviiriga või zidovudiini+ lamivudiiniga ja kellel tekkis kliiniliste uuringute käigus tagasilöögi-fenomenina märkimisväärne viiruse hulga tõus. 90% haigetest, kellel efavirensravi viroloogiliselt ebaõnnestus, leiti nimetatud mutatsioon. Harvem leiti PT asendusi positsioonides 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 või 225 ja sageli ainult kombinatsioonis K103N-ga.

Efavirensiresistentsusega seotud aminohapete asendus PT-s ei sõltunud teistest samaaegselt kasutatavatest viirusevastastest ravimitest.

Ristresistentsus

Efavirensi, nevirapiini ja delavirdiini ristresistentsuse uuringud rakukultuuridel näitasid, et K103N asendused põhjustavad tundlikkuse vähenemist kõigi kolme NNRTI suhtes. Kolmest 2 delavirdiinresistentset isolaati olid ristresistentsed ka efavirensile ja neis leiti K103N asendus. Kolmandal isolaadil, mille PT-s esines asendus positsioonis 236, ei leitud ristuvat resistentsust efavirensiga.

Viirustel, mis isoleeriti nende haigete perifeerse vere mononukleaaridest, kellel kliinilistes uuringutes jäi ravi toimeta (viiruste hulk suurenes), hinnati tundlikkust NNRTI-tele. 13 viirusekultuuri, mis olid resistentsed efavirensile, olid resistentsed ka nevirapiinile ja delavirdiinile. Viiel nendest NNRTI-le resistentsetest kultuuridest leiti K103N või valiin-isoleutsiin asendused PT-i positsioonis 108 (V108I). Rakukultuurides säilis kolmel neist efavirensravile mitteallunud isolaatidel tundlikkus efavirensile, samuti olid nad tundlikud nevirapiinile ja delavirdiinile.

Ristuva resistentsuse tõenäosus efavirensi ja PI-te vahel on väike, kuna neil on erinevad sihtensüümid. Ristuva resistentsuse tõenäosus efavirensi ja NRTI-te vahel on väike erinevate sidumiskohtade tõttu sihtmärgil ja erineva toimemehhanismi tõttu.

Kliiniline efektiivsus

Efavirensi ei ole uuritud kaugelearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel, kellel CD4 on alla 50 raku/mm³ või neil, kes on varem saanud PI-id või NNRTI-id. Kontrollitud uuringutest saadud kliiniline kogemus didanosini või zaltsitabiini sisaldavate ravimkombinatsioonidega on piiratud.

Kahes ligikaudu ühe aasta kestnud kliinilises uuringus (006 ja ACTG 364), kus efavirensi kombineeriti NRTI-tega ja/või PI-tega, vähenes viiruse hulk alla kvantitatiivse määratavuse piiri ja CD4 lümfotsüütide hulk suurenes nendel haigetel, kes polnud retroviirusevastast ravi veel saanud ning ka nendel HIV-positiivsetel haigetel, keda oli varem NRTI-tega ravitud. Kolmas uuring (020) näitas 24 nädala jooksul NRTI-ga ravitud patsientidel sarnast efektiivsust. Uuringutes manustati efavirensi 600 mg 1 kord päevas; efavirensiga koosmanustamisel oli indinaviiri annus 1000 mg iga 8 tunni tagant; ilma efavirensita manustati 800 mg iga 8 tunni tagant. Nelfinaviiri annus oli 750 mg manustatuna 3 korda päevas. Kõigis neis uuringutes manustati NRTI-te standardannuseid iga 12 tunni tagant.

Randomiseeritud avatud *kliinilises uuringus 006* võrreldi efavirensi+ zidovudiini+ lamivudiini või efavirensi+ indinaviiri koos indinaviiri+ sidovudiini+ lamivudiiniga 1266 patsiendil, kes enne kliinilise uuringu algust ei tohtinud olla saanud ravi efavirensi, lamivudiini, NNRTI ja PI-ga. Keskmise CD4-rakkude hulga algväärtus oli 341 rakku/mm³ ja keskmine HIV-RNA algväärtus oli 60250 koopiat/ml. Kliinilise uuringu 006 tulemused ravi tõhususe kohta, siis kui 614 patsienti olid kliinilises uuringus olnud vähemalt 48 nädalat, on toodud tabelis 2. Ravile alluvuse analüüsides (uuringu katkestaja võrdub ravile mitteallunud [*non-completer=failure*, NC=F]) määrati haigetel, kes katkestasid uuringu mistahes põhjusel varem või kellel puudus HIV-RNA uuringu vastus, kuid sellele eelnev või järgnev uuring oli ülalpool määratavuse piiri, puudevaks HIV-RNA väärtuseks üle 50 või üle 400 koopiat/ml puudevatel ajahetkedel.

Tabel 2. Kliinilise uuringu 006 tulemused

Ravirežiim ^d	n	Ravile alluvus (NC = F ^a)		Keskmine CD4-rakkude hulga muutus algväärtusest rakku/mm ³ (σ ^c)
		Plasma HIV-RNA		
		<400 koopiat/ml (95% C.I. ^b) 48 nädalat	<50 koopiat/ml (95% C.I. ^b) 48 nädalat	
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12,3)

^a NC=F, uuringu katkestaja=ravile mitteallunud.

^b CI (*confidence interval*), usaldusvahemik.

^c σ, keskmine standardhälve.

^d EFV, efavirens; ZDV, zidovudiin; 3TC, lamivudiin; IDV, indinaviir.

Kliinilise uuringu 006 (kliinilises uuringus raviti 160 patsienti kombinatsiooniga EFV+ IDV, 196 patsienti kombinatsiooniga EFV+ ZDV+ 3TC ja 127 patsienti kombinatsiooniga IDV+ ZDV+3TC)

pikaajalised tulemused 168. nädalal vihjavad ravile alluvuse kestvusele tingimustes, kus osadel patsientidel HIV-RNA näit oli <400 koopiat/ml, HIV-RNA näit oli <50 koopiat/ml ja CD4-rakkude hulga algväärtuse keskmise muutuse tingimustes.

Tulemused ravi tõhususe kohta kliinilistes uuringutes ACTG 364 ja 020 on esitatud tabelis 3. Uuringus ACTG 364 uuriti 196 haiget, keda oli eelnevalt ravitud NRTI-tega ja kes ei olnud saanud PI-id ega NNRTI-id. Uuringus 020 uuriti 327 patsienti, keda oli eelnevalt ravitud NRTI-tega ja kes ei olnud saanud PI-id ega NNRTI-id. Enne uuringusse kaasamist võisid arstid muuta haigete NRTI raviskeemi. Ravile alluvus oli parem neil haigetel, kes said NRTI-id.

Tabel 3. Kliiniliste uuringute ACTG 364 ja 020 tulemused

Uuringu number / Ravirežiim ^b	n	Ravile alluvus (NC = F ^a) Plasma HIV-RNA				Keskmise CD4-rakkude hulga muutus algväärtusest	
		%	(95% C.I. ^c)	%	(95% C.I. ^c)	rakku/mm ³	(σ ^d)
Uuring ACTG 364		<500 koopiat/ml		<50 koopiat/ml			
48 nädalat							
EFV + NFV + NRTI-d	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTI-d	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTI-d	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Uuring 020		<400 koopiat/ml		<50 koopiat/ml			
24 nädalat							
EFV + IDV + NRTI-d	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTI-d	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^a NC=F, uuringu katkestaja=ravile mitteallunud.

^b EFV, efavirens; ZDV, zidovudiin; 3TC, lamivudiin; IDV, indinaviir; NRTI nukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitor; NFV, nelfinaviir.

^c CI (*confidence interval*), usaldusvahemik ravile allunud patsientide hulga kohta.

^d σ , keskmine standardhälve.

---, ei ole uuritud.

Lapsed

Uuring AI266922 oli avatud uuring hindamaks efavirensi farmakokineetikat, ohutust, talutavust ja viirusevastast aktiivsust kombinatsioonis didanosini ja emtritsitabiiniga retroviirusvastast ravi saanud ja mitte saanud lastel. Kolmkümmend seitse patsienti vanuses 3 kuud kuni 6 aastat (mediaan 0,7 aastat) said efavirensravi. Uuringu alguses oli mediaanne plasma HIV-1 RNA 5,88 log₁₀ koopiat/ml, mediaanne CD4+ rakkude arv oli 1144 rakku/mm³ ja mediaanne CD4+ protsent oli 25%. Mediaanne ravi kestus uuringus oli 132 nädalat; 27% patsientidest katkestas ravi enne 48. nädalat. ITT analüüsi kohaselt oli HIV RNA < 400 koopiat/ml ja < 50 koopiat/ml omanud patsientide üldine osakaal 48. nädalal vastavalt 57% (21/37) ja 46% (17/37). CD4+ arvu mediaanne tõus uuringu algusega võrreldes oli 48. nädalal 215 rakku/mm³ ning CD4+ protsendi mediaanne tõus oli 6%.

Uuring PACTG 1021 oli avatud uuring hindamaks efavirensi farmakokineetikat, ohutust, talutavust ja viirusevastast aktiivsust kombinatsioonis didanosini ja emtritsitabiiniga retroviirusvastast ravi mitte saanud lastel. Nelikümmend kolm patsienti vanuses 3 kuud kuni 21 aastat (mediaan 9,6 aastat) said efavirensi annuseid. Uuringu alguses oli mediaanne plasma HIV-1 RNA 4,8 log₁₀ koopiat/ml, mediaanne CD4+ rakkude arv oli 367 rakku/mm³ ja mediaanne CD4+ protsent oli 18%. Mediaanne ravi kestus uuringus oli 181 nädalat; 16% patsientidest katkestas ravi enne 48. nädalat. ITT analüüsi kohaselt oli HIV RNA < 400 koopiat/ml ja < 50 koopiat/ml omanud patsientide üldine osakaal 48. nädalal vastavalt 77% (33/43) ja 70% (30/43). CD4+ arvu mediaanne tõus uuringu algusega võrreldes oli 48. nädalal 238 rakku/mm³ ning CD4+ protsendi mediaanne tõus oli 13%.

Uuring PACTG 382 oli avatud uuring hindamaks efavirensi farmakokineetikat, ohutust, talutavust ja viirusevastast aktiivsust kombinatsioonis nelfinaviiri ja NRTI-ga retroviirusevastast ravi mitte saanud ning NRTI-d saanud lastel. Sada kaks patsienti vanuses 3 kuud kuni 16 aastat (mediaan 5,7 aastat) said efavirensravi. Kaheksakümmend seitse protsenti patsientidest olid eelnevalt saanud retroviirusevastast ravi. Uuringu alguses oli mediaanne plasma HIV-1 RNA 4,57 log₁₀ koopiat/ml, mediaanne CD4+ rakkude arv oli 755 rakku/mm³ ning mediaanne CD4+ protsent oli 30%. Mediaanne ravi kestus uuringus oli 118 nädalat; 25% patsientidest katkestas ravi enne 48. nädalat. ITT analüüsi kohaselt oli HIV RNA < 400 koopiat/ml ja < 50 koopiat/ml omanud patsientide üldine osakaal 48. nädalal vastavalt 57% (58/102) ja 43% (44/102). CD4+ arvu mediaanne tõus uuringu algusega võrreldes oli 48. nädalal 128 rakku/mm³ ning CD4+ protsendi mediaanne tõus oli 5%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ühekordse suukaudse 100...1600 mg annuse manustamist tervetele vabatahtlikele saavutati efavirensi maksimaalne plasmakontsentratsioon 1,6...9,1 µM viie tunniga. Annusest sõltuva C_{max} ja AUC suurenemine ei olnud proportsionaalne ning esines kuni 1600 mg annusteni, viidates suuremate annuste puhul imendumise vähenemisele. Mitmekordne ravimi manustamine ei mõjutanud maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kuluvat aega (3...5 tundi) ja püsivad plasmakontsentratsioonid saavutati 6...7 päevaga.

HIV-infektsiooniga haigetel olid püsikontsentratsiooni tingimustes keskmine C_{max}, C_{min} ja AUC 200 mg, 400 mg ja 600 mg annuse juures lineaarne. 35 patsiendil, kes said 600 mg efavirensit kord päevas, oli püsikontsentratsiooni korral C_{max} 12,9±3,7 µM (29%) [keskmine ± SD (CV)], C_{min} 5,6±3,2 µM (57%) ja AUC 184±73 µMh (40%).

Toidu toime

Tervetele vabatahtlikele efavirensi 600 mg õhukese polümeerikattega tablettide ühekordsel manustamisel suurenesid kõrge või normaalse rasvasisaldusega toidu tarbimise järgselt AUC ja C_{max} vastavalt 28% (90% CI 22%; 33%) ja 79% (90% CI 58%; 102%) võrreldes manustamisega tühjale kõhule (vt lõik 4.4).

Jaotumine

Efavirens seondub suures ulatuses plasmavalkudega (99,5...99,75%), peamiselt albumiiniga. HIV-1 infektsiooniga haigetel, kes said efavirensi 200...600 mg 1 kord päevas vähemalt ühe kuu jooksul, oli ravimi kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus 0,26...1,19% (keskmiselt 0,69%) vastavast plasmakontsentratsioonist. See on proportsionaalselt u 3 korda suurem efavirensi vabast (valkudega mitteseotud) fraktsioonist plasmas.

Biotransformatsioon

Uuringud inimestel ja *in vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomidega on näidanud, et efavirens metaboliseerub peamiselt tsütokroom P450 süsteemis hüdroksüleeritud metaboliitideks, millele järgneb nende metaboliitide glükuroniseerimine. Metaboliidid on HIV-1 suhtes inaktiivsed. *In vitro* uuringud tõestavad, et CYP3A4 ja CYP2B6 on efavirensi metabolismi eest vastutavad peamised isoensüümid ja et efavirens inhibeerib P450 isoensüüme 2C9, 2C19 ja 3A4. *In vitro* uuringutes ei inhibeerinud efavirens CYP2E1 ning inhibeeris CYP2D6 ja CYP1A2 ainult kliiniliselt saavutatavatest kontsentratsioonidest tunduvalt suuremates kontsentratsioonides.

Efavirensi ekspositsioon plasmas võib suurenda patsientidel, kellel on CYP2B6 isoensüümi homosügootne G516T geneetiline variant. Selle seose kliiniline mõju on teadmata, siiski ei saa välistada efavirensiga seotud kõrvaltoimete esinemissageduse ja raskusastme võimalikku suurenemist.

Efavirens indutseerib CYP3A4 ja CYP2B6, mis omakorda indutseerivad efavirensi enda metabolismi, mis võib olla mõnede patsientide puhul kliiniliselt oluline. Tervetele vabatahtlikele korduvate 200...400 mg päevaste annuste manustamisel 10 päeva jooksul, kumuleerus ravim oodatavast vähem (22...42%) ja poolväärtusaeg lühenes võrreldes üksikannuse manustamisega (vt allpool). On ka näidatud, et efavirens indutseerib UGT1A1. Raltegraviiri (üks UGT1A1 substraat) ekspositsioonid vähenevad efavirensi juuresolekul (vt lõik 4.5, tabel 1).

Kuigi *in vitro* andmed viitavad et, efavirens inhibeerib CYP2C9 ja CYP2C19, on *in vivo* olnud vastuolulisi teateid nii nende ensüümide substraatide ekspositsioonide suurenemisest kui ka vähenemisest manustamisel koos efavirensiga. Koosmanustamise lõppmõju on ebaselge.

Eritumine

Efavirensil on suhteliselt pikk poolväärtusaeg: pärast üksikannuse manustamist vähemalt 52 tundi ja pärast korduvat manustamist 40...55 tundi. Radioaktiivselt märgistatud efavirensi annuse manustamise järgselt leiti seda uriinist 14...34%. Muutumatu kujul eritus alla 1% annusest.

Maksakahjustus

Ühekordsete annuste uuringus pikenes poolväärtusaeg 2 korda ühel raske maksakahjustusega patsiendid (Child-Pugh klass C), mis viitab ravimi kuhjumise suuremale tõenäosusele. Korduvate annuste uuringus puudus kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass A) oluline mõju efavirensi farmakokineetikale kontrollrühmaga võrreldes. Puuduvad piisavad andmed, et kindlaks määrata keskmise raskusega või raske maksakahjustuse (Child-Pugh klass B või C) mõju efavirensi farmakokineetikale.

Sugu, rass, eakad

Piiratud andmetel on naistel ning Aasia ja Vaikse Ookeani regiooni patsientidel efavirensi toime tugevam, kuid nad taluvad ravimit sarnaselt teistele. Eakatel pole farmakokineetika uuringuid läbi viidud.

Lapsed

49 lapsele manustati efavirensi 600 mg-le ekvivalentsses annuses (annus arvutati välja kehakaalule vastavalt). Püsiseisundi C_{max} oli 14,1 μM , C_{min} oli 5,6 μM ja AUC oli 216 $\mu\text{M h}$. Efavirensi farmakokineetika lastel ja täiskasvanutel oli sarnane.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tavapärastes genotoksilisuse uuringutes ei ole efavirensil avastatud mutageenseid ega klastogeenseid omadusi.

Rottidel indutseeris efavirens loote resorptsiooni. Ahvidel, kellele manustati annuseid, mille korral plasmakontsentratsioonid olid võrdväärset inimestel saavutatuga, leiti 3 lootel/vastsündinul 20-st vääramengid. Ühel lootel leiti anentsefaalia ja unilateraalne anoftalmia koos sekundaarse keele suurenemisega, teisel lootel oli mikrooftalmia ja kolmandal suulaelõhe. Efavirensiga ravitud rottidel ja küülikutel ei ole malformatsioone leitud.

Biliaarset hüperplaasiat leiti ahvidel, kellele manustati 1 aasta jooksul annuseid, millega saavutati u 2 korda suuremaid keskmisi AUC väärtusi kui inimestele manustatud 600 mg annuste korral. Ravimi manustamise lõpetamisel biliaarne hüperplaasia taandus. Rottidel on kirjeldatud biliaarset fibroosi. Mõnedel ahvidel, kes said efavirensi 1 aasta jooksul, täheldati krampide teket annuste juures, kus AUC väärtused olid 4...13 korda kõrgemad kui inimestel soovitatava annuse juures (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kartsinogeensuse uuringute põhjal esines emashiirtel maksa ja kopsu tuumorite esinemissageduse tõus, samas mitte isashiirtel. Kasvajate tekkemehhanism ning võimalik tähendus inimestele ei ole teada.

Kartsinogeensuse uuringute tulemused isashiirtel, isas- ja emasrottidel olid negatiivsed. Kuigi kartsinogeensus inimestel on teadmata, võib toodud andmete põhjal väita, et efavirensi kliiniline kasu kaalub üle kartsinogeensuse riski inimestel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Hüdoksüpropüütselluloos
Naatriumlaaurüülsulfaat
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Poloksameer 407
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos 6cP (HPMC 2910)
Laktoosmonohüdraat
Titaandioksiid
Makrogool/PEG 3350
Triatsetiin 3
Kollane raudoksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valged läbipaistmatud PVC/PVdC-alumiinium või alumiinium-alumiinium blistrid karbis, mis sisaldab 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti valgetes läbipaistmatutes PVC/PVdC-alumiinium või alumiinium-alumiinium perforereeritud üheannuselistes blistrites.

90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti valgetes läbipaistmatutes PVC/PVdC-alumiinium perforereeritud üheannuselistes blistrites.

Hulgipakend (kimp) mis sisaldab 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakki 30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti) valgetes läbipaistmatutes PVC/PVdC-alumiinium või alumiinium-alumiinium perforereeritud üheannuselistes blistrites.

Hulgipakend (karp) mis sisaldab 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakki 30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti) valgetes läbipaistmatutes PVC/PVdC-alumiinium või alumiinium-alumiinium perforeeritud üheannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/742/001-011

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09/01/2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09/09/2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(D) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp blisterpakendile, mis sisaldab <30><30x1><90><90 x 1> Efavirenz Teva 600 mg õhukese polümeerikattega tabletti

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Efavirenz Teva 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid
efavirens

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg efavirensi.

3. ABIAINED

See sisaldab ka laktoosmonohüdraati. Lisainfot lugege pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Efavirenz Teva 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Kimbu silt hulgpakendile, mis sisaldab 90 (3 pakki 30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti) koos *blue box*'iga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Efavirenz Teva 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid
efavirens

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg efavirensi.

3. ABIAINED

Tablett sisaldab ka laktoosmonohüdraati. Lisainfot lugege pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Hulgpakend: 90 (3 pakki 30 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinud JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/742/004 (hulgipakend (kimp) –PVC/PVDC/alumiinium blister)
EU/1/11/742/009 (hulgipakend (kimp) – alumiinium/alumiinium blister)

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Efavirenz Teva 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karbi silt hulgpakendile, mis sisaldab 90 (3 pakki 30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti) koos *blue box*'iga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Efavirenz Teva 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid
efavirens

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg efavirensi.

3. ABIAINED

Tablett sisaldab ka laktoosmonohüdraati. Lisainfot lugege pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Hulgpakend: 90 (3 pakki 30 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/742/005 (hulgipakend (karp) – PVC/PVDC/alumiinium blister)
EU/1/11/742/010 (hulgipakend (karp) – alumiinium/alumiinium blister)

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Efavirenz Teva 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Hulgipakendi osa, mis sisaldab 90 (3 pakki 30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti) ilma *blue box*'ita

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Efavirenz Teva 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid
efavirens

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg efavirensi.

3. ABIAINED

Tablett sisaldab ka laktoosmonohüdraati. Lisainfot lugege pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgipakendi osa ei või müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/742/001 (30 x 1 – PVC/PVDC/alumiinium blister)
EU/1/11/742/006 (30 x 1 – alumiinium/alumiinium blister)

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Efavirenz Teva 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Efavirenz Teva 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid
efavirens

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht : teave kasutajale

Efavirenz Teva 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid Efavirens

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Efavirenz Teva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Efavirenz Teva võtmist
3. Kuidas Efavirenz Teva't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Efavirenz Teva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Efavirenz Teva ja milleks seda kasutatakse

Efavirenz Teva, mis sisaldab toimeainena efavirensi, on retroviirusevastaste ravimite hulka kuuluv mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor. See on **retroviiruste vastane ravim, mis võitleb inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1)** nakkuse vastu, vähendades viiruse hulka veres. Seda kasutatakse täiskasvanutel, noorukitel ja lastel vanuses 3 aastat ja enam.

Arst määras teile Efavirenz Teva't, kuna teil on HIV-nakkus. Efavirenz Teva koos teiste retroviirusevastaste ravimitega vähendab veres olevate viiruste hulka. See tugevdab teie immuunsüsteemi ja vähendab HIV-nakkusega seotud haiguste tekkeriski.

2. Mida on vaja teada enne Efavirenz Teva võtmist

Ärge võtke Efavirenz Teva't

- **kui olete** efavirensi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**. Küsimuste korral pöörduge arsti või apteekri poole.
- **kui teil on raske maksahaigus**
- **kui te praegu võtate mõnda** järgmistest ravimitest:
 - **astemisool või terfenadiin** (kasutatakse allergianähtude raviks)
 - **bepридиil** (kasutatakse südamehaiguse raviks)
 - **tsisapriid** (kasutatakse kõrvetiste raviks)
 - **tungaltera alkaloidid** (näiteks ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin ja metüülergonoviin) (kasutatakse migreeni ja kobarpeavalude raviks)
 - **midasolaam või triasolaam** (kasutatakse une soodustamiseks)
 - **pimosiid** (kasutatakse teatud psüühikahäirete raviks)
 - **naistepunaürt** (*Hypericum perforatum*) (taimne preparaat, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse korral)

Kui te võtate mõnda nendest ravimitest, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Nende ravimite manustamisel koos Efavirenz Teva'ga võivad tekkida rasked ja/või eluohtlikud kõrvaltoimed, samuti võib muutuda Efavirenz Teva toime.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Efavirenz Teva võtmist pidage nõu oma arstiga.

- **Efavirenz Teva't peab kasutama koos teiste HIV-vastaste ravimitega.** Kui teil alustatakse ravi Efavirenz Teva'ga, kuna teie varasem ravi ei takistanud viiruse paljunemist, siis samal ajal peaksite alustama ravi lisaks veel ühe ravimiga.
- Selle ravimi võtmise ajal **võite siiski HIV-nakkust edasi kanda**, kuigi efektiivne retroviirusevastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga, milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist. See ravim ei ravi HIV-nakkust täielikult välja ning teil võivad tekkida HIV-infektsiooniga seotud nakkused ja haigestumised selle ravi ajal.
- Efavirenz Teva ravi ajal peate jääma arstliku järelevalve alla.
- **Rääkige oma arstile sellest:**
 - **kui teil on esinenud psüühikahäireid**, kaasa arvatud depressiooni või alkoholi või uimastite kuritarvitamist. Rääkige oma arstile otsekohe sellest, kui te tunnete masendust, teil esinevad enesetapumõtted või kummalised mõtted (vt lõik 4 *Võimalikud kõrvaltoimed*).
 - **kui teil on esinenud krampe** või kui te saate krambivastaseid ravimeid, nagu karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin. Kui te võtate mõnda nendest ravimitest, võib arst kontrollida krambivastase ravimi sisaldust teie veres tagamaks, et see ei ole Efavirenz Teva toimel muutunud. Arst võib määrata teile mõne teise krambivastase ravimi.
 - **kui teil on varem esinenud maksahaigus, kaasa arvatud aktiivset kroonilist hepatiiti.** Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, kes saavad kombineeritud retroviirusevastast ravi, on suurem risk raskete ja võimalikult eluohtlike maksaprobleemide tekkeks. Arst võib teha vereanalüüsi, et kontrollida teie maksatalitlust või viia teid üle mõnele teisele ravimile. **Kui teil on raske maksahaigus, ei tohi Efavirenz Teva't võtta** (vt lõik 2 *Ärge võtke Efavirenz Teva't*).
- **Pärast Efavirenz Teva ravi alustamist pidage silmas järgmist:**
 - **pearinglus, unehäired, uimasus, keskendumisraskused või ebaharilikud unenäod.** Need kõrvaltoimed võivad tekkida esimese 1 või 2 ravipäeva jooksul ning taanduvad tavaliselt esimese 2...4 nädalaga.
 - **nahalööbe nähud.** Kui te märkate raskekujulise lööbe nähtusid koos villide tekke ja palavikuga, lõpetage Efavirenz Teva võtmine ja teatage sellest kohe oma arstile. Kui teil on lööve tekkinud mõne teise mittenukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitori kasutamisel, võib teil olla suurem risk lööbe tekkeks Efavirenz Teva ravi ajal.
 - **põletiku- või infektsiooninähud.** Mõnedel kaugelearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsientidel, kellel on esinenud oportunistlike infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist ilmned eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta. Kui täheldate endal mis tahes põletikunähtusid, palun teatage sellest otsekohe oma arstile. Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihaskõrval, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.
 - **luuprobleemid.** Mõnedel kombineeritud retroviirusevastast ravi saavatel patsientidel võib areneda luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on kahjustunud luu verevarustus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusevastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumisraskused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma arsti.

Lapsed ja noorukid

Efavirenz Teva õhukese polümeerikattega tablette ei ole soovitatav kasutada alla 3 aasta vanustel lastel või lastel kehakaaluga alla 40 kg.

Muud ravimid ja Efavirenz Teva

Efavirenz Teva't ei tohi võtta koos teatud ravimitega. Need on loetletud lõigu 2 alguses pealkirja all „Ärge võtke Efavirenz Teva't“. Nendeks on mõned sageli kasutatavad ravimid ja ravimtaim (naistepunaürt), mis võivad põhjustada tõsiseid koostoimeid.

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Efavirenz Teva'l võib olla koostoimeid teiste ravimitega, sealhulgas taimsete ravimitega nagu hõlmikpuu ekstraktid. Selle tagajärjel võib muutuda Efavirenz Teva või teiste ravimite sisaldus veres, mistõttu muutub ravimite toime või süvenevad kõrvaltoimed. Mõningatel juhtudel võib arst korrigeerida annust või kontrollida ravimi sisaldust veres. **Tähtis on teavitada arsti või apteekrit sellest, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:**

- **Teised HIV-vastased ravimid:**
 - proteaasi inhibiitorid: darunaviir, indinaviir, lopinaviir/ritonaviir, ritonaviir, ritonaviiriga potentseeritud atazanaviir, sakvinaaviir või fosamprenaviir/sakvinaaviir. Arst võib kaaluda mõne teise ravimi määramist või proteaasi inhibiitorite annuse muutmist.
 - maravirok.
 - kombinatsioontabletti, mis sisaldab efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviiri ei tohi võtta koos Efavirenz Teva'ga, kui teie arst ei ole nii soovitanud, sest see sisaldab efavirensi, mis on ka Efavirenz Teva's sisalduv toimeaine.
- **Ravimid C-hepatiidi viirusinfektsiooni raviks:** botsepreviir, telapreviir, simepreviir.
- **Ravimid bakteriaalsete infektsioonide,** sealhulgas tuberkuloosi ja AIDSiga seotud *Mycobacterium avium* kompleksi raviks: klaritromütsiin, rifabutiin, rifampitsiin. Arst võib kaaluda annuse muutmist või mõne teise antibiootikumi määramist. Lisaks võib arst määrata Efavirenz Teva't suuremas annuses.
- **Seennakkuste ravimid:**
 - vorikonasool. Efavirenz Teva võib vähendada vorikonasooli sisaldust veres ja vorikonasool võib suurendada efavirensi sisaldust veres. Nende ravimite koosmanustamisel tuleb vorikonasooli annust suurendada ja efavirensi annust vähendada. Pidage kõigepealt nõu arstiga.
 - itrakonasool. Efavirenz Teva võib vähendada itrakonasooli sisaldust veres.
 - posakonasool. Efavirenz Teva võib vähendada posakonasooli sisaldust veres.
- **Malaaria ravimid:**
 - artemeeter/lumefantriin. Efavirenz Teva võib vähendada artemeetri/lumefantriini hulka teie veres.
 - atovakvoon ja proguaniil. Etavirenz Teva võib vähendada atovakvooni ja proguaniili hulka teie veres.
- **Krambiravimid (antikonvulsandid):** karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal. Efavirenz Teva võib vähendada või suurendada krambiravimi sisaldust veres. Karbamasepiini toimel võib väheneda Efavirenz Teva toime. Arst võib kaaluda mõne teise krambiravimi määramist.
- **Vererasvade (nimetatakse ka statiinideks) taset langetavad ravimid:** atorvastatiin, pravastatiin, simvastatiin. Efavirenz Teva võib vähendada statiinide sisaldust veres. Arst kontrollib kolesteroolitaset ja kaalub vajadusel statiini annuse muutmist.
- **Metadoon** (ravim, mida kasutatakse opiaadisõltuvuse raviks): arstil võib olla vaja muuta metadooni annust.
- **Sertraliin** (depressiooniravim): arstil võib olla vaja muuta sertraliini annust.
- **Bupropioon** (ravim, millega ravitakse depressiooni või aidatakse teil suitsetamist maha jätta). Teie arstil võib olla vajalik muuta bupropiooni annust.

- **Diltiaseem või sarnased ravimid (nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks, need on ravimid, mida kasutatakse tavaliselt kõrge vererõhu või südameprobleemide korral):** kui te alustate Efavirenz Teva võtmist, võib arst korrigeerida kaltsiumikanali blokaatori annust.
- **Immunosupressandid, nagu tsüklosporiin, siroliimus või takroliimus** (ravimid, mida kasutatakse siiriku äratõukereaktsiooni vältimiseks): Efavirenz Teva ravi alustamise või lõpetamise järgselt jälgib arst hoolikalt immunosupressandi sisaldust plasmas ning võib muuta selle annust.
- **Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid, nagu antibeebipillid, süstitavad vahendid (näiteks Depo-Provera) või rasestumisvastane implantaat (näiteks Implanon):** lisaks peate kasutama usaldusväärset rasestumisvastast barjäärimeetodit (vt Rasedus, imetamine ja viljakus). Efavirenz Teva toimel võib väheneda hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite tõhusus. Rasedused on tekkinud Efavirenz Teva't võtvatel naistel, kes kasutavad rasestumisvastast implantaati, kuigi ei ole kindlaks tehtud, kas Efavirenz Teva ravi põhjustas rasestumisvastase kaitse ebaõnnestumist.
- **Varfariin või atsenokumarool** (ravimid, mida kasutatakse verehüübivuse vähendamiseks): arstil võib olla vaja korrigeerida varfariini või atsenokumarooli annust.
- **Hõlmikpuu ekstraktid** (taimne ravim).

Efavirenz Teva koos toidu ja joogiga

Efavirenz Teva võtmine siis, kui kõht on tühi, võib vähendada kõrvaltoimeid. Efavirenz Teva võtmise ajal tuleb vältida greibimahla joomist.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Naised ei tohi rasestuda Efavirenz Teva ravi ajal ja 12 nädala jooksul pärast ravi lõppu. Arst võib öelda, et te teeksite enne Efavirenz Teva ravi alustamist rasedustesti veendumaks, et te ei ole rase.

Kui te võite Efavirenz Teva võtmise ajal rasestuda, peate kasutama usaldusväärset barjäärimeetodit (näiteks kondoomi) koos teiste rasestumisvastaste meetoditega, sealhulgas suukaudsed (pillid) või muud hormonaalsed rasestumisvastased vahendid (näiteks implantaadid, süstid). Efavirenz võib püsida teie veres teatud aja jooksul pärast ravi lõppu. Seetõttu peate jätkama eespool kirjeldatud rasestumisvastaste vahendite kasutamist 12 nädala jooksul pärast Efavirenz Teva ravi lõppu.

Rääkige oma arstile otsekohe sellest, kui te olete rase või planeerite rasedust. Kui te olete rase, siis tohib Efavirenz Teva't kasutada ainult juhul, kui teie ja teie arst seda hädavajalikuks peate. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tõsisemaid sünnidefekte on täheldatud veel sündimata loomadel ja raseduse ajal efavirensiga või efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviiri sisaldava kombinatsioonravimiga ravitud naiste vastsündinutel. Kui te olete võtnud Efavirenz Teva't või efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviiri sisaldavat kombinatsioontabletti raseduse ajal, võib arst teha teile regulaarselt vereanalüüse ja muid diagnostilisi uuringuid teie lapse arengu jälgimiseks.

Efavirenz Teva kasutamise ajal **ei tohi last rinnaga toita.**

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Efavirenz Teva sisaldab efavirensi ja võib põhjustada pearinglust, keskendumisvõime vähenemist ja uimasust. Selliste nähtude esinemisel ärge juhtige autot ega töötage masinate või mehhanismidega.

Oluline teave mõningate Efavirenz Teva koostisainete suhtes

Efavirenz Teva sisaldab 9,98 mg laktoosi (monohüdraadina) iga 600 mg päevaannuse kohta. Kui arst on teile rääkinud, et teil on mõningate suhkrute suhtes talumatus, siis enne selle ravimi kasutamist võtke ühendust oma arstiga.

3. Kuidas Efavirenz Teva't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Arst määrab teile sobiva annuse.

- Täiskasvanutele on annus 600 mg üks kord ööpäevas.
- Efavirenz Teva annust võib olla vajalik suurendada või vähendada, kui te võtate ka teatud ravimeid (vt Muud ravimid ja Efavirenz Teva).
- Efavirenz Teva't võetakse suu kaudu. Efavirenz Teva't soovitatakse sisse võtta siis, kui kõht on tühi; eelistatavalt magamaminekuajal. See aitab muuta mõned kõrvaltoimed (näiteks pearingluse ja uimasuse) vähem häirivaks. Üldiselt määratletakse kõhtu tühjuna 1 tund enne ja 2 tundi pärast sööki.
- Soovitav on neelata alla tablett tervelt koos veega.
- Efavirenz Teva't tuleb võtta iga päev.
- Efavirenz Teva't ei tohi kunagi kasutada ainsa ravimina HIV-nakkuse vastu. Efavirenz Teva't tuleb alati kasutada koos teiste HIV-vastaste ravimitega.

Kasutamine lastel ja noorukitel

- Efavirensi õhukese polümeerikattega tabletid ei sobi kasutamiseks lastele kehakaaluga alla 40 kg.
- 40 kg või rohkem kaaluvatele lastele manustatakse 600 mg üks kord päevas.

Kui te võtate Efavirenz Teva't rohkem kui ettenähtud

Kui te võtsite Efavirenz Teva't rohkem kui vaja, siis võtke ühendust arstiga või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda. Võtke ravimi pakend endaga kaasa, et oleks teada, millist ravimit olete võtnud.

Kui te unustate Efavirenz Teva't võtta

Proovige ravimi võtmist mitte unustada. **Kui üks annus jäi vahele**, siis võtke see kohe, kui meelde tuleb, kuid ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui teil läheb vaja abi ravimi võtmise paremaks planeerimiseks, paluge abi arstilt või apteekrilt.

Kui te lõpetate Efavirenz Teva võtmise

Kui Efavirenz Teva hakkab otsa saama, siis küsige arstilt aegsasti uus retsept. See on väga oluline, kuna isegi ravimi lühiaegsel manustamise katkestamisel võib viiruste hulk organismis hakata kasvama. Pärast võib haigus olla raskemini ravitav.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

HIV-nakkuse ravimisel ei ole alati võimalik öelda, kas mõned soovimatud toimed on põhjustatud Efavirenz Teva või teiste samaaegselt kasutatavate ravimite või HIV-nakkuse poolt.

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Kõige märgatavamad kõrvaltoimed efavirensi koosmanustamisel teiste HIV-vastaste ravimitega on nahalööve ja närvisüsteemi häired.

Kui teil tekib nahalööve, siis konsulteerige arstiga, kuna paljud lööbed võivad olla rasked; enamikel juhtudel kaob lööve siiski ilma Efavirenz Teva ravi muutmata. Nahalöövet esineb sagedamini Efavirenz Teva'ga ravitud lastel.

Närvisüsteemi vaevused esinevad rohkem ravi alustamisel ja vähenevad üldiselt esimeste nädalate jooksul. Ühes uuringus tekkisid närvisüsteemi sümptomid tihti esimese 1...3 tunni jooksul peale annuse võtmist. Kui teil esinevad mõned kõrvalnähud, siis arst võib soovitada teil Efavirenz Teva't võtta õhtuti enne magama heitmist tühjale kõhule. Mõnel patsiendil võib tekkida raskemaid sümptomeid, mis mõjutavad meeleolu ja selget mõtlemist. Osad patsiendid on sooritanud enesetapu. Need probleemid esinevad sagedamini patsientidel, kellel on varem esinenud vaimuhaigusi. Alati informeerige arsti, kui teil tekivad Efavirenz Teva kasutamise ajal need või mõned muud kõrvaltoimed.

Informeerige oma arsti sellest, kui te märkate mõnda järgnevalt loetletud kõrvaltoimeid:

Väga sage (tekib rohkem kui ühel kasutajal 10-st)

- nahalööve

Sage (tekib 1...10 kasutajal 100-st)

- ebaharilikud unenäod, keskendumisraskused, pearinglus, peavalu, unehäired, uimasus, koordinatsiooni- või tasakaaluhäired
- kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine
- sügelus
- väsimus
- ärevustunne, masendustunne

Uuringud võivad näidata:

- maksaensüümide aktiivsuse suurenemist veres
- triglütseriidide (rasvhapete) hulga suurenemist veres

Aeg-ajalt (tekib 1...10 kasutajal 1000-st)

- närvilisus, unustamine, segasus, krambid, ebatavalised mõtted
- ähmane nägemine
- pöörlemis- või kaldumistunne (vertiigo)
- kõhunäärme põletikust tingitud kõhuvalu
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus), mis võib põhjustada tõsiseid nahareaktsioone (multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom)
- naha või silmavalgete kollasus, sügelus või kõhuvalu, mida põhjustab maksapõletik
- rindade suurenemine meestel
- vihane käitumine, meeleolu muutused, asjade nägemine või kuulmine, mida ei ole tegelikult olemas (hallutsinatsioonid), maania (psüühikahäire, mida iseloomustavad üliaktiivsuse, üleva meeleolu või ärrituvuse episoodid), paranoia, enesetapumõtted
- vilin, kumin või muu püsiv heli kõrvus
- treemor (värisemine)
- õhetus

Uuringud võivad näidata:

- kolesteroolisisalduse suurenemist veres

Harv (tekib 1...10 kasutajal 10 000-st)

- sügelev lööve, mis on põhjustatud reaktsioonist päikesevalgusele
- efavirensi kasutamisel on tekkinud maksapuudulikkus, mis mõningatel juhtudel põhjustab surma või vajab maksasiirdamist. Enamik juhtusid on tekkinud juba olemasoleva maksahaigusega patsientidel, kuid üksikuid teateid on saadud ka eelneva maksahaigusega patsientide kohta.
- seletamatu ahastustunne, mis ei ole seotud hallutsinatsioonidega, kuid siis võib olla keeruline mõelda selgelt või mõistlikult
- enesetapp

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi kaudu, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Efavirenz Teva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast "Kõlblik kuni". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Efavirenz Teva sisaldab

- Üks Efavirenz Teva tablett sisaldab 600 mg toimeainet efavirensi.
- Teised koostisosad on: tableti sisu - mikrokristalliline tselluloos, hüdroksüpropüültselluloos, naatriumlaurüülsulfaat, naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), poloksameer 407 ja magneesiumstearaat; tableti kate - koostisse kuuluvad hüpromelloos, laktoosmonohüdraat, titaandioksiid, makrogool/PEG 3350, triatsetiin ja kollane raudoksiid.

Kuidas Efavirenz Teva välja näeb ja pakendi sisu

- Õhukese polümeerikattega tablett: kollane kapslikujuline õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on sisse pressitud märgistus „Teva“ ja teisel küljel „7541“
- Efavirenz Teva on saadaval järgmistes pakendi suurustes: 30, 90 õhukese polümeerikattega tabletti või 30 x 1õhukese polümeerikattega tabletti (perforeeritud üheannuselistes blistrites) või hulgi pakend (kimp või karp) mis sisaldab 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakki 30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

<p>Belgique/België/Belgien Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tel/Tél: +32 3 820 73 73</p> <p>България Тева Фармасютикълс България ЕООД Телефон: +359 2 489 95 82</p> <p>Česká republika Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o Telephone: +(420) 251 007 111</p>	<p>Lietuva UAB “Sicor Biotech” Telephone: +370 5 266 02 03</p> <p>Luxembourg/Luxemburg Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Belgique/Belgien Tel/Tél: +32 3 820 73 73</p> <p>Magyarország Teva Gyógyszergyár Zrt. Tel: +(36) 1 288 6400</p>
<p>Danmark Teva Denmark A/S Telephone: +(45) 4498 5511</p>	<p>Malta Teva Pharmaceuticals Ireland L-Irlanda Tel: +353 51 321740</p>
<p>Deutschland ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02</p>	<p>Nederland Teva Nederland B.V. Tel: +31 (0) 800 0228 400</p>
<p>Eesti Teva Eesti esindus UAB “Sicor Biotech” Eesti filiaal Telephone: +372 661 0801</p>	<p>Norge Teva Norway AS Telephone: +(47) 66 77 55 90</p>
<p>Ελλάδα Teva Ελλάς Α.Ε. Τηλ: +30 210 72 79 099</p>	<p>Österreich ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Telephone: +43 1 97 007</p>
<p>España Teva Pharma, S.L.U. Telephone: +(34) 91 387 32 80</p>	<p>Polska Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o Telephone: +(48) 22 345 93 00</p>
<p>France Teva Santé Telephone: +(33) 1 55 91 7800</p> <p>Hrvatska Pliva Hrvatska d.o.o. Tel:+ 385 1 37 20 000</p>	<p>Portugal Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Telephone: +351 214 767 550</p> <p>România Teva Pharmaceuticals S.R.L Telephone: +4021 230 65 24</p>
<p>Ireland Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 (0) 51 321 740</p>	<p>Slovenija Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 1 58 90 390</p>
<p>Ísland ratiopharm Oy Finnland</p>	<p>Slovenská republika Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Telephone: +(421) 2 5726 7911</p>

Puh/Tel: +358 20 180 5900	
Italia Teva Italia S.r.l. Telephone: +(39) 028917981	Suomi/Finland ratiopharm Oy Puh/Tel: +358 20 180 5900
Κύπρος Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα 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 67 323 666	United Kingdom Teva UK Limited Telephone: +44(0) 1977 628 500

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.